

Parecer técnico-científico: Ozurdex[®] (implante biodegradável de dexametasona) no tratamento do edema macular diabético

Cliente: Allergan

Versão: 10 de fevereiro de 2020

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

OZURDEX® (IMPLANTE BIODEGRADÁVEL DE DEXAMETASONA) NO TRATAMENTO DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Elaborado por Sense Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação Ozurdex®, conforme solicitação da Allergan, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Fevereiro de 2020.

CONFIDENCIAL

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

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TÍTULO: Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) no tratamento do edema macular diabético

ÓRGÃO FINANCIADOR: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda

AUTORES: Ayke Adnet de Lima¹, Carolina Carvalho Guilhon², Laura Murta Amaral³, Enzo Waiti Asano⁴

REVISORES: Laura Duprat⁵, Gabriel Andrade⁶, Gabriela Romariz Cardone⁷, Eleni Souza Villoslada⁸

¹ Biomédico, analista de projetos na SENSE Company;

² Farmacêutica, analista de projetos na SENSE Company;

³ Biomédica, gerente de projetos na SENSE Company;

⁴ Engenheiro, analista de projetos na SENSE Company.

⁵ Médica oftalmologista, gerente médica na ALLERGAN

⁶ Médico oftalmologista, UNIFESP, INSTITUTO DA VISÃO, SANTA CASA DE SP

⁷ Executiva, diretora de acesso e economia da saúde na ALLERGAN

⁸ Farmacêutica, gerente de acesso na ALLERGAN

CONFIDENCIAL

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

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: O uso do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético, que falham à terapia com agente anti-VEGF?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A incorporação do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) possibilita o acesso a uma alternativa terapêutica eficaz e segura para pacientes com edema macular diabético que falham à terapia com agente anti-VEGF (31,6%), uma vez que no cenário atual do SUS, esses pacientes não possuem outro tipo de tratamento. Destaca-se que Ozurdex® é um implante biodegradável que sofre degradação lenta com liberação controlada do fármaco por difusão de modo bifásico, facilitando a eficácia continuada do tratamento. Além disso, uma vez que o implante é biodegradável, implantes subsequentes podem ser inseridos sem a necessidade de remoção cirúrgica do implante pré-existente.

População-alvo: Pacientes adultos com edema macula diabético após falha à terapia com agente anti-VEGF.

Local de utilização da tecnologia: Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) deve ser utilizado sob condições controladas assépticas sem necessidade de internação.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2020 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 13 estudos, sendo uma meta-análise, quatro publicações relacionadas ao estudo clínico MEAD, um estudo clínico não randomizado e sete estudos observacionais. O estudo MEAD compilou dois ensaios clínicos randomizados idênticos em uma publicação além de três subanálises. De acordo com os resultados, o implante intravítreo de dexametasona 0,7 mg apresentou maior eficácia que o braço procedimento simulado, com resultados estatisticamente significativos para melhora de ≥ 15 letras na melhor acuidade visual corrigida (BCVA), variação média da BCVA durante o estudo, variação na BCVA em cada visita, tempo até a melhora de ≥ 15 letras na BCVA, porcentagem de pacientes com BCVA $\geq 20/40$ a cada visita do estudo, e variação média da espessura central da retina. Com perfil de segurança satisfatório. Em subanálise específica para pacientes previamente tratados com anti-VEGF, o implante intravítreo de dexametasona 0,7 mg apresentou um maior percentual de pacientes com ganho ≥ 15 letras ao final do estudo, quando comparado ao grupo de procedimento simulado. Também foram observados melhores resultados para a variação média na BCVA e na espessura central da retina. O perfil de segurança foi semelhante ao observado na população total do estudo. na população geral. Adicionalmente, os dados de vida real demonstraram que o uso do implante intravítreo de dexametasona foi eficaz para o tratamento de pacientes com deficiência visual em função do edema macular diabético, levando a uma melhora significativa da BCVA. Também foram observadas reduções significativas na espessura da retina central, centro da mácula, centro da fóvea e do subcampo central.

Qualidade da evidência:

| | |
|---|---|
| Porcentagem de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 5 ou ≥ 10 letras na acuidade visual | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Porcentagem de pacientes com resolução do edema | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Variação média na BCVA | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Variação na espessura central da retina | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |

CONFIDENCIAL

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

| | |
|---|---|
| Varição média na EFC | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição média no volume macular | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição média na EMC | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição na ESC | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Tempo até atingir o percentil 10 para melhora de ≥15 letras na BCVA em relação ao <i>baseline</i> | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Tempo médio para recorrência | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Morfologia da retina | () Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Segurança | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição da PIO | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |

Síntese de informações econômicas: Foi realizada uma análise de custo-efetividade do tratamento com o implante biodegradável de dexametasona no tratamento do EMD em pacientes que falharam à terapia prévia com agente anti-VEGF durante um horizonte temporal de 3 anos. O resultado da análise de custo-efetividade demonstrou que o implante biodegradável de dexametasona é capaz de promover ganhos de 15 ou mais letras em um número maior de pacientes, porém, com custo superior ao comparador (“sem tratamento”). As análises de sensibilidade, univariada e probabilística, mostraram resultados robustos a favor do implante biodegradável de dexametasona, apresentando ganho de eficácia independente das variações dos parâmetros. Para a análise de impacto orçamentário, foram consideradas duas estimativas de população elegível, sendo uma epidemiológica e outra por demanda aferida. Foram considerados dois cenários: Base e com adoção de protocolo de tratamento. Para o cenário base, no qual considera apenas o custo de duas aplicações do implante biodegradável de dexametasona, utilizando dados epidemiológicos para a população elegível, estima-se o tratamento de aproximadamente 69-72 mil pacientes ao ano, gerando um impacto de R\$ 343-360 milhões por ano e um incremento acumulado de R\$ 1,76 bilhões em cinco anos. Ainda para o cenário base, com a abordagem por demanda aferida, estimou-se 6-6,5 mil pacientes ao ano, um impacto de R\$ 31-32 milhões ao ano e um acumulado de R\$ 160 milhões em cinco anos. No cenário por protocolo, comparando o tratamento contínuo com aflibercepte *versus* a incorporação do implante biodegradável de dexametasona após a falha com o tratamento de aflibercepte, espera-se uma economia de R\$ 3,5 milhões e R\$ 39,1 milhões para a abordagem por demanda aferida e epidemiológica, respectivamente.

CONFIDENCIAL

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

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| RESUMO EXECUTIVO..... | 4 |
| SUMÁRIO..... | 6 |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES..... | 9 |
| LISTA DE TABELAS..... | 11 |
| LISTA DE FIGURAS..... | 13 |
| 1. CONTEXTO..... | 15 |
| 1.1. Objetivo do parecer..... | 15 |
| 1.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico..... | 15 |
| 2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA..... | 17 |
| 2.1. Diabetes <i>mellitus</i> , retinopatia diabética e o edema macular diabético..... | 17 |
| 2.2. Epidemiologia e fatores de risco..... | 19 |
| 2.3. Fisiopatologia..... | 23 |
| 2.4. Impacto da doença..... | 26 |
| 2.5. Diagnóstico..... | 30 |
| 2.5.1 Classificação..... | 31 |
| 2.6. Tratamento..... | 31 |
| 2.7. Necessidades médicas não atendidas..... | 33 |
| 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA..... | 35 |
| 3.1. Indicação e apresentação..... | 35 |
| 3.2. Posologia e modo de administração..... | 35 |
| 3.3. Mecanismo de ação..... | 36 |
| 3.4. Preço do produto..... | 36 |
| 3.5. Posicionamento do produto no mercado..... | 36 |
| 4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS..... | 38 |
| 5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS..... | 39 |
| 5.1. Questão do Estudo..... | 39 |
| 5.1.1 Intervenção..... | 39 |
| 5.1.2 População..... | 39 |
| 5.1.3 Comparação..... | 40 |
| 5.2. Estratégia de busca..... | 40 |
| 5.2.1 Fontes de dados..... | 40 |
| 5.2.2 Vocabulário controlado..... | 40 |
| 5.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos..... | 46 |

CONFIDENCIAL

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

| | | |
|--------|--|-----|
| 5.4. | Critérios de qualidade | 46 |
| 5.4.1 | Avaliação crítica..... | 46 |
| 5.4.2 | Qualidade da evidência | 47 |
| 5.5. | Resultados da busca realizada (avaliação clínica) | 48 |
| 5.5.1 | Seleção dos artigos..... | 48 |
| 5.5.2 | Descrição dos estudos selecionados | 50 |
| 5.5.3 | Análise da qualidade da evidência | 85 |
| 5.5.4 | Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 86 | |
| 5.6. | Resultados da busca realizada (estudos econômicos) | 94 |
| 5.7. | Outras evidências científicas..... | 94 |
| | Estudo BEVORDEX -Gillies, 2014 | 95 |
| 6. | RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS | 97 |
| 7. | AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 98 |
| 7.1. | Objetivo | 98 |
| 7.2. | População-alvo | 98 |
| 7.3. | Horizonte de tempo | 98 |
| 7.4. | Comparadores | 98 |
| 7.5. | Taxa de desconto | 99 |
| 7.6. | Desfecho..... | 99 |
| 7.7. | Modelo | 99 |
| 7.8. | Dados de eficácia..... | 100 |
| 7.9. | Padrão de uso de recursos e custos | 101 |
| 7.9.1 | Custo de aquisição e administração de medicamentos | 101 |
| 7.9.2 | Custo de tratamento | 102 |
| 7.9.3 | Custo médicos | 102 |
| 7.9.4 | Custo de manejo de eventos adversos | 103 |
| 7.10. | Resultados | 104 |
| 7.11. | Análise de sensibilidade univariada | 105 |
| 7.12. | Análise de sensibilidade probabilística | 106 |
| 8. | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... | 109 |
| 8.1. | População elegível..... | 109 |
| 8.2. | Custos | 111 |
| 8.2.1. | Cenário base..... | 112 |

CONFIDENCIAL

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

| | | |
|--------|---|-------------------------------------|
| 8.2.2. | Cenário por protocolo | 112 |
| 8.3. | Impacto orçamentário..... | 113 |
| 8.3.1. | Cenário base | 113 |
| 8.3.2. | Cenário por protocolo | 113 |
| 9. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 115 |
| 10. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 118 |
| | ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OZURDEX® | 128 |
| | ANEXO 2. BULA ATUALIZADA ANVISA OZURDEX® | Error! Bookmark not defined. |
| | ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 130 |
| | ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS | 131 |
| | ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> | 143 |
| | ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS..... | 144 |
| | ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE | 145 |

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

| | |
|---------|--|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AGE | Produtos finais de glicação avançada |
| Ang-2 | Angiopietina 2 |
| ASC | Área sob a curva |
| ASP | Análise de sensibilidade probabilística |
| ASU | Análise de sensibilidade univariada |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| BCVA | Melhor acuidade visual corrigida |
| CBO | Conselho Brasileiro de Oftalmologia |
| CMED | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias |
| CRD | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> |
| DM | Diabetes <i>mellitus</i> |
| DP | Desvio padrão |
| EA | Evento adverso |
| EAS | Evento adverso sério |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| EFC | Espessura foveal central |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EMC | Espessura macular central |
| EMD | Edema macular diabético |
| ESCR | Espessura do subcampo central da retina |
| ETDRS | <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> |
| FDA | <i>Food and Drugs Administration</i> |
| HAS | <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| IC | Intervalo de confiança |
| ICAM-1 | Molécula de adesão intercelular 1 |
| ICMS | Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| IID | Implante intravítreo de dexametasona |
| IL | Interleucina |
| ITT | <i>Intention-to-treat</i> |
| IVI | <i>Impact of Vision Impairment</i> |
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |

CONFIDENCIAL

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

| | |
|---------|--|
| LogMAR | Logaritmo do ângulo mínimo de resolução |
| MCP-1 | Proteína de quimioatração de monócitos 1 |
| MMP | Metaloproteinases da matriz |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| OCT | Tomografia de coerência óptica da retina |
| PIO | Pressão intraocular |
| PKC | Proteína quinase C |
| RD | Retinopatia diabética |
| ROS | Espécies reativas de oxigênio |
| RS | Revisão sistemática |
| RVO | Oclusão da veia retiniana |
| RCEI | Razão de custo-efetividade incremental |
| SIGTAP | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TGA | <i>Therapeutic Goods Administration</i> |
| TNF | Fator de necrose tumoral |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |
| Vigitel | Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis por inquérito telefônico |
| VM | Volume macular |

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1. Ranking de países com maior número de habitantes entre 20 e 79 anos com diabetes, estimado para os anos de 2017 e 2045. Adaptado de IDF, 2017. (7) | 21 |
| Tabela 2. Atividades afetadas pelo comprometimento parcial ou total da visão. Adaptado de The Diabetic Retinopathy Barometer Report, 2016. (34) | 29 |
| Tabela 3. Tratamentos recomendados e suas indicações. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017. (2) | 32 |
| Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO. | 39 |
| Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca. | 41 |
| Tabela 6. Estratégias de busca. | 44 |
| Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. | 49 |
| Tabela 8. Perfil de tratamento prévio no baseline. Adaptado de Boyer, 2014. (63) | 53 |
| Tabela 9. EAs no olho do estudo relatados em $\geq 2\%$ dos olhos estudados em qualquer grupo de tratamento. Boyer, 2014. (63) | 58 |
| Tabela 10. Eficácia no subgrupo que recebeu tratamento prévio com anti-VEGF. Augustin, 2015. (64) | 62 |
| Tabela 11. Incidência de eventos adversos (população de segurança). Augustin, 2015. (64).... | 63 |
| Tabela 12. Variação média em relação ao baseline de BCVA (logMAR), EFC, VM e PIO. Totan, 2016. (68) | 66 |
| Tabela 13. Tratamentos prévios para EMD. Adaptado de Akincioğlu, 2017. (69) | 73 |
| Tabela 14. Desfechos em 12 meses. Adaptado de Busch, 2018. (71)..... | 80 |
| Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência..... | 85 |
| Tabela 16. Resumo dos estudos incluídos para análise – meta-análise e estudo MEAD. | 86 |
| Tabela 17. Resumo dos estudos incluídos para análise – estudos observacionais e não randomizados..... | 88 |
| Tabela 18. Resumo dos estudos incluídos para análise – estudos observacionais e não randomizados..... | 90 |
| Tabela 19. Resumo dos estudos incluídos para análise – estudos observacionais e não randomizados..... | 92 |
| Tabela 20. Dados de eficácia no subgrupo de pacientes previamente tratados com anti-VEGF. Adaptado de Augustin et al., 2015. (64) | 100 |
| Tabela 21. Ocorrência de eventos adversos. Adaptado de Augustin, 2015. (64) | 101 |
| Tabela 22. Custo de aquisição de medicamentos..... | 101 |
| Tabela 23. Custo de tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).102 | |

CONFIDENCIAL

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

| | |
|--|-----|
| Tabela 24. Custos médicos. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4) | 102 |
| Tabela 25. Custo de visitas: avaliação de eficácia e avaliação de segurança..... | 103 |
| Tabela 26. Custo de manejo de eventos adversos. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4) | 103 |
| Tabela 27. Resultados em 3 anos..... | 104 |
| Tabela 28. Parâmetro variados na ASU..... | 105 |
| Tabela 29. Parâmetros variados para a ASP..... | 107 |
| Tabela 30. Estimativa epidemiológica do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)..... | 110 |
| Tabela 31. Estimativa por demanda aferida do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)..... | 111 |
| Tabela 32. Número de aplicações por ano. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4) | 112 |
| Tabela 33. Cenário base: Impacto orçamentário incremental (em milhões). | 113 |
| Tabela 34. Cenário por protocolo: Impacto orçamentário incremental para a estimativa epidemiológica (em milhões)..... | 114 |
| Tabela 35. Cenário por protocolo: Impacto orçamentário incremental para a estimativa por demanda aferida (em milhões)..... | 114 |

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Alteração ocular em função do quadro de retinopatia diabética. Adaptado de American Optometric Association, 2020. (14) | 18 |
| Figura 2. Número estimado de pessoas com diabetes por região nos anos de 2017 e 2045. Adaptado de IDF, 2017. (7) | 20 |
| Figura 3. Fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de EMD. Adaptado de The Diabetic Retinopathy Barometer Report, 2016. (34) | 23 |
| Figura 4. Fisiopatologia do edema macular diabético. Adaptado de Das, 2015. (30) | 26 |
| Figura 5. Prevalência de comorbidades relacionadas à diabetes (A) e comorbidades oculares (B) durante o acompanhamento do estudo, entre pacientes com EMD e controles livres de EMD. Adaptado de Kiss, 2016. (40)..... | 27 |
| Figura 6. Impacto de condições crônicas na qualidade de vida dos pacientes. Sivaprasad, 2016. (43) | 28 |
| Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (61) | 47 |
| Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. | 48 |
| Figura 9. Forest plot da variação média estimada da BCVA em todos os estudos. Adaptado de Khan, 2017. (62) | 51 |
| Figura 10. Porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 15 letras em BCVA em relação ao baseline. Boyer, 2014. (63) | 54 |
| Figura 11. Porcentagem de pacientes que alcançaram melhora na BCVA. (A) melhora ≥ 15 letras em relação ao baseline (B) BCVA 20/40 ou melhor. * $p \leq 0,048$ vs. procedimento simulado. Boyer, 2014. (63) | 56 |
| Figura 12. Variação média na BCVA em relação ao baseline para (A) população total, (B) subgrupo de pacientes com olhos pseudofácicos no baseline. Boyer, 2014. (63) | 57 |
| Figura 13. Análise de sobrevivência para o tempo até melhora de ≥ 15 letras na BCVA, em relação ao baseline. * $p < 0,001$ vs. procedimento simulado. Augustin, 2015. (64) | 63 |
| Figura 14. BCVA média durante o período de estudo. Adaptado de Lazic, 2014. (66) | 68 |
| Figura 15. Pressão intraocular média durante o estudo. Adaptado de Lazic, 2014. (66) | 69 |
| Figura 16. ETDRS em pacientes com EMD persistentes tratados com IID por um período de 18 meses. Adaptado de Pacella, 2016. (67) | 71 |
| Figura 17. EMC em pacientes com EMD persistente tratados com IID por um período de 18 meses. Adaptado de Pacella, 2016. (67) | 71 |

CONFIDENCIAL

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

| | |
|--|-----|
| Figura 18. Variação média da BCVA em 12 meses em relação ao baseline. Adaptado de Akincioğlu, 2017. (69)..... | 74 |
| Figura 19. Evolução da acuidade visual em pacientes com EMD ao longo do tempo. Chatziralli, 2017 (70). | 75 |
| Figura 20. Evolução da ESC em pacientes com EMD ao longo do tempo. Chatziralli, 2017 (70). | 76 |
| Figura 21. Variação média na acuidade visual ao longo de 12 meses de acompanhamento, tendo como referência o mês 3. Adaptado de Busch, 2018. (71) | 78 |
| Figura 22. Variação média na ESC ao longo de 12 meses de acompanhamento, tendo como referência o mês 3. Adaptado de Busch, 2018. (71) | 79 |
| Figura 23. Proporção de olhos estratificada pela variação na acuidade visual no mês 12 em comparação ao mês 3. Adaptado de Busch, 2018. (71)..... | 81 |
| Figura 24. Variação da acuidade visual em dois meses em relação ao baseline após cada tratamento e na recorrência. Adaptado de Hatz, 2018. (72)..... | 83 |
| Figura 25. Fluxograma de seleção de estudos econômicos | 94 |
| Figura 26. Diagrama de tornado. | 106 |
| Figura 27. Plano de custo-efetividade incremental. | 108 |
| Figura 28. Racional da estimativa epidemiológica do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) em 2020. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4) | 110 |

CONFIDENCIAL

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

1. CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Edema macular diabético:

Tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético, após falha à terapia com agente anti- fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) no tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético (EMD), após falha à terapia com anti-VEGF.

1.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O EMD é a principal causa de comprometimento da acuidade visual em pacientes diabéticos, tendo uma prevalência estimada de 7%. (1,2) O EMD se manifesta como uma disfunção vascular por meio da inflamação, perda de pericitos e ruptura da barreira hemato-retiniana. (3)

Atualmente, dentro do contexto do SUS, as terapias disponíveis são baseadas apenas na terapia a laser (fotocoagulação e pan-fotocoagulação) e no uso do agente anti-VEGF aflibercepte, recentemente aprovado. (4)

- A fotocoagulação a laser era considerada o padrão de tratamento de pacientes com EMD. No entanto, embora seja eficaz na preservação da visão, essa forma de terapia tem efeito limitado na restauração da visão perdida, além de resultar em efeitos colaterais como redução da visão noturna e periférica. (3,5)
- Apesar dos agentes anti-VEGF terem revolucionado o tratamento do EMD com resultados satisfatórios em termos de acuidade visual e espessura da retina, esta é uma terapia invasiva, que necessita de administração frequente, além de não apresentar eficácia em um subgrupo de pacientes. (3) Segundo dados do Protocolo T (utilizado na submissão de aflibercepte à CONITEC), ao longo de 24 semanas e após o uso de três a

CONFIDENCIAL

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

seis injeções consecutivas, 31,6% dos pacientes em uso de aflibercepte apresentaram EMD persistente. (6)

Nesse cenário, sugere-se então que pacientes que apresentem falha à terapia com anti-VEGF possam ser tratados com corticosteroides, como Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Sendo assim, Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes com EMD.

CONFIDENCIAL

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

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Diabetes *mellitus*, retinopatia diabética e o edema macular diabético

Diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica complexa e multicausal que ocorre quando o pâncreas não é mais capaz de produzir o hormônio insulina ou quando o organismo não consegue utilizar a insulina produzida, caracterizando um quadro de hiperglicemia crônica, alterações do metabolismo de carboidratos gorduras e proteínas, e resistência insulínica. As altas concentrações plasmáticas de glicose resultantes deste processo levam à falência de diversos órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos. A doença hoje é responsável por uma epidemia global, afetando milhões de indivíduos em países desenvolvidos e em desenvolvimento. (7–9) De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), estima-se que em 2045 aproximadamente 693 milhões de pessoas entre 18 e 99 anos de idade sejam afetadas por DM. (7)

A DM pode ser classificada em dois tipos principais: a DM tipo 1 corresponde a aproximadamente 10% dos casos de diabetes e é caracterizada pela produção de uma quantidade ínfima ou nula de insulina, geralmente causada pela destruição das células β pancreáticas. (8,10) Dependendo da idade do paciente quando diagnosticado, estima-se que 70% a 90% das células β já tenham sido destruídas após o aparecimento dos primeiros sintomas de hiperglicemia. (8) Já o tipo 2 é a forma mais comum de diabetes, englobando aproximadamente 90% dos casos totais de DM. Na DM tipo 2, a hiperglicemia é resultante da resistência insulínica, diminuindo a captação de glicose em tecidos insulina dependentes. (7,8)

Pacientes com DM por longo período ou que falharam em controlar a doença apresentam risco de desenvolver complicações graves. (11) O principal fator desencadeador de complicações relacionadas à DM é a hiperglicemia crônica. O desenvolvimento de macroangiopatias é comumente observado, levando ao comprometimento do sistema nervoso central (SNC), das artérias coronarianas e dos membros inferiores. Outras complicações, como microangiopatias que afetam principalmente a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos também podem ocorrer em pacientes com DM. (8)

Dentre as principais complicações, a retinopatia diabética (RD) é uma patologia microvascular comum, presente em um terço dos pacientes com DM. O desenvolvimento de RD ocorre como resultado direto da hiperglicemia crônica que, devido a danos prolongados aos capilares

CONFIDENCIAL

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

retinianos, levam à obstrução e vazamento dos mesmos. (7,12) A RD é uma doença progressiva que evolui de um quadro não proliferativo para proliferativo envolvendo neovascularização do disco óptico, retina e segmento anterior do olho, e um risco de hemorragia vítrea (Figura 1). (11,13,14)

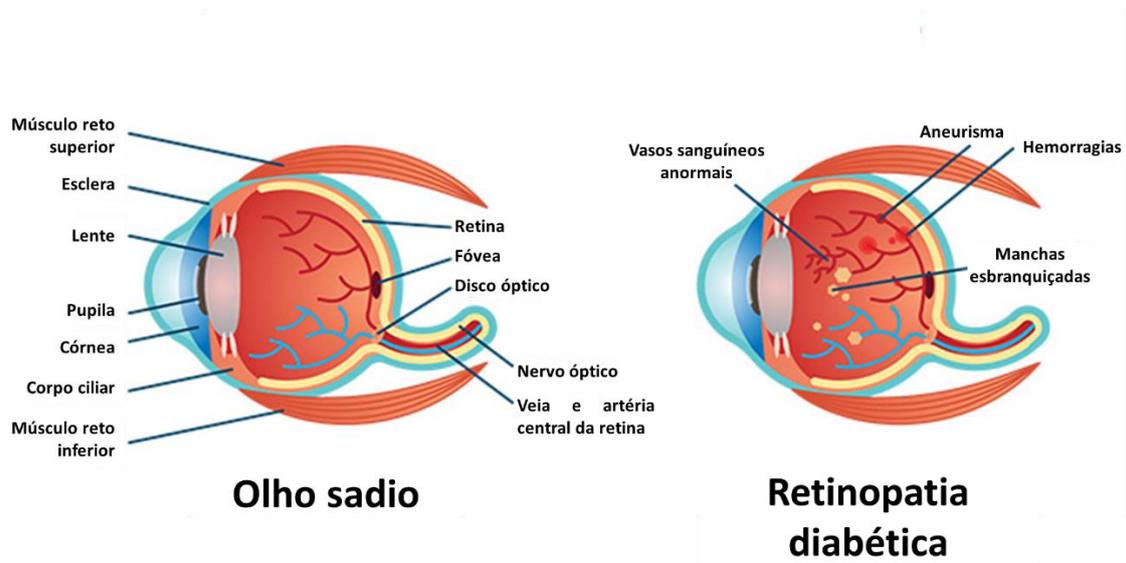


Figura 1. Alteração ocular em função do quadro de retinopatia diabética. Adaptado de *American Optometric Association, 2020.* (14)

Estágios mais graves da RD podem levar a complicações visuais e, em casos extremos e na ausência de tratamento, à perda completa da visão. (7,12) De acordo com uma estimativa do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO) de 2019, a RD é responsável por 4,8% dos 37 milhões de casos de cegueira devido a doenças oculares em todo o mundo, o equivalente a 1,8 milhão de pessoas. (12) Destaca-se que na RD, a principal causa de perda visual é o edema macular, que pode estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até nos casos de doença proliferativa grave. (15) Dessa forma, a presença e gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau de RD, ou seja, pacientes com RD leve podem ter EMD com importante diminuição da visão, da mesma forma que pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa acuidade visual sem EMD. (2)

A perda de visão causada pelo EMD resulta da quebra da barreira hemato-retiniana, e é caracterizado pelo extravasamento de capilares, microaneurismas, acúmulo de fluido dentro e

CONFIDENCIAL

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

abaixo da retina e espessamento macular. (16) Ressalta-se que o EMD não é um estágio da RD, e sim uma patologia desenvolvida como consequência das alterações vasculares, independente do estágio da RD. (17,18) De acordo com a IDF, a RD é uma das principais causas de cegueira na população economicamente ativa da maioria dos países, enquanto o EMD afeta uma a cada três pessoas com DM, e é a causa primária de perda parcial ou total da visão em pessoas de 20 a 65 anos. (19) A resolução espontânea do EMD é rara e normalmente secundária a melhora em fatores de risco sistêmicos, como controle da glicemia, hipertensão ou hipercolesterolemia. Estima-se que, na ausência de tratamento, 29% dos olhos com EMD e envolvimento da fóvea apresentarão perda da visão moderada após três anos. (1) Adicionalmente, dados da literatura estimam que, na ausência de tratamento, cerca de 50% dos pacientes com EMD perderão mais de duas linhas no exame de acuidade visual no período de dois anos. (18,20)

2.2. Epidemiologia e fatores de risco

De acordo com dados levantados pelo estudo *Barometer* da IDF, de 2017 (7), a prevalência global de DM foi de 425 milhões de pessoas. A projeção para o ano de 2045 é ainda maior, para o qual é esperado um aumento de 48% das pessoas afetadas pela DM, resultando em 629 milhões de pessoas acometidas no mundo. Na América Latina, foi estimado 26 milhões de indivíduos diabéticos em 2017, e a perspectiva é que este número aumente em 62% até 2045 (Figura 2).

CONFIDENCIAL

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

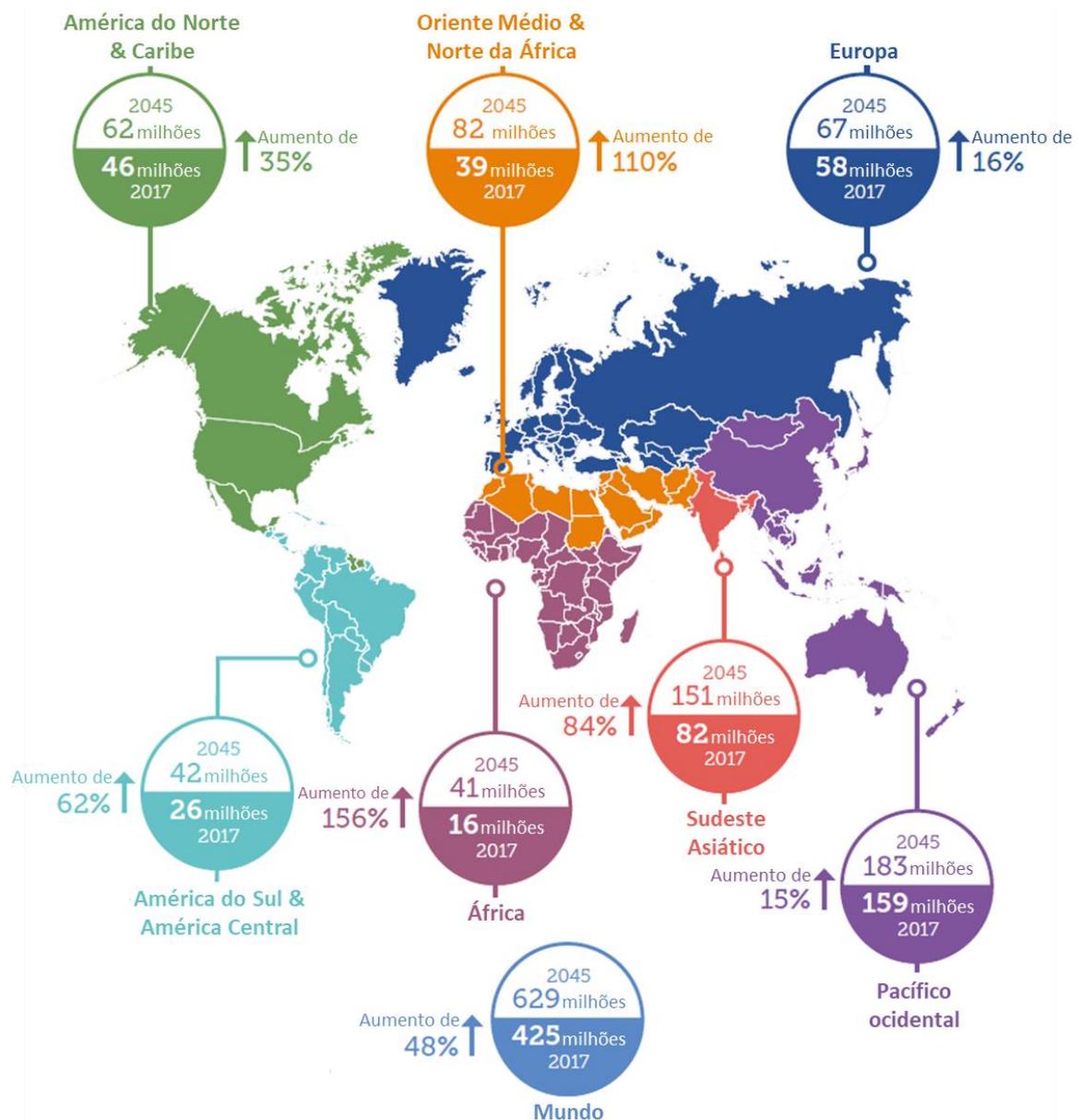


Figura 2. Número estimado de pessoas com diabetes por região nos anos de 2017 e 2045. Adaptado de IDF, 2017. (7)

Em relação ao Brasil, de acordo com a IDF (7), o país ocupa a 4ª posição entre os países com maior prevalência de DM, com 12,5 milhões de pessoas afetadas atualmente e com previsão de 20,3 milhões de pacientes com DM até 2045.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 1. Ranking de países com maior número de habitantes entre 20 e 79 anos com diabetes, estimado para os anos de 2017 e 2045. Adaptado de IDF, 2017. (7)

| 2017 | | | 2045 | | |
|---------|-----------------|---------------------------------------|---------|-----------------|---------------------------------------|
| Ranking | País/Território | Número de pessoas com DM | Ranking | País/Território | Número de pessoas com DM |
| 1 | China | 114,4 milhões (104,1 a 146,3) | 1 | Índia | 134,3 milhões (103,4 a 165,2) |
| 2 | Índia | 72,9 milhões (55,5 a 90,2) | 2 | China | 119,8 milhões (86,3 a 149,7) |
| 3 | Estados Unidos | 30,2 milhões (28,8 a 31,8) | 3 | Estados Unidos | 35,6 milhões (33,9 a 37,9) |
| 4 | Brasil | 12,5 milhões (11,4 a 13,5) | 4 | México | 21,8 milhões (11,0 a 26,2) |
| 5 | México | 12,0 milhões (6,0 a 14,3) | 5 | Brasil | 20,3 milhões (18,6 a 22,1) |
| 6 | Indonésia | 10,3 milhões (8,9 a 11,1) | 6 | Egito | 16,7 milhões (9,0 a 19,1) |
| 7 | Rússia | 8,5 milhões (6,7 a 11,0) | 7 | Indonésia | 16,7 milhões (14,6 a 18,2) |
| 8 | Egito | 8,2 milhões (4,4 a 9,4) | 8 | Paquistão | 16,1 milhões (11,5 a 23,2) |
| 9 | Alemanha | 7,5 milhões (6,1 a 8,3) | 9 | Bangladesh | 13,7 milhões (11,3 a 18,6) |
| 10 | Paquistão | 7,5 milhões (5,3 a 10,9) | 10 | Turquia | 11,2 milhões (10,1 a 13,3) |

DM: Diabetes *mellitus*.

Adicionalmente, dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis por inquérito telefônico (Vigitel) de 2018 indicaram que a frequência do diagnóstico de DM no conjunto das 27 cidades foi de 7,7%, sendo maior entre as mulheres (8,1%) do que entre os homens (7,1%). (21)

CONFIDENCIAL

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

Para RD e EMD especificamente, segundo o estudo epidemiológico realizado por Yau *et al.*, 2012 (22), dentre os pacientes adultos com DM, a prevalência global de tais condições foi de 35% para RD e 7% para EMD, sendo maior em pacientes com DM tipo 1 em comparação àqueles com DM tipo 2 (77,3% *versus* 25,2% para RD e 14,25% *versus* 5,57% para EMD). (23–27) Adicionalmente, o estudo *Barometer* da IDF, de 2017, apontou que a prevalência de EMD entre pacientes com DM é de 6,4% na região das Américas, 6,3% na região do Sudeste Asiático e 5,6% na região do Pacífico Ocidental. A prevalência foi levemente maior na Europa e no Mediterrâneo Oriental, 8,9% e 11%, respectivamente. (7) Em relação ao Brasil, especificamente, observa-se uma escassez de dados epidemiológicos acerca do EMD.

Os fatores de risco em pacientes com RD que levam ao desenvolvimento de EMD ainda não foram completamente estabelecidos, no entanto, os quadros de hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia são comumente interpretados como conferindo maior risco para EMD. (22,28–30) Na meta-análise realizada por Yau *et al.*, 2012 (22), ao realizar a comparação entre pacientes com DM tipo 1 há 20 anos ou mais e pacientes com DM tipo 2 há menos de 10 anos, aqueles com DM tipo 1 foram 2,7 vezes mais propensos a desenvolver alguma RD, 15 vezes mais propensos a RD proliferativa, 5 vezes mais propensos a EMD, e 8,7 vezes mais propensos a desenvolver RD com risco de perda da visão em relação aos pacientes com DM tipo 2.

Outros potenciais fatores de risco para EMD incluem a idade do paciente, presença de apneia do sono, gravidez, anemia, falta de controle glicêmico, duração da DM, microalbuminúria, retenção de líquidos na insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal, e uso de medicamentos anti-hiperglicêmicos orais da classe das glitazonas. (29,31–33) De acordo com o *The Diabetic Retinopathy Barometer Report* de 2016 (34), vinculado à IDF, foram identificados como fatores de risco para EMD a idade acima de 60 anos, DM não controlada e com duração maior ou igual a 16 anos (Figura 3).

CONFIDENCIAL

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

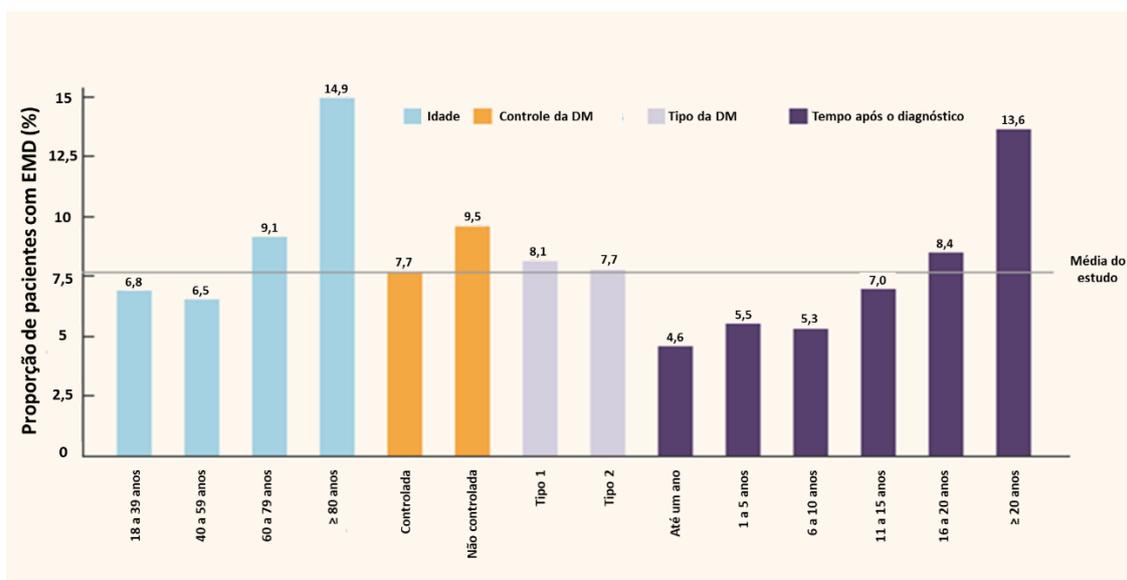


Figura 3. Fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de EMD. Adaptado de *The Diabetic Retinopathy Barometer Report, 2016*. (34)

2.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia do EMD é complexa e multifatorial, sendo principalmente resultado da ruptura da barreira hemato-retiniana. (1)

Embora a hiperglicemia seja apontada como principal fator de risco para EMD, o mecanismo exato pelo qual o quadro se estabelece não foi completamente elucidado. (30) Porém, sabe-se que as altas concentrações de glicose induzem a disfunção endotelial, levando a ruptura da barreira hemato-retiniana e vazamento vascular da retina. (35) Adicionalmente, a inflamação vascular da retina induzida pelo DM também leva à ruptura da barreira hemato-retiniana, extravasamento de proteínas plasmáticas e edema tecidual. (35)

De modo geral, a patogênese da RD induzida por hiperglicemia está relacionada a quatro vias bioquímicas principais: a via do polioli, via dos produtos finais de glicação avançada, via da proteína quinase C e via das hexosaminas, todas estas levando ao aumento do estresse oxidativo, inflamação e disfunção vascular. (30,36) O estresse oxidativo e a inflamação são resultantes da regulação positiva de fatores de crescimento e citocinas, como o VEGF, angiopietinas, fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL) e metaloproteinases da matriz, que contribuem para o rompimento da barreira hemato-retiniana e desenvolvimento do EMD. (30)

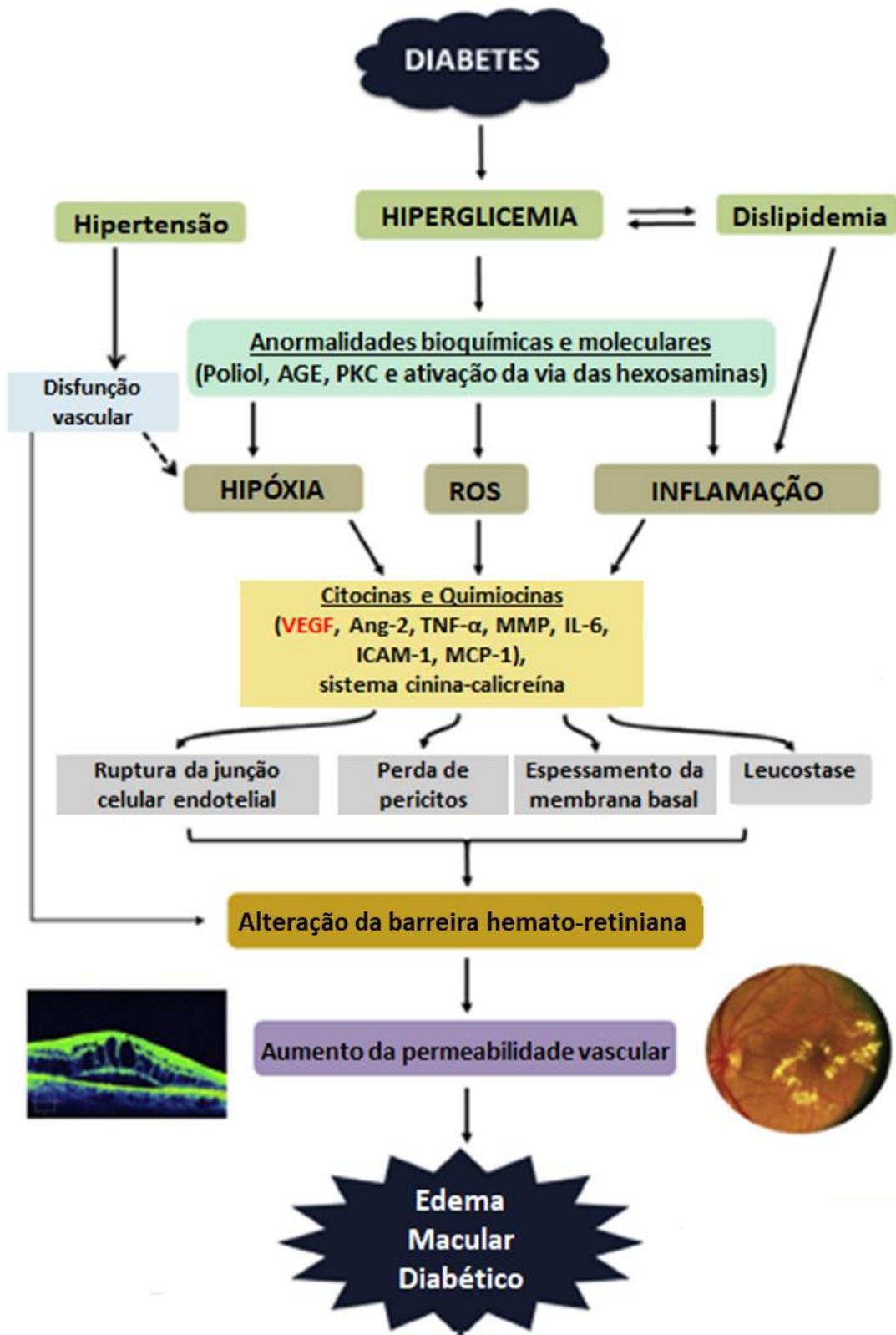
CONFIDENCIAL

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

Embora alterações do fluxo sanguíneo da retina possa explicar parcialmente o extravasamento de fluidos, o rompimento da barreira hemato-retiniana é tido como o principal fator para EMD. (37,38) A barreira hemato-retiniana é responsável por manter o equilíbrio do fluido eletrolítico na retina. Uma vez rompida esta barreira, ocorre um fluxo anormal de fluido na retina neurosensorial que pode exceder a vazão e causar acúmulo residual de líquido nas camadas intrarretiniais da mácula, levando ao quadro de EMD (Figura 4). (30,38) Em pacientes com DM são observadas importantes alterações da barreira hemato-retiniana que predispõe sua deterioração, sendo estas o rompimento de junções intercelulares, perda de pericitos, e espessamento da membrana basal. (39)

CONFIDENCIAL

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



AGE: produtos finais de glicação avançada; PKC: proteína quinase C; ROS: espécies reativas de oxigênio; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; Ang-2: angiopoietina 2; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; MMP:

CONFIDENCIAL

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

metaloproteinases da matriz; IL-6: interleucina 6; ICAM-1: molécula de adesão intercelular 1; MCP-1: proteína de quimioatração de monócitos 1.

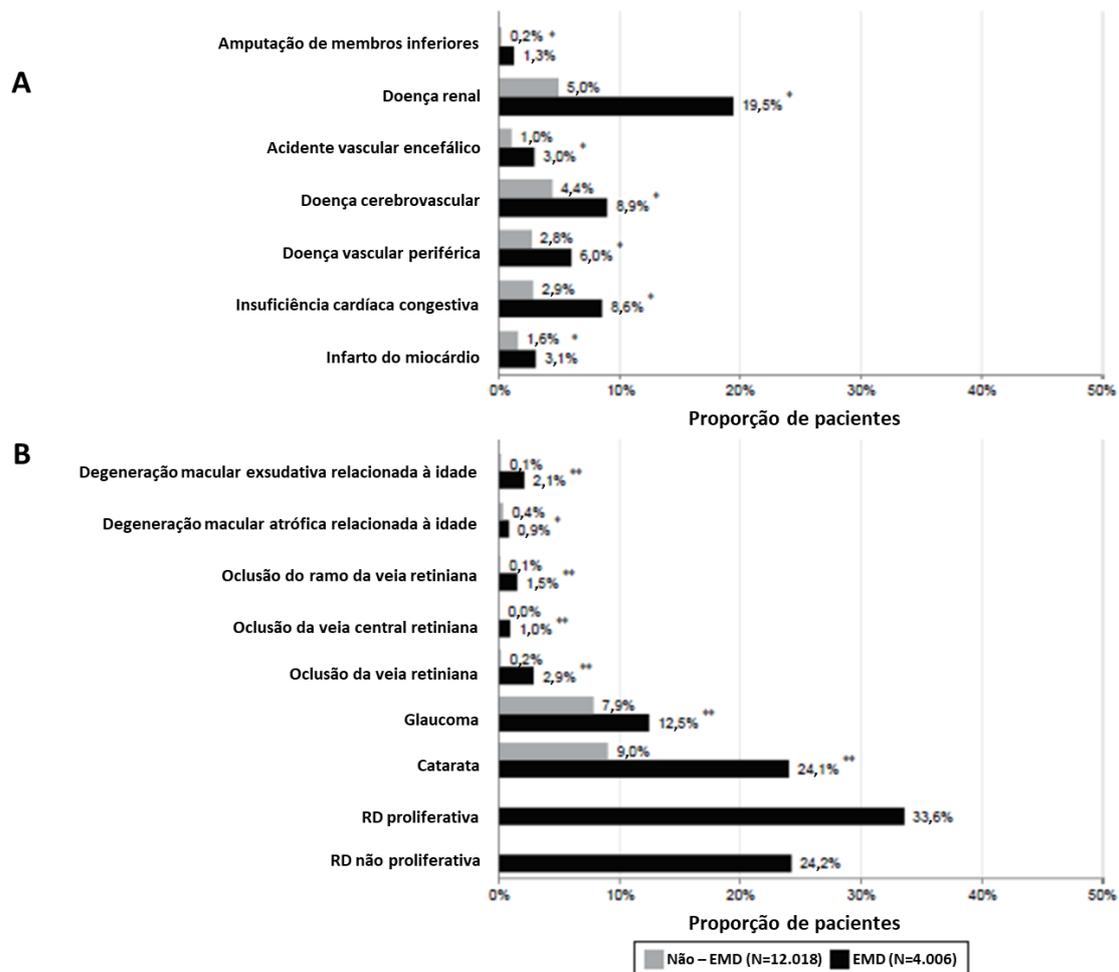
Figura 4. Fisiopatologia do edema macular diabético. Adaptado de Das, 2015. (30)

2.4. Impacto da doença

Com relação ao impacto clínico, Kiss *et al.*, 2016 (40), avaliaram a presença de comorbidades em adultos com EMD de 18 a 63 anos no período de 2008 a 2013. Foi observado que pacientes com EMD apresentaram uma carga significativamente maior de comorbidades relacionadas à diabetes em comparação com pacientes com DM e sem EMD ($p < 0,001$ para todas as comorbidades), sendo a doença renal, insuficiência cardíaca congestiva e doença cerebrovascular as comorbidades mais predominantes. As comorbidades oculares também foram significativamente mais prevalentes na coorte de pacientes com EMD em relação à população controle com DM apenas ($p < 0,05$), com exceção da comorbidade de degeneração macular relacionada à idade (Figura 5).

CONFIDENCIAL

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



*: $p < 0,05$.

** : $p < 0,001$

RD: retinopatia diabética.

Figura 5. Prevalência de comorbidades relacionadas à diabetes (A) e comorbidades oculares (B) durante o acompanhamento do estudo, entre pacientes com EMD e controles livres de EMD. Adaptado de Kiss, 2016. (40)

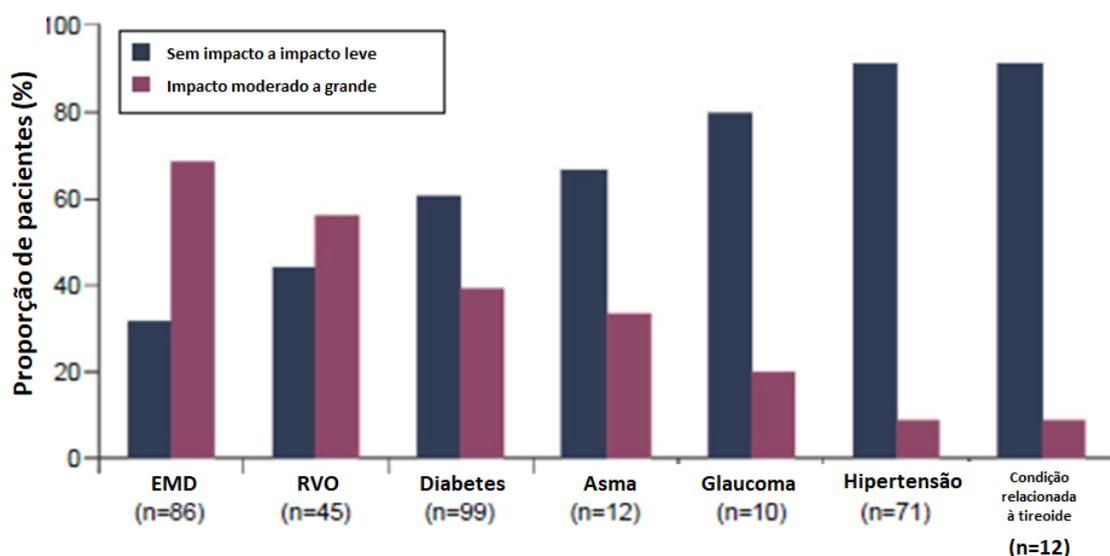
Adicionalmente, pacientes com EMD apresentam um maior risco de mortalidade associada a cardiopatia isquêmica e hospitalização devido a infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) quando comparados a pacientes diabéticos que não desenvolveram EMD. (41,42) De acordo com Nguyen-Khoa *et al.*, 2012 (42), que avaliaram a incidência de IAM e AVC entre pacientes diabéticos com EMD ($n=3.519$) e sem qualquer doença na retina ($n=10.557$), a presença de EMD foi associada a maior incidência de IAM e AVC, sendo a razão da taxa ajustada para IAM de 2,50 (Intervalo de confiança [IC] 95%: 1,83 a 3,41; $p < 0,001$) para

CONFIDENCIAL

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

pacientes com EMD *versus* controle (19,7/1.000 pessoas-ano *versus* 6,9/1.000 pessoas-ano, respectivamente).

Para a qualidade de vida, comparado a outras condições crônicas como diabetes, asma e hipertensão, o EMD apresentou o maior impacto (Figura 6). (43)



EMD: edema macular diabético; RVO: oclusão da veia retiniana.

Figura 6. Impacto de condições crônicas na qualidade de vida dos pacientes. Sivaprasad, 2016. (43)

Destaca-se que o impacto do quadro de RD, incluindo EMD, está associado majoritariamente ao grau de deficiência visual. (44,45) A limitação visual relacionada à RD afeta profundamente o desempenho de atividades cotidianas e realização de tarefas, levando a maior dificuldade no tratamento em função da capacidade reduzida de manejo da doença pelos pacientes. (46)

De acordo com o estudo *Barometer*, mais de três quartos dos 7 mil participantes (79%) relataram ter a visão comprometida levemente (50%) ou significativamente (29%) em função do EMD. Aproximadamente 85% dos pacientes relatou ter ao menos uma atividade diária impactada negativamente pelo comprometimento da visão, 47% dos pacientes declararam dificuldade ao dirigir veículos automotivos, e 30% se mostraram preocupados em relação a manter um vínculo empregatício ou completar atividades domésticas básicas (Tabela 2). (34)

CONFIDENCIAL

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

Tabela 2. Atividades afetadas pelo comprometimento parcial ou total da visão. Adaptado de *The Diabetic Retinopathy Barometer Report, 2016*. (34)

| Atividade afetada | Doença ocular diabética (N=600) | Edema macular diabético (N=254) |
|--|--|--|
| Dirigir (carro/veículo) | 218 (36,3%) | 119 (46,9%) |
| Viajar | 162 (27,0%) | 78 (30,7%) |
| Trabalhar ou manter um emprego | 160 (26,7%) | 74 (29,1%) |
| Atividades de lazer/prática de exercícios | 159 (26,5%) | 74 (29,1%) |
| Responsabilidades domésticas | 135 (22,5%) | 75 (29,5%) |
| Manejo da diabetes | 120 (20,0%) | 51 (20,1%) |
| Interações sociais com família e amigos | 112 (18,7%) | 54 (21,3%) |
| Outro | 62 (10,3%) | 30 (11,8%) |
| Nenhum | 124 (20,7%) | 38 (15,0%) |

O *Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study*, de 2014 (47), avaliou a carga do EMD na qualidade de vida de 145 pacientes diabéticos no Canadá. Os pacientes foram acompanhados durante 6 meses, e a acuidade visual no olho com menor grau de visão foi avaliada no início e ao fim do estudo. No *baseline*, a acuidade visual foi classificada como normal/perda leve em 63,4% dos pacientes, perda moderada em 10,4%, e perda grave/próxima a cegueira em 26,2%. Os pacientes com visão normal/perda leve obtiveram os maiores escores de qualidade de vida relacionada à saúde, enquanto foi observada tendência de diminuição dos escores inversamente proporcional ao aumento da perda da acuidade visual.

Além do impacto no dia-a-dia dos pacientes, também deve-se levar em conta o fardo econômico associado ao EMD. Os custos médicos para pacientes com EMD costumam ser maiores do que para pacientes com DM e sem nenhum tipo de RD. Conseqüentemente, o EMD está associado a uma alta utilização de recursos no âmbito da saúde. (48–50)

CONFIDENCIAL

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

De acordo com a análise do *Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study* (47), o custo médio relacionado ao EMD por paciente no Canadá, em 6 meses, foi de CA\$ 2.092/paciente para a população total (n=135), CA\$ 1.776/paciente para os pacientes com visão normal/perda leve (n=88), CA\$ 1.845/paciente para os pacientes com perda de visão moderada (n=13) e CA\$ 3.007/paciente para os pacientes com perda grave/próxima a cegueira (n=34). Dessa forma, foi observado que os custos relacionados ao EMD no sistema de saúde canadense foram substanciais e aumentaram de acordo com a gravidade da acuidade visual.

Na Inglaterra, um estudo realizado em 2012 (27) apontou que o custo total com cuidados de saúde e sociais relativos aos pacientes com EMD no ano de 2010 foram de £116.296.038, sendo a assistência médica e tratamento hospitalar os principais fatores contribuintes para este montante.

2.5. Diagnóstico

De acordo com a avaliação e o manejo da retinopatia no DM da Sociedade Brasileira de Diabetes (2), em pacientes com DM tipo 2, a avaliação oftalmológica deve ser realizada logo após o diagnóstico, enquanto em pacientes com DM tipo 1, recomenda-se o início das avaliações após três a cinco anos do início da doença ou após o início da puberdade.

Como principais sintomas destacam-se: embaçamento visual, perda de visão e distorção de imagens, porém os pacientes podem ser assintomáticos. (2)

O exame oftalmológico completo deve ser realizado em todos os pacientes para verificação da melhor acuidade visual corrigida e realização de mapeamento de retina sob midríase medicamentosa por oftalmoscopia binocular indireta, biomicroscopia em lâmpada de fenda e tonometria. (2)

A realização de exames complementares varia de acordo com a gravidade das alterações retinianas presentes e o tratamento de cada paciente, sendo a retinografia simples, angiofluoresceinografia da retina, tomografia de coerência óptica da retina (OCT) e ultrassonografia os mais comumente utilizados. (2)

CONFIDENCIAL

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

2.5.1 Classificação

Historicamente, o EMD foi classificado de acordo com o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) em edema macular clinicamente significativo caso apresentasse os seguintes critérios: (1) espessamento retiniano dentro de 500 µm do centro da fóvea; (2) exsudato duro dentro de 500 µm do centro da fóvea, se associado com espessamento retiniano adjacente; (3) zona do espessamento retiniano maior que a área de um disco, se localizado dentro do diâmetro de um disco do centro da fóvea. (51,52)

Atualmente, o termo EMD com envolvimento do centro é utilizado se a mácula central estiver espessada na OCT, tipicamente baseado em um valor limiar para espessura do subcampo central (ESC), medido na região circular central de 1 mm de diâmetro centralizada na fóvea, a qual pode variar de acordo com o equipamento de OCT e o sexo do paciente. (51)

2.6. Tratamento

A prevenção primária é o manejo ideal do EMD, uma vez que a prevenção da doença é fortemente associado com a prevenção da RD. Dessa forma, os pacientes devem ser orientados a otimizar o controle da glicose e dos riscos cardiovasculares. (51)

Segundo a avaliação e o manejo da retinopatia no DM da Sociedade Brasileira de Diabetes (2), de acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com: fotocoagulação a laser, farmacomodulação com antiangiogênico, infusão intravítrea de medicamento anti-inflamatório, implante intravítreo de polímero farmacológico de liberação controlada e cirurgia vitreoretiniana (vitrectomia via *pars plana*, *endolaser*/endodiatermia, membranectomia, troca fluido-gasosa, infusão de gás expensor e implante de silicone intravítreo).

Recomenda-se que os tratamentos sejam aplicados quantas vezes forem necessários ao longo do acompanhamento do paciente, até que se atinja o controle da RD. (2)

Com relação ao controle da doença, este é avaliado por meio da acuidade visual, estadiamento da classificação da RD e pela análise de exames complementares (retinografia simples, retinografia fluorescente e tomografia de coerência óptica da retina). (2)

As indicações específicas para as opções terapêuticas recomendadas conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes (2), encontram-se descritas na Tabela 3.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 3. Tratamentos recomendados e suas indicações. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017. (2)

| | |
|--|---|
| <p>Fotocoagulação a laser</p> | <ul style="list-style-type: none"> • RD proliferativa; • RD proliferativa de alto risco; • Presença de neovascularização da íris ou do ângulo da câmara anterior; • Retinopatia diabética não proliferava muito severa (onde há risco iminente de neovascularização do disco, da retina, da íris ou do ângulo da câmara anterior, especialmente quando acompanhamento adequado não é possível por qualquer motivo); • Hemorragia vítrea parcial, onde ainda é possível enxergar a retina, ainda que parcialmente; • Descolamento de retina por tração que não tenha atingido a mácula; • Edema macular focal |
| <p>Farmacomodulação com antiangiogênico</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Edema macular diabético; • RD proliferativa sem descolamento tradicional de retina; • Presença de neovascularização da íris ou do ângulo da câmara anterior; • Hemorragia vítrea sem descolamento tradicional de retina. |
| <p>Implante intravítreo de polímero farmacológico de liberação controlada de corticosteroide (dexametasona)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Edema de mácula refratário ao uso de antiangiogênicos ou como primeira escolha ou em olhos já previamente vitrectomizados. |
| <p>Tratamento cirúrgico (vitrectomia via <i>pars plana</i>)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia vítrea importante, persistente ou recorrente; • Descolamentos tracionais da retina ou próximos da região macular; • Descolamento de retina com defeito retiniano; • Descolamento de retina misto; • Membrana epirretiniana; • Tração vitreomacular ou no nervo óptico e outras alterações da interface vitreoretiniana. |

RD: retinopatia diabética.

No SUS, as terapias disponíveis são as baseadas na terapia a laser (fotocoagulação e pan-fotocoagulação), utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento de centro da mácula e com boa acuidade visual. Adicionalmente, o agente anti-VEGF aflibercepte foi incorporado em novembro de 2019. (4)

CONFIDENCIAL

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

2.7. Necessidades médicas não atendidas

O EMD é uma seqüela tratável da RD, sendo a principal causa de comprometimento da acuidade visual em pacientes diabéticos. (1,2) Considerando que a RD progride para o edema macular, o tratamento é indicado para reduzir a taxa de perda de visão e melhorar o prognóstico em longo prazo. (53)

Anteriormente, a fotocoagulação a laser era considerada o pilar para o tratamento de pacientes com EMD. Contudo, apesar dos resultados favoráveis em termos de preservação da visão, esta alternativa terapêutica apresenta efeito limitado na restauração da visão perdida. (3,5)

Recentemente, a chegada de novos tratamentos farmacológicos, principalmente os agentes anti-VEGF e corticosteroides de liberação lenta, levou a uma mudança no paradigma de tratamento do EMD. (5,53)

Os agentes anti-VEGF intravítreos, como aflibercepte, passaram então a serem considerados como o tratamento preferencial para EMD, devido seu perfil de eficácia e baixa incidência de complicações. (53) Porém, para pacientes que não apresentam resposta satisfatória ao tratamento ou apresentam edema macular recorrente o uso frequente desses agentes pode levar a um impacto significativo, com aumento do risco de endoftalmite infecciosa, inflamação intraocular e até AVC ou IAM. (54) Segundo dados do Protocolo T (utilizado na submissão de aflibercepte à CONITEC), ao longo de 24 semanas, e após o uso de três a seis injeções consecutivas, 31,6% dos pacientes em uso de aflibercepte apresentaram EMD persistente. (6)

A resolução limitada do EMD em determinados pacientes pode estar relacionada à fisiopatologia da doença, uma vez que vias não-VEGF também devem ser consideradas. Dados da literatura mostram que a inflamação está envolvida na progressão da RD, e com o aumento do reconhecimento desta no desenvolvimento da doença, implantes intravítreo de corticosteroides de liberação sustentada passaram a desempenhar um importante papel no contexto do tratamento do EMD. (54)

Os corticosteroides foram um dos primeiros tratamentos efetivos para RD e patologias relacionadas. (3) O objetivo do uso destes agentes é o controle da inflamação intraocular, uma vez que os corticosteroides são efetivos contra uma variedade de fatores inflamatórios que contribuem para o desenvolvimento da doença. (3) Inicialmente, a terapia era baseada em corticosteroides sistêmicos, porém a presença de eventos adversos (EAs) sérios (EASs) levou ao uso através de injeção intraocular. (3)

CONFIDENCIAL

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

O principal desafio na farmacoterapia das doenças de retina é como alcançar uma concentração intrarretiniana efetiva e sustentada do fármaco, ao mesmo tempo em que são minimizados eventos indesejados em outras estruturas oculares. (53) Nesse cenário, implantes intravítreo de corticosteroides de liberação sustentada foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir a necessidade de doses frequentes e os riscos de complicações relacionadas à injeção intravítrea desses agentes. (53) Em um estudo desenvolvido com pacientes com EMD ou oclusão da veia central da retina, 42% dos pacientes apontaram a realização de um menor volume de injeções para alcance dos resultados como a melhoria mais desejada, seguida pela necessidade de menos consultas para alcançar os mesmos resultados (22%). (43)

Com relação à segurança, ao evitar o pico de concentração do fármaco produzido pelas injeções intermitentes de corticosteroides e a necessidade de repetidas injeções, o implante pode potencialmente reduzir eventos oculares indesejáveis associados ao uso de esteroides, como a formação de catarata, elevação da pressão intraocular (PIO) e glaucoma, e complicações relacionadas às injeções. (53)

Nesse cenário destaca-se Ozurdex[®], um implante biodegradável de dexametasona aprovado para o uso do EMD (55), e que está sendo proposto para pacientes que falharam à terapia inicial com agentes anti-VEGF. Ozurdex[®] (implante biodegradável de dexametasona) sofre degradação lenta e liberação controlada do fármaco por difusão de modo bifásico: uma fase inicial de alta concentração e uma fase de baixa concentração, facilitando a eficácia continuada do tratamento. (54) Adicionalmente, uma vez que o implante é biodegradável, implantes subsequentes podem ser inseridos sem a necessidade de remoção cirúrgica do implante pré-existente. (53)

CONFIDENCIAL

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

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

3.1. Indicação e apresentação

Ozurdex® é um implante biodegradável de dexametasona, glicocorticosteroide sintético, com ação anti-inflamatória indicado para o tratamento do EMD, edema da mácula após oclusão de ramo da veia retiniana ou oclusão de veia retiniana central, e processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como uveítes de origem não infecciosa. (55)

Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é um sistema aplicador de uso único, estéril, sem conservantes, carregado com um implante para ser injetado por via intravítrea. Cada implante de Ozurdex® contém 0,7 mg de dexametasona em um sistema de liberação por matriz de polímero biodegradável. (55)

3.2. Posologia e modo de administração

A posologia recomendada de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é de 0,7 mg (1 implante) por olho, para o tratamento do edema da mácula após oclusão de ramos de veia retiniana ou de oclusão de veia retiniana central, para processos inflamatórios da parte posterior do olho como uveítes de origem não infecciosa e para o tratamento do EMD. (55)

A melhora da acuidade visual por ação do medicamento inicia dentro dos dois primeiros meses após a aplicação e dura aproximadamente 30 a 90 dias após seu início segundo a evolução do paciente. Portanto a reaplicação é recomendada a critério médico segundo a evolução do paciente – recorrência do edema macular ou do processo inflamatório, ou aproximadamente a cada 6 meses. (55)

A aplicação por injeção intravítrea deve ser realizada sob condições controladas assépticas que incluem o uso de luvas esterilizadas, campo cirúrgico estéril, e espéculo palpebral estéril ou equivalente. Antes do procedimento devem ser administrados anestésico adequado e antibiótico de amplo espectro. (55)

Após verificada a integridade do envelope do cartucho, em um campo estéril, abrir o envelope e colocar delicadamente o aplicador sobre uma bandeja também estéril. Cuidadosamente retirar a tampa do aplicador, segurá-lo com uma das mãos e puxar o lacre de segurança em linha reta. Não torcer nem dobrar o lacre. Com o bisel da agulha voltado para fora da esclera, avançar

CONFIDENCIAL

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

a agulha cerca de 1 mm dentro da esclera e redirecionar para o centro do olho na cavidade vítrea até que a luva de silicone esteja contra a conjuntiva. Lentamente pressionar o botão de disparo até que seja ouvido um clique. Antes de retirar o aplicador do olho, assegurar-se de que o botão de disparo foi pressionado totalmente e esteja travado nivelado com a superfície do aplicador. A velocidade de injeção da dexametasona é proporcional à velocidade com que o botão é pressionado. Retirar a agulha na mesma direção utilizada para penetrar no humor vítreo. (55)

Após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados e podem ser tratados com antibióticos. A monitoração pode consistir na verificação da perfusão da extremidade proximal do nervo óptico imediatamente após a injeção, tonometria dentro de 30 minutos após a injeção e biomicroscopia entre dois a sete dias após a injeção. (55)

3.3. Mecanismo de ação

A dexametasona é um potente corticosteroide que suprime a inflamação através da inibição de múltiplas citocinas inflamatórias, resultando na redução do edema, da deposição de fibrina, da dilatação capilar e da migração de células inflamatórias. O VEGF é uma citocina expressa em concentrações aumentadas no local do edema macular. Ele é um potente indutor da permeabilidade vascular. Foi demonstrado que os corticosteroides, como a dexametasona, impedem a liberação de prostaglandinas. (55)

3.4. Preço do produto

preço proposto de incorporação do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) na apresentação de 0,7 mg é de R\$ 2.409,10, que equivale ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS, conforme a atualização de janeiro de 2020. (56)

3.5. Posicionamento do produto no mercado

Segundo a avaliação e o manejo da retinopatia no DM da Sociedade Brasileira de Diabetes (2), o implante intravítreo biodegradável de liberação controlada de dexametasona consiste em uma das opções de tratamento recomendadas, sendo seu uso indicado na RD na presença de

CONFIDENCIAL

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

edema de mácula refratário ao uso de antiangiogênicos ou como primeira escolha ou em olhos já previamente vitrectomizados.

CONFIDENCIAL

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

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Até o momento não há, no âmbito do SUS, um protocolo clínico e diretriz terapêutica específica para o EMD. Contudo, segundo o relatório de recomendação nº 478 referente ao aflibercepte para EMD, as terapias disponíveis no SUS são baseadas na terapia a laser (fotocoagulação e pan-fotocoagulação), utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento do centro da mácula e com boa acuidade visual, e no aflibercepte que foi recentemente incorporado. (4)

O antiangiogênico aflibercepte 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. (57) Seu uso é aprovado, entre outras indicações, para a deficiência visual devido ao EMD. (58) Aflibercepte é contraindicado para pacientes com infecção ocular ou periocular, inflamação intraocular ativa, hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes. (58)

A dose recomendada é de 2 mg de aflibercepte (via intravítrea), sendo o tratamento iniciado com uma injeção mensal por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses. (58) Destaca-se que a proposta de submissão de aflibercepte teve como base, para os dois primeiros anos, a média do volume de injeções observadas no Protocolo T (nove e cinco injeções, respectivamente) (59), seguido do observado no estudo ENDURANCE para os três anos de manutenção considerados (4,5 para o ano três, 4,5 para o ano quatro e 3,4 para o ano cinco). (60)

Dados da literatura apontam que 31,6% dos olhos em uso aflibercepte foram considerados com EMD persistente ao longo de 24 semanas de tratamento. (59) Atualmente, no contexto do SUS, não existem opções de tratamento para o manejo desses pacientes.

CONFIDENCIAL

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

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1. Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

| | |
|--------------------------|---|
| P - População | Pacientes adultos com edema macula diabético após falha à terapia com agente anti- VEGF. |
| I - Intervenção | Implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®). |
| C - Comparação | Placebo. |
| O - Desfechos | Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental. |
| Desenho de Estudo | Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas. |

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Pergunta: O uso do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com EMD, que falham à terapia com agente anti-VEGF?

5.1.1 Intervenção

Implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®).

5.1.2 População

Pacientes adultos com EMD, que falharam ao tratamento prévio com agente anti-VEGF.

CONFIDENCIAL

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

5.1.3 Comparação

Até o momento não há, no âmbito do SUS, um protocolo clínico e diretriz terapêutica específica para o EMD. Além da terapia a laser, o agente anti-VEGF aflibercepte foi recentemente incorporado para esta indicação. (4) Contudo, no cenário atual, pacientes que falham ao uso deste tratamento não possuem outra opção de tratamento, o que justifica a inclusão do placebo como um comparador de interesse.

5.2. Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas que analisaram o Implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) no tratamento de pacientes adultos com EMD, que apresentaram falha à terapia com anti-VEGF. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

| | Linha da patologia | Linha da intervenção | Filtro para RS + ECR | Filtro para estudos observacionais | Filtro para estudos econômicos |
|----------------------------|--|--|--|---|---|
| BIBLIOTECA COCHRANE | (Macular Edema) | (Dexamethasone OR Ozurdex) | - | - | - |
| PUBMED | <p>(“Macular Edema”[Mesh] OR “Edema, Macular” OR “Irvine-Gass Syndrome” OR “Irvine Gass Syndrome” OR “Syndrome, Irvine-Gass” OR “Cystoid Macular Edema, Postoperative” OR “Macular Edema, Cystoid” OR “Edema, Cystoid Macular” OR “Cystoid Macular Dystrophy” OR “Macular Dystrophy, Dominant Cystoid” OR “Central Retinal Edema, Cystoid” OR “Cystoid Macular Edema”)</p> | <p>(“dexamethasone intravitreal implant” OR “Ozurdex”)</p> | <p>((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR (“evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study”[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))</p> | <p>(“Observational Study” [Publication Type] OR “Epidemiologic studies” OR “Exp case control studies” OR “Exp case control studies” OR “Exp cohort studies” OR “Case control.tw.” OR (“cohort adj (study or studies))[tw]” OR “Cohort analy\$[tw]” OR (“Follow up adj (study or studies))[tw]” OR (“observational adj (study or studies))[tw]” OR “Longitudinal[tw]” OR “Retrospective[tw]” OR “Cross sectional[tw]” OR “Cross-sectional studies” OR “Or/1-12”)</p> | <p>((Economics) OR (“costs and cost analysis”) OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR (“deductibles and coinsurance”) OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp “fees and charges”) OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))</p> |
| LILACS | <p>(“Macular Edema” OR “Edema Macular”)</p> | <p>(“Dexamethasone” OR “Dexametasona” OR “Ozurdex”)</p> | - | - | <p>(mh:economia OR economía OR economics OR mh:“Custos e Análise de Custo” OR “Costos y Análisis de Costo” OR “Custos e Análise de Custo” OR “Costs and Cost Analysis” OR mh:“Análise Custo-Benefício” OR “Análise Custo-Benefício” OR “Análisis Costo-Beneficio” OR “Cost-Benefit Analysis” OR “Cost Effectiveness” OR “Cost-Benefit Data” OR “Costo Efectividad”)</p> |

CONFIDENCIAL

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

OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacéutica" OR

CONFIDENCIAL

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

Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR
"Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR
price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR
cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR
Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário"
OR "Control Presupuestario")

| | | | | | |
|------------|-----------------|----------------------------|---|---|---|
| CRD | (Macular Edema) | (Dexamethasone OR Ozurdex) | - | - | - |
|------------|-----------------|----------------------------|---|---|---|

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA RS + ECR**

("Macular Edema"[Mesh] OR "Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema") AND ("dexamethasone intravitreal implant" OR "Ozurdex") AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))

Resultado: 237 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA OBSERVACIONAL**

("Macular Edema"[Mesh] OR "Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema") AND ("dexamethasone intravitreal implant" OR "Ozurdex") AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12")

Resultado: 183 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 3 - BUSCA ECONÔMICA**

("Macular Edema"[Mesh] OR "Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema") AND ("dexamethasone intravitreal implant" OR "Ozurdex") AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 10 títulos.

LILACS

CONFIDENCIAL

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

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Macular Edema" OR "Edema Macular") and ("Dexamethasone" OR "Dexametasona" OR "Ozurdex")

Resultado: 8 títulos.

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(tw:("Macular Edema" OR "Edema Macular")) AND (tw:("Dexamethasone" OR "Dexametasona" OR "Ozurdex")) AND (tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Farmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

Resultado: 1 título.

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Macular Edema) AND (Dexamethasone OR Ozurdex)

Resultado: 13 títulos.

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Macular Edema) AND (Dexamethasone OR Ozurdex)

Resultado: 13 revisões completas.

CONFIDENCIAL

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

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com EMD, que falharam ao tratamento com agentes anti-VEGF.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4. Critérios de qualidade

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

5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (61), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

CONFIDENCIAL

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

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (61), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

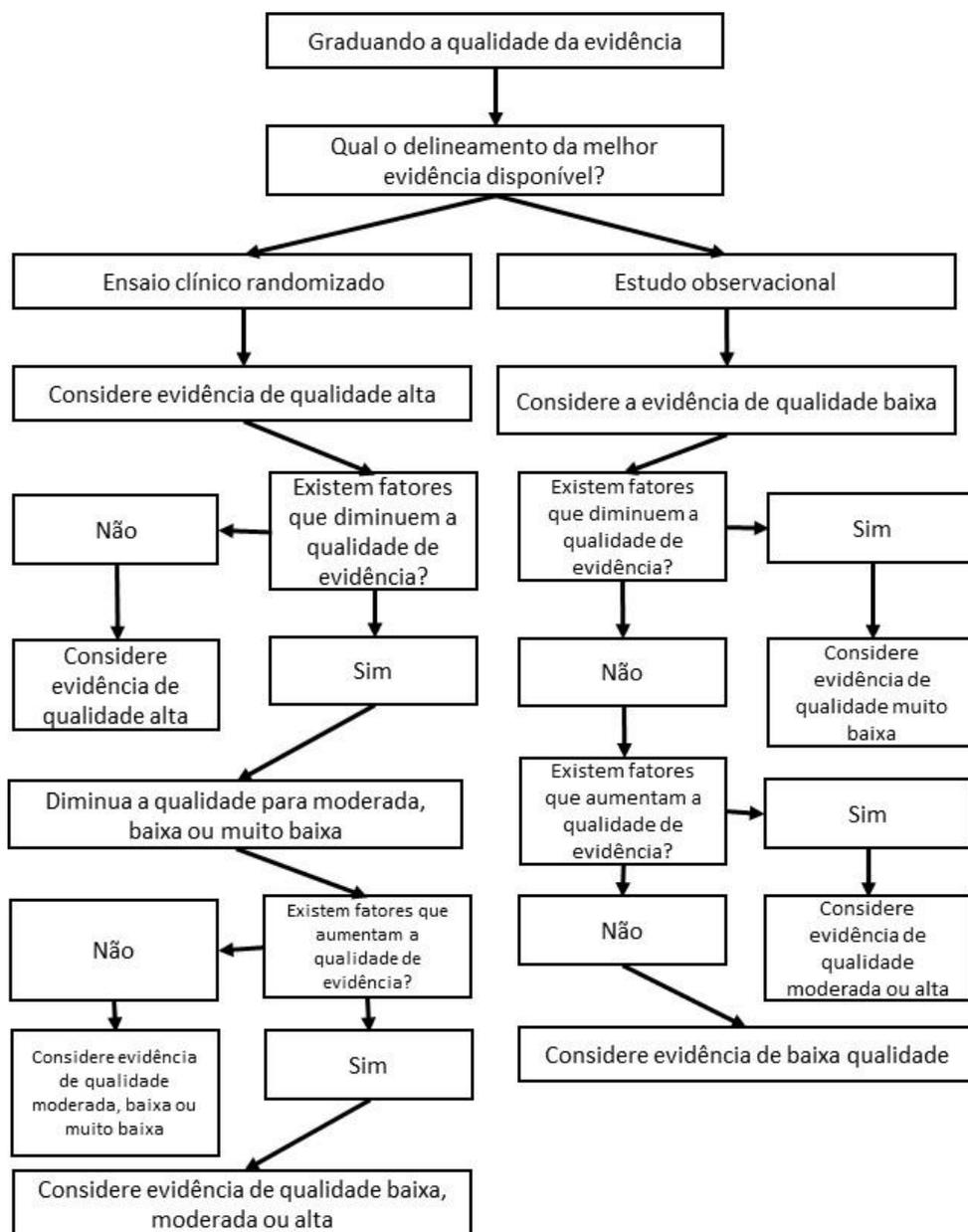


Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(61)

CONFIDENCIAL

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

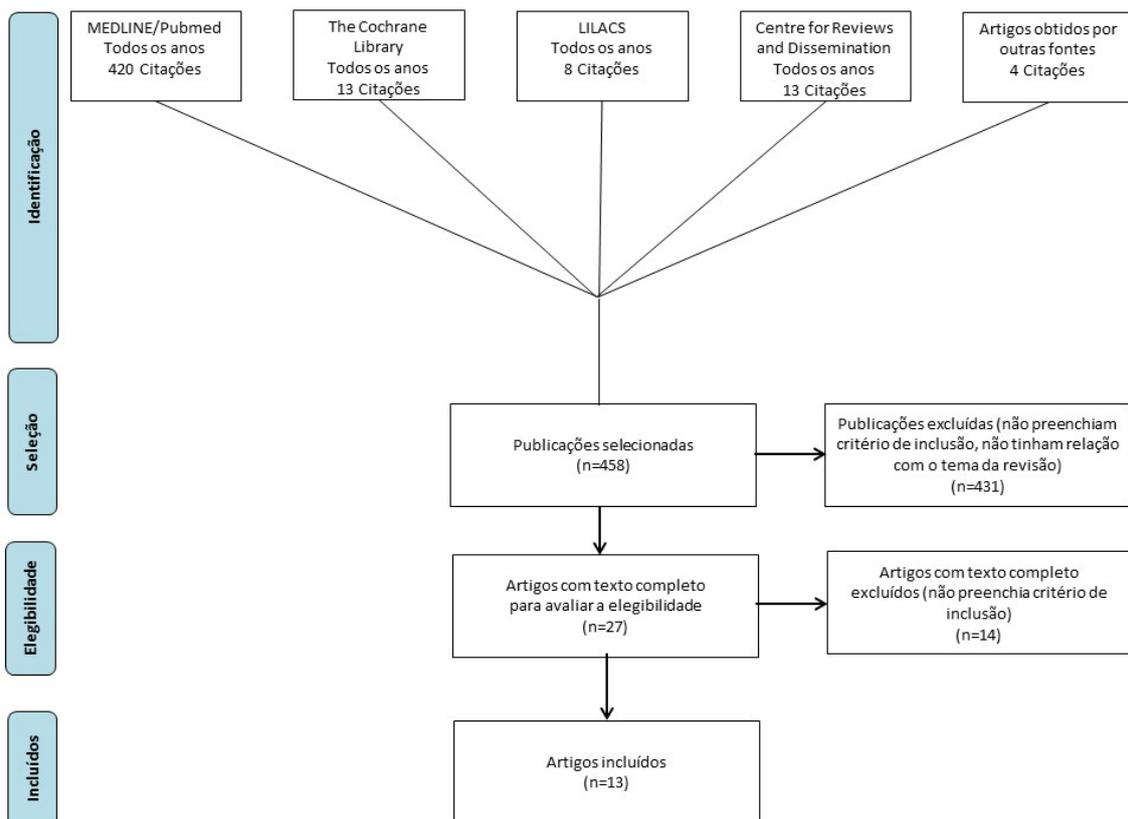
5.5. Resultados da busca realizada (avaliação clínica)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 458 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 27 estudos para leitura na íntegra. Desses, 13 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 8; Tabela 7).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 16 a Tabela 19 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos de exclusão são apresentados no Anexo 6.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

| Autores | Publicação | Ano | Referência |
|--|--|------------|-------------------|
| Meta-análise | | | |
| Khan et al. | <i>Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina</i> | 2017 | (62) |
| Ensaio Clínico | | | |
| Boyer et al. | <i>Ophthalmology</i> | 2014 | (63) |
| Augustin et al. | <i>BMC Ophthalmology</i> | 2015 | (64) |
| Danis et al. | <i>Br J Ophthalmol</i> | 2015 | (65) |
| Maturi et al. | <i>RETINA</i> | 2016 | (16) |
| Estudos observacionais e não randomizados | | | |
| Lazic et al. | <i>Retina</i> | 2014 | (66) |
| Pacella et al. | <i>International Journal of Ophthalmology</i> | 2016 | (67) |
| Totan et al. | <i>Current Eye Research</i> | 2016 | (68) |
| Akincioğlu et al. | <i>Türk Oftalmoloji Dergisi</i> | 2017 | (69) |
| Chatziralli et al. | <i>Diabetes Therapy</i> | 2017 | (70) |
| Busch et al. | <i>Acta Diabetologica</i> | 2018 | (71) |
| Hatz et al. | <i>Ophthalmologica</i> | 2018 | (72) |
| Castro-Navarro et al. | <i>BMC Ophthalmology</i> | 2019 | (73) |

CONFIDENCIAL

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

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Meta-análise

Khan 2017 (62)

Khan *et al.*, 2017 (62), desenvolveram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia do implante intravítreo de dexametasona (IID) no tratamento de pacientes adultos com EMD refratários ao tratamento com anti-VEGF.

Para isso, foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE e *Embase* em busca de ensaios clínicos, estudos comparativos, ensaios clínicos controlados, meta-análises, estudos multicêntricos, ensaios clínicos randomizados, e estudos de validação, incluindo pacientes adultos com EMD e histórico de resposta sub-ótima com anti-VEGF, em tratamento com IID. Foram excluídos relatos e séries de casos, bem como estudos em outra língua que não o inglês. O desfecho primário avaliado foi a variação média da melhor acuidade visual corrigida (BCVA) após o tratamento com IID.

De 236 estudos identificados na revisão da literatura, 15 foram elegíveis para a análise final, incluindo o total de 3.859 pacientes. Dos estudos incluídos, três eram ensaios clínicos randomizados controlados, seis eram estudos retrospectivos e seis eram estudos observacionais prospectivos. Dos 12 estudos não-randomizados a média do escore na escala MINORS foi de 22 em 24. Para os estudos randomizados, observou-se um baixo risco de viés considerando a ferramenta da Cochrane.

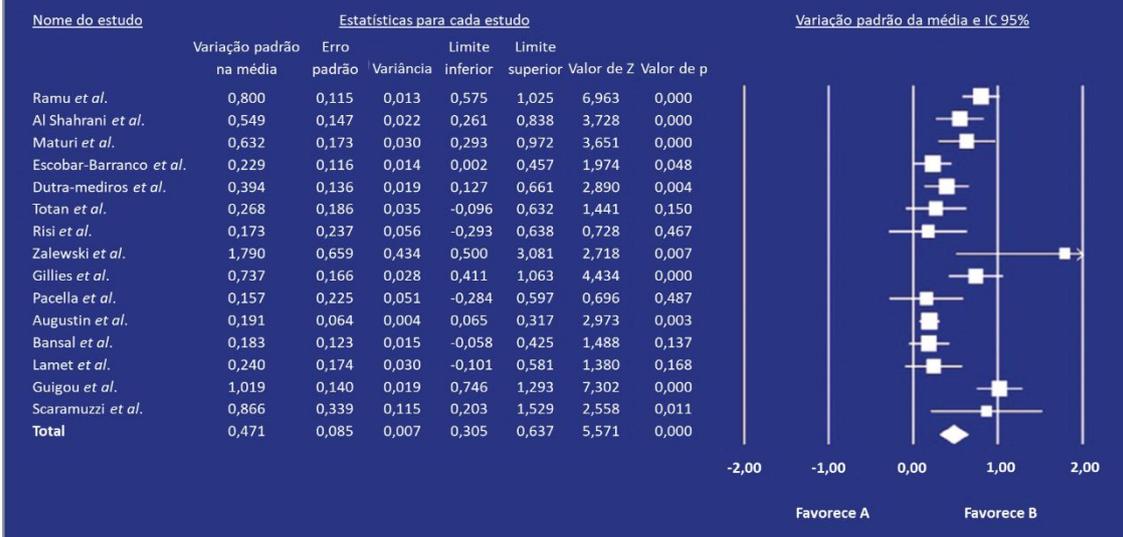
Utilizando um modelo de efeitos aleatórios, pacientes tratados com IID para EMD refratário ao anti-VEGF ganharam uma média de quatro linhas (20 letras [ETDRS]). O tempo médio de acompanhamento foi de seis meses (amplitude: três a 36 meses). A heterogeneidade entre os estudos foi de $I^2=90,4$. Todos os pacientes foram tratados para EMD refratário com pelo menos seis tratamentos prévios com anti-VEGF intravítreo. Os grupos controle dos estudos clínicos randomizados foram mantidos em terapia anti-VEGF.

No *forest plot* apresentado na Figura 9, a BCVA está representada em LogMAR e demonstra melhora em todos os estudos. Quando todos os estudos foram considerados, a melhora média da visão foi de 0,471 LogMAR (amplitude: 0,305 LogMAR a 0,637 LogMAR).

CONFIDENCIAL

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

Meta-análise



IC: intervalo de confiança. Favorece A significa piora da BCVA no seguimento. Favorece B significa melhora da BCVA no seguimento.

Figura 9. Forest plot da variação média estimada da BCVA em todos os estudos. Adaptado de Khan, 2017. (62)

A análise de *funnel plot* indica cinco *outlier* (dois *borderline*), indicando um grau de viés de publicação na meta-análise.

A meta-análise concluiu que o tratamento com IID foi associado a uma melhora significativa da acuidade visual de quatro linhas (20 letras de ETDRS) em casos de EMD refratário à terapia com anti-VEGF.

Ensaio clínico randomizado - Estudo MEAD

Boyer, 2014 (63)

Boyer *et al.*, 2014 (63), conduziram dois ECRs de fase III, multicêntricos, mascarado, controlados por procedimento simulado, em pacientes com EMD, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do IID em três anos. Como os estudos utilizaram protocolos idênticos, os resultados foram agrupados para análise.

CONFIDENCIAL

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

Foram selecionados pacientes (n=1048) com 18 anos ou mais, diagnosticados com DM tipo 1 ou 2, que apresentavam EMD com envolvimento do fóvea que fosse associado com RD e que haviam sido previamente tratados com terapia medicamentosa ou a laser. Os olhos estudados deveriam apresentar BCVA, medida através do método ETDRS, entre 34 a 68 letras (20/200 – 20/50), e espessura central da retina maior ou igual a 300 µm por OCT de domínio de tempo.

Crítérios chave de exclusão incluíram: diabetes não controlada ou outra doença sistêmica, tratamento com anti-VEGF intravítreo dentro de três meses da entrada no estudo, tratamento com triancinolona dentro de seis meses da entrada no estudo, uso atual ou antecipado de esteroides sistêmicos durante o estudo, glaucoma ou cabeça do nervo óptico ou dano ao campo visual consistente com glaucoma, histórico ou aumento de PIO induzida por esteroides e hipertensão ocular no olho estudado.

Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para os tratamentos de IID 0,7 mg, IID 0,35 mg ou procedimento simulado. Pacientes que não completaram o estudo e que preencheram os critérios de elegibilidade para retratamento foram retratados no mês 36 e seguidos até uma visita adicional do estudo no mês 39.

Fotocoagulação panretiniana para RD proliferativa e cirurgia de catarata foram permitidos conforme critério do investigador e paciente. Adicionalmente, pacientes que receberam terapia de resgate (qualquer outro tratamento para edema macular que não fosse o de estudo) no olho estudado foram descontinuados antes da administração. Pacientes com uma perda ≥ 15 letras na BCVA, em relação ao *baseline*, no olho estudado, confirmada em duas visitas consecutivas \geq quatro semanas de intervalo e que fosse atribuída ao edema macular foram retirados do estudo a critério do investigador.

Caso os pacientes necessitassem de retratamento com IID, este só poderia ser realizado em período \geq a seis meses, e, se caso ainda houvesse evidência de edema residual. Para a maior parte do estudo, a elegibilidade ao retratamento exigia espessura central da retina > 225 µm. Uma alteração no protocolo de estudo revisou o critério anatômico tal que pacientes com ECR > 175 µm pelo OCT ou evidência de edema residual também no OCT, vistos como cistos intrarretinianos ou regiões de espessamento retiniano dentro ou fora do subcampo central, eram elegíveis ao retratamento. Também considerou-se o julgamento pelo investigador de que o tratamento não colocaria o paciente em um risco significativo.

CONFIDENCIAL

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

O desfecho primário de eficácia pré-definido foi a porcentagem de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA ao final do estudo em relação ao *baseline* (dados faltantes imputados utilizando o *last observation carried forward*). Já os desfechos secundários de eficácia incluíram a variação média na BCVA durante o estudo, em relação ao *baseline* (determinado pela área sob a curva [ASC]); variação média na BCVA a cada visita, em relação ao *baseline*; tempo até a melhora de 15 ou mais letras na BCVA, em relação ao *baseline*; porcentagem de pacientes com BCVA \geq 20/40 a cada visita do estudo, e variação média da espessura central da retina por OCT durante o estudo, em relação ao *baseline*. Por fim, os desfechos de segurança incluíram EAs, a avaliação da PIO, achados biomicroscópicos e oftalmoscópicos, e medidas para o controle do diabetes.

Um total de 1.048 pacientes foram randomizados, sendo 351 no grupo IID 0,7 mg, 347 no grupo IID 0,35 mg e 350 no grupo *procedimento simulado*. De modo geral, 66,6% dos pacientes já haviam recebido tratamento prévio com laser para EMD, 17,9% tratamento prévio com esteroides, 8,6% tratamento prévio com anti-VEGF e 27,8% não haviam sido previamente tratados. A distribuição conforme os braços de tratamento encontra-se descrita na Tabela 8.

Tabela 8. Perfil de tratamento prévio no *baseline*. Adaptado de Boyer, 2014. (63)

| Características | IID 0,7 mg (n=351) | IID 0,35 mg (n=347) | Procedimento simulado (n=350) |
|--|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Tratamentos prévios para EMD, n (%) | | | |
| Laser | 231 (65,8) | 224 (64,6) | 243 (69,4) |
| Esteróide intravítreo | 58 (16,5) | 69 (19,9) | 61 (17,4) |
| Anti-VEGF | 25 (7,1) | 39 (11,2) | 26 (7,4) |
| Nenhum tratamento | 104 (29,6) | 98 (28,2) | 89 (25,4) |

IID: implante intravítreo de dexametasona; EMD: edema macular diabético; PIO: pressão intraocular; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

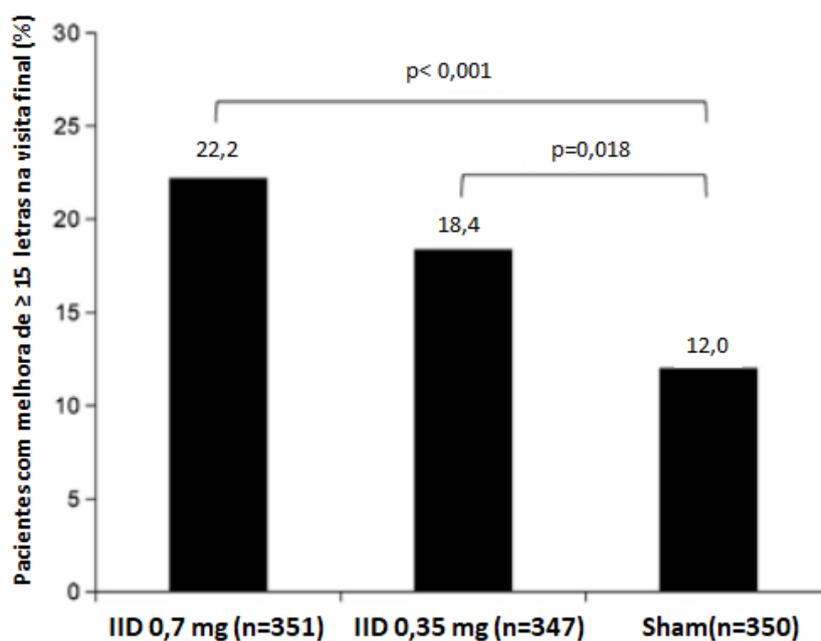
Um total de 607 (57,9%) pacientes completaram os três anos de estudo. E essas taxas foram maiores nos grupos IID 0,7 mg (64,1%) e IID 0,35 mg (66,3%) do que no grupo procedimento simulado (43,4%), devido a uma taxa três vezes maior de descontinuação por falta de eficácia

CONFIDENCIAL

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

observada no grupo procedimento simulado. As taxas de descontinuação por EAs foram <14% e similares entre os grupos de tratamento. A mediana do número de tratamento recebido pelos pacientes foi de 4 para IID 0,7 mg, 5 para IID 0,35 mg e 3 para o grupo procedimento simulado. Considerando os pacientes que completaram o estudo, a média foi de 5, 5,2 e 5,1, respectivamente.

Com relação a análise de eficácia, a porcentagem de pacientes com melhora ≥ 15 letras na BCVA, em relação ao *baseline* no ano 3 ou visita final do estudo, foi de 22,2%, 18,4% e 12,0% ($p \leq 0,018$), para IID 0,7 mg, IID 0,35 mg e grupo procedimento simulado, respectivamente (Figura 10).



IID: implante intravítreo de dexametasona.

Figura 10. Porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 15 letras em BCVA em relação ao *baseline*. Boyer, 2014. (63)

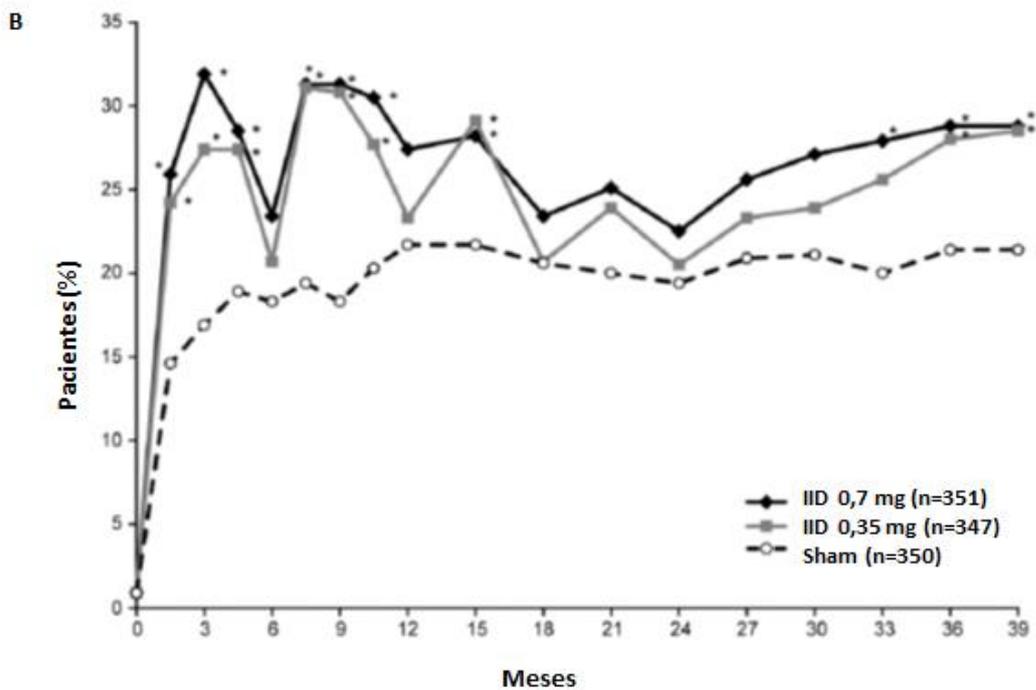
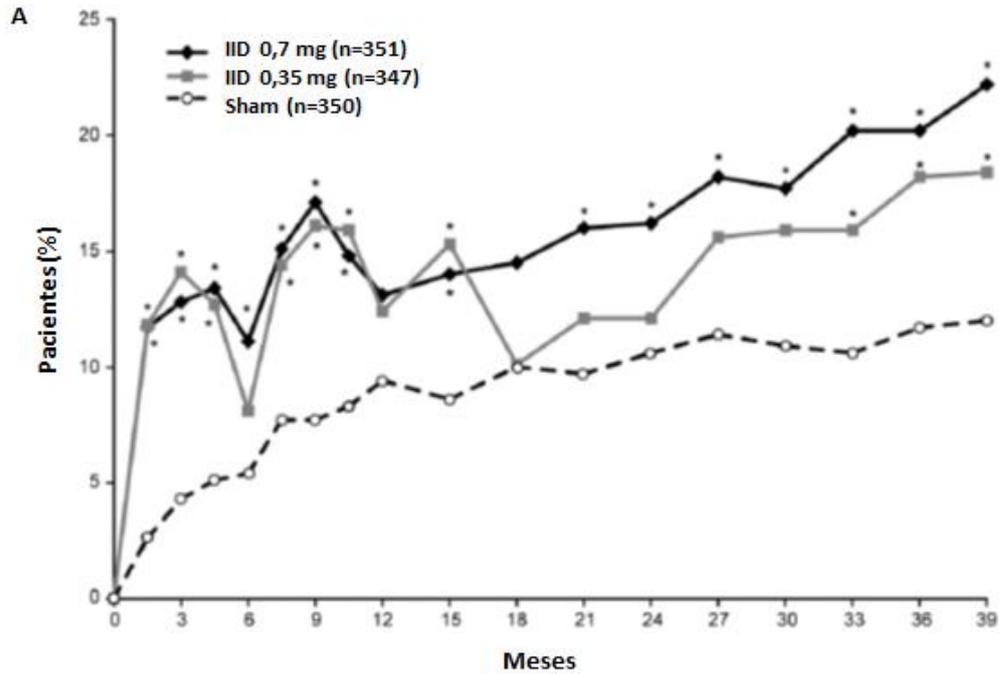
Um início de ação significativamente mais rápido foi observado para os grupos tratados com IID 0,7 mg ($p < 0,001$) e IID 0,35 mg ($p = 0,005$), quando comparados ao grupo procedimento simulado, e ainda, a proporção de pacientes com melhora de ≥ 15 letras em relação ao *baseline* foi significativamente superior para os grupos tratados com o IID já no dia 21 ($p \leq 0,003$).

Quando cada visita foi analisada individualmente, observou-se que as porcentagens de pacientes com uma melhora ≥ 15 letras na BCVA em relação ao *baseline*, assim como a porcentagem de pacientes com BCVA $\geq 20/40$, foram significativamente maiores nos grupos

CONFIDENCIAL

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

tratados com IID, quando comparados ao grupo procedimento simulado (Figura 11A e B, respectivamente).



IID: implante intravítreo de dexametasona.

CONFIDENCIAL

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

Figura 11. Porcentagem de pacientes que alcançaram melhora na BCVA. (A) melhora \geq 15 letras em relação ao *baseline* (B) BCVA 20/40 ou melhor. * $p \leq 0,048$ vs. procedimento simulado. Boyer, 2014. (63)

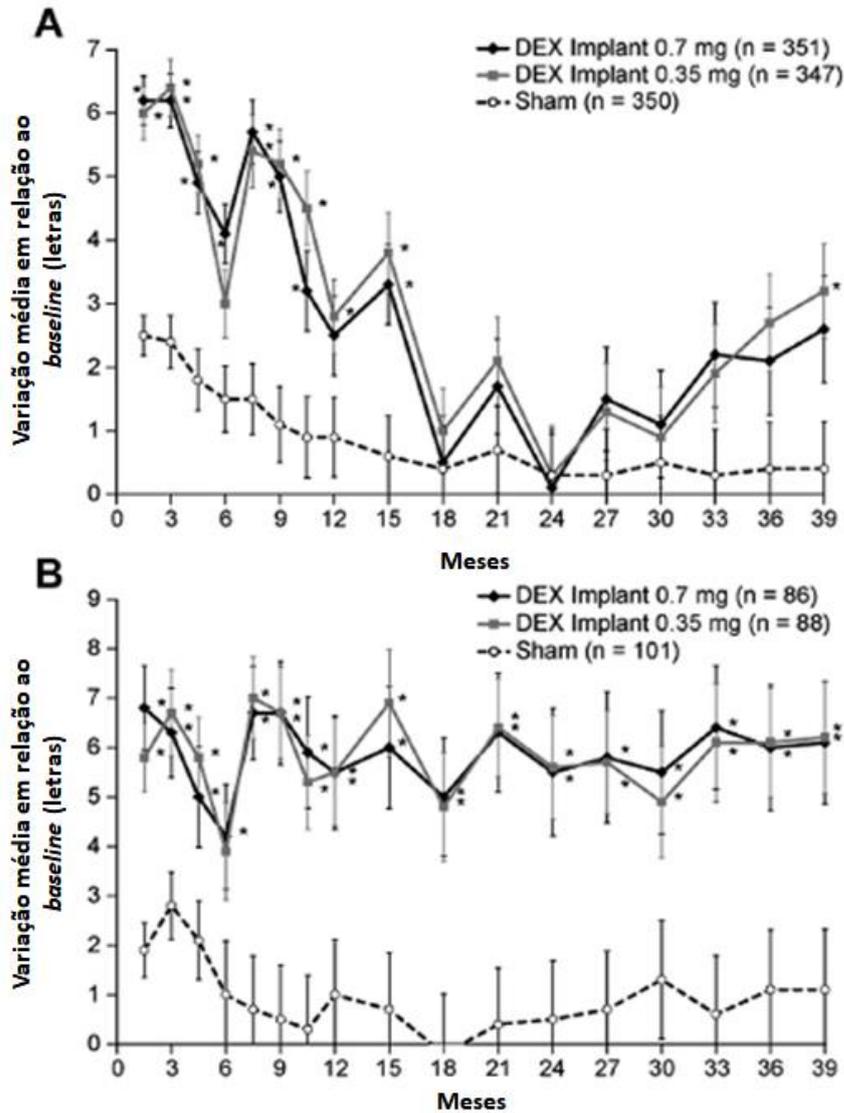
A média da variação (DP) na BCVA durante o estudo, em relação ao *baseline*, foi de 3,5 (8,4) letras para IID 0,7 mg, 3,6 (8,1) para IID 0,35 mg e 2,0 (8,0) para procedimento simulado, sendo as diferenças entre os grupos significativas nas comparação de IID 0,7 mg ($p=0,023$) e IID 0,35 mg ($p=0,019$) *versus* procedimento simulado.

A avaliação a cada visita do estudo indicou que os grupos IID apresentaram um melhor resultado na variação média da BCVA na maioria dos períodos de tempo durante os primeiros 15 meses. Porém, esta melhora foi reduzida após o mês 15, com uma tendência a aumentar e o benefício voltar a ser observado no ano três (Figura 12A). Para o segundo ano, um aumento nos relatos de EAs de catarata foram correlacionados com a redução do efeito do tratamento.

Uma vez que os resultados sugeriram que o efeito do tratamento na melhora da visão pode ser confundido após o primeiro ano de tratamento com o desenvolvimento ou progressão da catarata, análises adicionais foram realizadas considerando o efeito de EAs de catarata e cirurgia de catarata na acuidade visual. Sendo assim, a avaliação de olhos pseudofácicos indicou que a média na melhora na BCVA observada para os IIDs em relação ao braço procedimento simulado foram consistentes ao longo do tempo sem redução do benefício do tratamento no ano dois (Figura 12B).

CONFIDENCIAL

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



Barras verticais referem-se ao erro padrão da média. * $p < 0,046$ versus procedimento simulado. IID: implante intravítreo de dexametasona.

Figura 12. Variação média na BCVA em relação ao *baseline* para (A) população total, (B) subgrupo de pacientes com olhos pseudofácicos no *baseline*. Boyer, 2014. (63)

Adicionalmente, o percentual de pacientes que ganharam ≥ 15 letras ao final do estudo, em relação ao *baseline*, foi similar entre os subgrupos de pacientes fácicos e pseudofácicos.

Por fim, a média (DP) da redução na espessura central da retina, em relação ao *baseline*, foi de $-111,6$ (134,1) μm para o IID 07 mg, $-107,9$ (135,8) μm para o IID 0,35 mg e $-41,9$ (116,0) μm para o grupo procedimento simulado, sendo o resultado significativamente superior para os grupos que receberam IID ($p < 0,001$).

CONFIDENCIAL

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

Quanto os desfechos de segurança, foi observado uma a incidência global de EAs a qualquer momento do estudo de 96,0% para o grupo que recebeu IID 0,7 mg, 97,4% para IID 0,35 mg e 80,3% para o grupo procedimento simulado.

A incidência global de EAs ajustada pelo tempo de exposição ao tratamento foi semelhante entre os grupos. A Tabela 9 lista os EAs oculares relatados em $\geq 2\%$ dos olhos estudados, em qualquer dos grupos.

Tabela 9. EAs no olho do estudo relatados em $\geq 2\%$ dos olhos estudados em qualquer grupo de tratamento. Boyer, 2014. (63)

| EAs, n (%) | IID 0,7 mg (n=347) | IID 0,35 mg (n=343) | Procedimento simulado (n=350) |
|------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Catarata | 131 (37,8) | 111 (32,4) | 34 (9,7) |
| Aumento da PIO | 107 (30,8) | 103 (30,0) | 12 (3,4) |
| Hemorragia conjuntival | 73 (21,0) | 89 (25,9) | 45 (12,9) |
| Catarata subcapsular | 41 (11,8) | 41 (12,0) | 12 (3,4) |
| AV reduzida* | 29 (8,4) | 28 (8,2) | 14 (4,0) |
| Hemorragia vítrea | 24 (6,9) | 45 (13,1) | 25 (7,1) |
| Olho seco | 21 (6,1) | 19 (5,5) | 9 (2,6) |
| Hipertensão ocular | 21 (6,1) | 17 (5,0) | 5 (1,4) |
| Fibrose macular** | 20 (5,8) | 37 (10,8) | 10 (2,9) |
| Hiperemia conjuntival | 20 (5,8) | 30 (8,7) | 19 (5,4) |
| Conjuntivite | 19 (5,5) | 15 (4,4) | 8 (2,3) |
| Dor no olho | 18 (5,2) | 24 (7,0) | 13 (3,7) |
| Catarata nuclear | 18 (5,2) | 15 (4,4) | 8 (2,3) |
| Edema macular | 18 (5,2) | 13 (3,8) | 19 (5,4) |
| Descolamento do vítreo | 17 (4,9) | 23 (6,7) | 8 (2,3) |
| Floaters no vítreo | 17 (4,9) | 9 (2,6) | 7 (2,0) |

CONFIDENCIAL

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

| | | | |
|---|----------|----------|----------|
| Opacidades lenticulares | 16 (4,6) | 11 (3,2) | 4 (1,1) |
| Edema na conjuntiva | 15 (4,3) | 17 (5,0) | 4 (1,1) |
| Hemorragia da retina | 14 (4,0) | 20 (5,8) | 15 (4,3) |
| Exsudatos da retina | 14 (4,0) | 14 (4,1) | 15 (4,3) |
| Opacificação de cápsula posterior | 13 (3,7) | 13 (3,8) | 7 (2,0) |
| Ceratite | 12 (3,5) | 11 (3,2) | 9 (2,6) |
| RD | 12 (3,5) | 8 (2,3) | 7 (2,0) |
| Opacidades vítreas | 11 (3,2) | 5 (1,5) | 3 (0,9) |
| Aneurisma da retina | 10 (2,9) | 11 (3,2) | 6 (1,7) |
| Abrasão da córnea | 10 (2,9) | 10 (2,9) | 6 (1,7) |
| Blefarite | 10 (2,9) | 5 (1,5) | 16 (4,6) |
| Lacrimejamento aumentado | 8 (2,3) | 10 (2,9) | 9 (2,6) |
| Catarata cortical | 7 (2,0) | 13 (3,8) | 9 (2,6) |
| Edema diabético da retina | 7 (2,0) | 7 (2,0) | 5 (1,4) |
| Sensação de corpo estranho no olho | 7 (2,0) | 6 (1,7) | 5 (1,4) |
| Erosão da córnea | 7 (2,0) | 4 (1,2) | 3 (0,9) |
| Irritação no olho | 5 (1,4) | 4 (1,2) | 7 (2,0) |
| Neovascularização da retina | 4 (1,2) | 14 (4,1) | 18 (5,1) |
| Prurido no olho | 3 (0,9) | 4 (1,2) | 7 (2,0) |
| Célula na câmara anterior | 1 (0,3) | 7 (2,0) | 1 (0,3) |

EAs: Eventos adversos; PIO: pressão intraocular; RD: retinopatia diabética; IID: implante intravítreo de dexametasona;

*A redução da acuidade visual foi associada à catarata na maioria dos casos nos grupos do IID.

**A fibrose macular incluiu os termos do investigador fibrose macular, *macular puckering*, membrana epiretinal, gliose pré-vascular, fibrose pré-retiniana, etc.

A incidência de EAs relacionados à catarata aumentou após o primeiro ano de estudo, e mais de 3/4 das cirurgias de catarata foram realizadas nos olhos que receberam tratamento com dexametasona, as quais ocorreram entre os meses 18 e 30 do estudo.

CONFIDENCIAL

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

Aproximadamente 1/3 dos pacientes em cada grupo tratado com IID tiveram aumento clinicamente significativo na PIO, requerendo tratamento durante o período do estudo. Nenhum paciente foi submetido à remoção do implante para controle da PIO, e apenas um paciente em cada braço IID foi submetido à cirurgia incisional para o glaucoma por conta do aumento da PIO induzida por esteroides.

Após cada injeção de IID, a média da PIO teve seu pico em momentos semelhantes entre os grupos tratados com dexametasona, no entanto, esta voltou aos níveis basais em seis meses após o tratamento. Além disso, em comparação com a incidência de EAs relacionados à PIO após o primeiro ano de tratamento e durante o primeiro ano do estudo, a incidência não aumentou após os tratamentos subsequentes nos anos dois e três, e a proporção de pacientes que usavam medicamentos para abaixar a PIO no olho em estudo, permaneceu similar ano a ano. Dessa forma, os resultados sugerem que não houve efeito cumulativo após tratamento com IID no que tange mudanças na PIO.

Quanto aos eventos adversos sérios (EASs), os grupos que apresentaram maior incidência foram os tratados com IID, quando comparados ao grupo procedimento simulado (33,1% IID 0,7 mg, 35% IID 0,35 mg e 23,7% procedimento simulado). No entanto, ao analisar os dados ajustados para o tempo de exposição ao tratamento, os EASs foram similares entre os grupos. Todos os EASs possivelmente causados pelo tratamento foram EAs oculares e a maioria relacionado a catarata (catarata: 2,3%, 2,3% e 0,3%, respectivamente e catarata subcapsular: 0,6%, 0,6% e 0%, respectivamente). Óbitos foram observados em 2,6% dos pacientes do grupo IID 0,7 mg, 4,4% IID 0,35 mg e 1,4% procedimento simulado, sendo todos considerados não relacionados ao tratamento pelo investigador.

Em resumo, com uma média de apenas quatro a cinco injeções ao longo de três anos, os pacientes tratados com IID obtiveram melhora clinicamente e estatisticamente significativas na visão. O perfil de segurança foi aceitável e consistente com o previamente reportado. Logo, os resultados suportam o uso de IID para o tratamento de pacientes com EMD.

Augustin, 2015 (64)

Augustin *et al.*, 2015 (64), realizaram uma subanálise do estudo MEAD (63) com o objetivo de analisar a eficácia e segurança do IID 0,7 mg, em pacientes com EMD, previamente tratados.

CONFIDENCIAL

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

A análise de subgrupo avaliou os resultados em pacientes randomizados (1:1) para IID 0,7 mg (posologia comercializada) ou procedimento simulado, os quais no início do estudo tivessem história documentada de tratamento prévio para EMD com laser, anti-VEGF (população de interesse deste dossiê) ou esteroide.

O subgrupo de pacientes tratados anteriormente representou 70,4% (247/351) do total do grupo IID 0,7 mg e 74,6% (261/350) do total *do grupo* procedimento simulado. Desta população, mais de 90% havia realizado previamente laser no olho estudado, 23% foram tratados com injeção intravítrea de acetato de triancinolona e 10% receberam injeção de anti-VEGF. A duração mediana do EMD em pacientes previamente tratados foi de 20 meses para o grupo de IID 0,7 mg e 24 meses no grupo procedimento simulado.

A taxa de paciente que completaram os três anos foi de 67,6% para IID e 43,7% para procedimento simulado, sendo esta semelhante ao observado na população total do estudo.

A média (DP) do número de tratamentos recebidos ao longo de três anos foi de 4,1 (1,9) no subgrupo previamente tratado do braço IID e 3,2 (2,2) no braço procedimento simulado.

Para toda a população previamente tratada, os desfechos de eficácia foram significativamente melhores com o tratamento IID 0,7 mg, quando comparada ao grupo procedimento simulado. A porcentagem de pacientes que haviam recebido tratamento prévio, e obtiveram um ganho \geq 15 letras na BCVA em relação ao *baseline* no ano três ou na visita final do estudo foi de 21,5% no grupo IID 0,7 mg *versus* 11,1% no grupo procedimento simulado (diferença média 10,3; $p = 0,002$). A variação na média da BCVA⁹ durante o estudo também apresentou resultado significativamente melhor para IID 0,7 mg (+3,2 letras [DP: 8,7]) quando comparado ao procedimento simulado (+1,5 letras [DP: 7,5]), com uma diferença média de 1,6 ($p=0,024$), assim como a variação média na espessura central da retina (-126 μm [131] *versus* -39 μm [121]; diferença média de -85; $p<0,001$)¹⁰.

Ainda, os desfechos primários de eficácia foram subdivididos de acordo com o tipo de tratamento anterior. Para pacientes previamente tratados com anti-VEGF (população de interesse deste dossiê) especificamente, os resultados encontram-se descritos na Tabela 10. Novamente, melhores resultados foram observados para o braço IID 0,7 mg.

⁹ Abordagem ASC.

¹⁰ Abordagem ASC.

CONFIDENCIAL

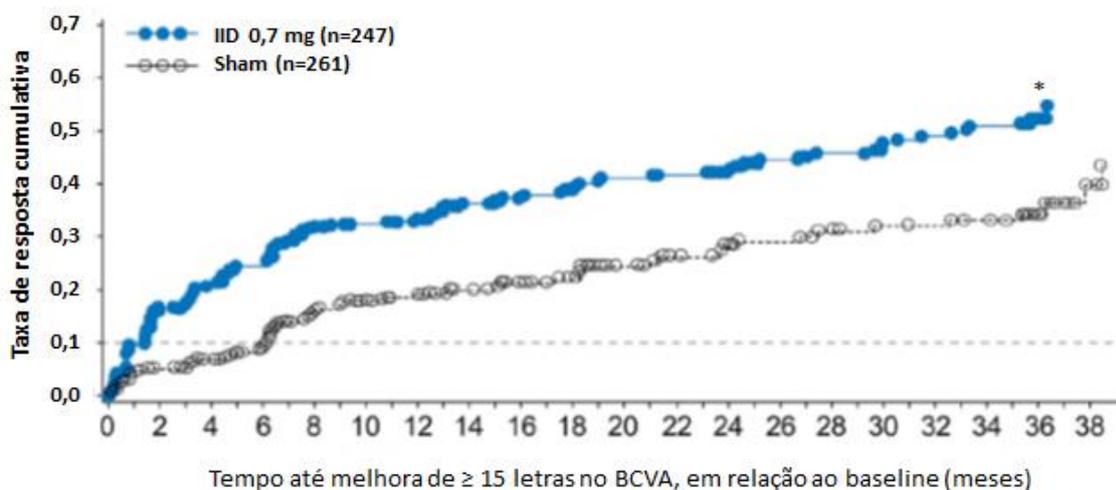
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Allergan.

Tabela 10. Eficácia no subgrupo que recebeu tratamento prévio com anti-VEGF. Augustin, 2015. (64)

| Desfecho | Anti-VEGF | |
|---|-----------------|----------------------------|
| | IID 0,7 mg n=25 | Procedimento simulado n=26 |
| Pacientes com melhora na BCVA \geq 15 letras, em comparação ao <i>baseline</i> , ao final do estudo, % | 28,0 | 7,7 |
| Média da variação na BCVA, em relação ao <i>baseline</i> , durante o estudo (DP), letras ^a | +4,2 (8,8) | +1,6 (7,6) |
| Média da variação na espessura central da retina, em comparação ao <i>baseline</i> , durante o estudo (DP), μm^a | -130 (95) | -42 (123) |

^a: Abordagem área sob a curva; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; DP: desvio padrão; IID: implante intravítreo de dexametasona.

Ainda para o subgrupo de pacientes que haviam recebido qualquer tratamento prévio para EMD, os pacientes do grupo IID 0,7 mg apresentaram ganho de \geq 15 letras na BCVA, em relação ao *baseline*, significativamente mais rápido, quando comparado aos pacientes do grupo procedimento simulado ($p < 0,001$, Figura 13). Na curva da taxa de resposta cumulativa, é possível observar que os pacientes que receberam IID 0,7 mg atingiram o percentil 10^o em 41 dias *versus* 184 dias para o grupo procedimento simulado.



IID: implante intravítreo de dexametasona.

CONFIDENCIAL

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

Figura 13. Análise de sobrevida para o tempo até melhora de ≥ 15 letras na BCVA, em relação ao *baseline*. * $p < 0,001$ vs. procedimento simulado. Augustin, 2015. (64)

O perfil de segurança do IID 0,7 mg no subgrupo de pacientes previamente tratados foi semelhante ao perfil de segurança observado na população total do estudo. Os EAs mais comuns neste subgrupo foram o aumento da PIO relacionado ao uso de esteroides e catarata (Tabela 11). Ainda, EAs relacionados à catarata foram reportados em 70,3% dos pacientes fáticos no *baseline* no grupo IID 0,7 mg, e para pacientes com EAs relacionados à catarata os ganhos de visão foram restaurados após a cirurgia de catarata.

Tabela 11. Incidência de eventos adversos (população de segurança). Augustin, 2015. (64)

| Incidência, % | Subgrupo de pacientes que receberam tratamento prévio | | População total do estudo | |
|---|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| | IID 0,7 mg n=247 | Procedimento simulado n=261 | IID 0,7 mg n=347 | Procedimento simulado n=350 |
| EA ocular sério | 6,9 | 0,8 | 6,9 | 1,1 |
| EA relacionado à PIO ^a | 38,1 | 4,6 | 36,0 | 5,1 |
| EA relacionado a catarata (incidência em olhos fáticos) | 70,3 | 20,1 | 67,9 | 20,4 |

^a: Qualquer evento adverso relacionado ao aumento da PIO ou a glaucoma; PIO: pressão intraocular; EA: evento adverso; IID: implante intravítreo de dexametasona.

De acordo com os dados desta análise de subgrupo pré-planejada do estudo MEAD, IID 0,7 mg apresentou melhora significativa em desfechos visuais e anatômicos em pacientes previamente tratados, incluindo população com histórico específico de tratamento prévio com agentes anti-VEGF, quando comparado ao grupo procedimento simulado. O perfil de segurança foi similar ao observado na população total do estudo.

CONFIDENCIAL

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

Danis, 2015 (65)

Danis *et al.*, 2015 (65), conduziram uma subanálise do estudo MEAD (63) com o objetivo de avaliar os efeitos a longo prazo da monoterapia com IID na morfologia da retina em pacientes com EMD.

Nesta subanálise foram avaliadas alterações em relação ao *baseline* na espessura do subcampo central da retina (ESCR), volume macular e grau de edema macular, área de espessamento da retina, vazamento de fluidos na mácula, perda dos capilares da mácula e gravidade da RD.

Quanto aos resultados, os olhos dos pacientes tratados com IID mostraram maiores reduções em relação ao *baseline*, no desfecho de ESCR, quando comparados ao grupo procedimento simulado. Na visita final do estudo, a ESCR foi reduzida em (média) 117,3 e 127,8 μm nos olhos tratados com IID de 0,7 e 0,35 mg, respectivamente, *versus* 62,1 μm nos olhos dos pacientes do grupo procedimento simulado (ambos $p < 0,001$ vs procedimento simulado). Adicionalmente, ao longo de todo o período do estudo a variação média na redução do ESCR (abordagem ASC) foi melhor para o grupo IID.

De forma semelhante, os tratamentos com IID apresentaram maiores reduções em relação ao *baseline* no volume macular, quando comparados ao grupo procedimento simulado, sendo $-1,06 \pm 2,22$ e $-1,14 \pm 1,75$, para IID 0,7 mg e 0,35 mg, respectivamente, *versus* $-0,31 \pm 1,62$ para o grupo procedimento simulado ($p < 0,001$ para ambas as doses).

Ainda, quanto a área de espessamento central da retina ao final do estudo, o tratamento com IID mostrou maior redução em relação ao *baseline*, quando comparados aos olhos dos pacientes no grupo procedimento simulado. Nesse cenário foram registradas reduções médias de 2,75 e 2,93 (área do disco) nos olhos tratados com IID de 0,7 a 0,35 mg, respectivamente, e 1,49 para o grupo procedimento simulado (ambos $p < 0,001$).

Por fim, após 3 anos, mais pacientes tratados com o IID 0,7 mg e 0,35 mg apresentaram melhora (embora pequena) no grau de EM, quando comparados ao grupo procedimento simulado ($p < 0,05$). Além disso, o IID 0,7 mg atrasou o tempo de início da progressão da RD em aproximadamente 12 meses. Ademais, os IIDs 0,7 mg e 0,35 mg alcançaram pequenas reduções no extravazamento de fluidos na macula, mas não tiveram efeito significativo na perda dos capilares.

CONFIDENCIAL

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

Em conclusão, o uso de IID de 0,7 mg ou 0,35 mg, levou a uma melhora em desfechos anatômicos ao longo de três anos de estudo.

Maturi, 2016 (16)

Maturi *et al.*, 2016 (16), com o objetivo de avaliar a ocorrência, manejo e significado clínico do aumento da PIO em pacientes com EMD tratados com IID, realizaram uma subanálise do estudo MEAD (63).

As análises adicionais do estudo incluíam, entre outros desfechos, EAs relacionados à PIO, média da PIO em olhos que eram fâcicos *versus* pseudofâcicos no início do estudo, o momento do primeiro aumento da PIO por ciclo de tratamento, o tempo em que a PIO esteve aumentada durante os ciclos de tratamento, a recorrência de aumento da PIO em vários ciclos de tratamento, uso de medicamentos para baixar a PIO a cada ano do estudo, número de medicamentos usados para baixar a PIO e procedimentos realizados para o manejo da PIO.

De acordo com os resultados, o aumento da PIO ≥ 10 mmHg em relação ao *baseline*, ocorreu em 27,7%, 24,8% e 3,7% dos pacientes, para o tratamento com IID 0,7 mg, 0,35 mg e procedimento simulado, respectivamente, além disso, a frequência não aumentou depois de repetidas injeções. Medicamentos para diminuir a PIO foram usados por 41,5%, 37,6% e 9,1% dos pacientes, respectivamente. E ainda, apenas um paciente (0,3%) de cada grupo que recebeu IID precisaram passar por cirurgia filtrante para tratar do aumento da PIO induzida por esteroides.

Entre os pacientes tratados com IID 0,7 mg, com e sem aumento da PIO ≥ 10 mmHg, 21,9% (21/96) e 22,4% (57/255), respectivamente, alcançaram ganho ≥ 15 letras na BCVA ao final do estudo, e a variação média na espessura central da retina em relação ao *baseline*, foi -127 μ m e -106 μ m, respectivamente.

Como conclusão, o estudo demonstra que o IID apresentou um claro benefício do tratamento, apesar do aumento na PIO, além disso, implantes sequenciais não apresentaram efeito cumulativo na PIO.

CONFIDENCIAL

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

Estudos observacionais e estudos clínicos não randomizados

Totan 2016 (68)

Totan *et al.*, 2016 (68), desenvolveram um estudo prospectivo não randomizado com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do IID (Ozurdex®) 0,7 mg em pacientes com EMD crônico que se tornaram resistentes ao tratamento prévio com bevacizumabe intravítreo.

Neste estudo foram incluídos 30 pacientes cujos parâmetros de interesse foram examinados no *baseline* e 1, 3 e 6 meses após a injeção de IID. Os pacientes selecionados eram adultos com BCVA entre 1,0 e 0,3 logMAR e EMD crônico resistente. A doença crônica foi definida neste estudo como EMD presente por um período de 6 meses ou mais, com espessura foveal central (EFC) superior a 275 μm , medida por OCT. O EMD crônico resistente foi definido como EMD não responsivo (redução na EFC < 50 μm , ou aumento na EFC) a um mínimo de três injeções de bevacizumabe 2,5 mg administradas com seis semanas de intervalo da inclusão no estudo.

Os desfechos principais considerados neste estudo foram as variações médias na BCVA (logMAR), EFC, volume macular (VM) e PIO.

Um total de 30 olhos de 30 pacientes foram incluídos nas análises. De acordo com os resultados, variações significativas na comparação com o *baseline* foram observadas para BCVA (1 e 3 meses), EFC (1,3 e 6 meses), VM (1, 3 e 6 meses) e PIO (semana 1, 1 e 3 meses) (Tabela 12).

Tabela 12. Variação média em relação ao *baseline* de BCVA (logMAR), EFC, VM e PIO. Totan, 2016. (68)

| | BCVA (logMAR) | EFC (μm) | VM (μm) | PIO (mmHg) |
|-----------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Baseline | 0,56 \pm 0,38 | 517 \pm 136 | 13,6 \pm 1,9 | 16,5 \pm 3,3 |
| 1 semana | - | - | - | 18,4 \pm 3,7 (p=0,01) |
| 1 mês | 0,41 \pm 0,27 (p<0,001) | 290 \pm 60 (p<0,001) | 11,0 \pm 1,4 (p<0,001) | 19,5 \pm 5,3 (p=0,01) |
| 3 meses | 0,44 \pm 0,28 (p=0,008) | 314 \pm 88 (p<0,001) | 11,3 \pm 1,5 (p<0,001) | 18,5 \pm 4,8 (p=0,04) |
| 6 meses | 0,59 \pm 0,39 (p=0,39) | 411 \pm 126 (p=0,01) | 12,1 \pm 1,9 (p<0,001) | 17,1 \pm 4,1 (p=0,26) |

BCVA: melhor acuidade visual corrigida; EFC: espessura foveal central; VM: volume macular, PIO: pressão intraocular.

CONFIDENCIAL

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

Não foram observados casos de inflamação, infecção, eventos tromboembólicos, toxicidade ocular e progressão da catarata.

Sendo assim, o estudo conclui que o IID pode ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento de EMD crônico que não responde ao uso regular de bevacizumabe.

Lazic 2014 (66)

Lazic *et al.*, 2014 (66), realizaram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia do IID (Ozurdex®) no tratamento de pacientes com EMD crônico sem resposta após três injeções intravítreas mensais prévias de anti-VEGF.

Ao todo, foram incluídos 16 olhos de 15 pacientes com DM tipo 2 com EMD crônico previamente tratados com bevacizumabe intravítreo. O EMD crônico foi definido como EMD presente por um período de seis meses ou mais com EFC >225 µm por OCT. O EMD crônico resistente a bevacizumabe foi definido pela falta de resposta após no mínimo três doses de 1,25 mg de bevacizumabe com intervalo de quatro semanas entre si, com a última dose sendo administrada um mês antes do início do estudo, e a falta de resposta foi determinada como redução nula ou inferior a 15 µm, ou aumento da EFC um mês após a última injeção de bevacizumabe, em comparação ao valor inicial observado antes do tratamento com bevacizumabe.

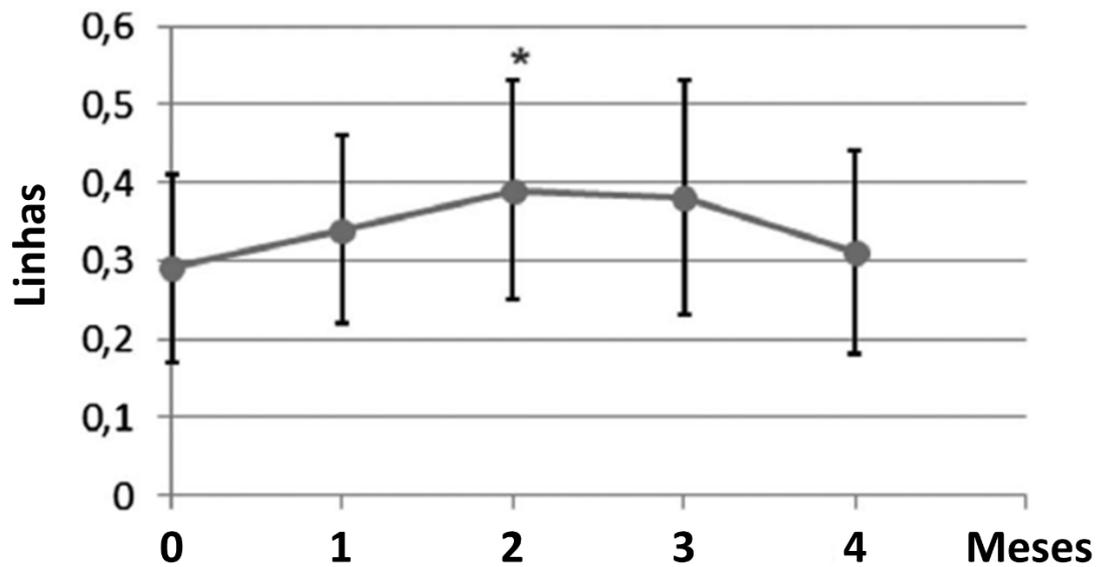
Foram excluídos pacientes com glaucoma, vitrectomia prévia, catarata grave, EMD previamente tratado com corticosteroides perioculares ou intravítreos.

Os desfechos avaliados foram as variações na média da BCVA, EFC e PIO durante o estudo.

Os pacientes incluídos foram acompanhados por um período de quatro meses. Variações estatisticamente significativas em relação ao *baseline* foram observadas na BCVA em 2 meses, EFC e PIO nos meses 1, 2 e 3 cada. A BCVA média no *baseline* foi de 0,29 linhas no teste de Snellen (Figura 14), e em dois meses este valor aumentou para 0,39 linhas (p=0,0381). Nos meses 1, 3 e 4, a BCVA média também aumentou para 0,34 (p=0,24), 0,38 (p=0,07), e 0,31 linhas (p=0,65), respectivamente, em comparação ao *baseline*.

CONFIDENCIAL

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



*: Melhora significativa da BCVA: $p=0,0381$.

BCVA: melhor acuidade visual corrigida.

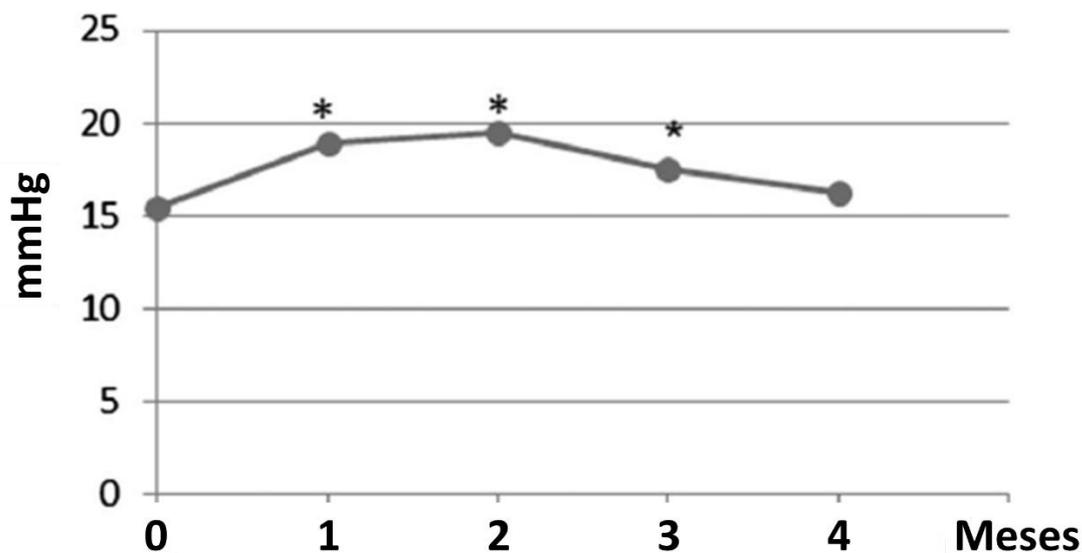
Figura 14. BCVA média durante o período de estudo. Adaptado de Lazic, 2014. (66)

A EFC média (amplitude) no *baseline* foi de 462 μm (228 a 732 μm). Nos meses 1, 2 e 3, houve uma redução significativa para 366 μm (203 a 615 μm ; $p=0,0343$), 346 μm (211 a 812 μm ; $p=0,0288$), e 355 μm (182 a 745 μm ; $p=0,0370$), respectivamente, comparado ao *baseline*. No quarto e último mês de acompanhamento, a EFC média decresceu para 427 μm (295 a 812 μm ; $p=0,50$) comparada ao *baseline*, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa.

PIO acima de 21 mmHg foram registradas durante o estudo em três dos 16 olhos (19%) incluídos, com valor máximo de 27 mmHg observado em um olho no mês dois. Estes três olhos foram tratados com terapia tópica para glaucoma e o quadro foi controlado com uma única dose. Quando comparada a PIO no *baseline* de 15,38 mmHg (amplitude de 12 a 19 mmHg), foi observado um aumento significativo nos meses 1, 2 e 3 para 18,93 mmHg (16 a 24 mmHg; $p=0,0003$), 19,5 mmHg (16 a 27 mmHg; $p=0,0003$), e 17,5 mmHg (15 a 21 mmHg; $p=0,0048$), respectivamente. Após quatro meses, a PIO média aumentou para 16,25 mmHg (14 a 18 mmHg; $p=0,24$), ainda que a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (Figura 15).

CONFIDENCIAL

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



*: Aumento significativo da pressão intraocular nos meses 1 ($p=0,0003$), 2 ($p=0,0003$) e 3 ($p=0,0048$), em relação ao *baseline*.

Figura 15. Pressão intraocular média durante o estudo. Adaptado de Lazic, 2014. (66)

Não foram relatados eventos inflamatórios, infecciosos, tromboembólicos, ou toxicidade ocular durante o estudo, assim como também não foi observada progressão para catarata.

O estudo concluiu que o IID pode ser uma terapia alternativa ou adicional para o tratamento de pacientes com EMD crônico não-responsivo a três aplicações prévias de bevacizumabe, para melhor controle do edema e prevenção de maiores danos funcionais.

Pacella 2016 (67)

Pacella *et al.*, 2016 (67), realizaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do IID (Ozurdex®) no tratamento de pacientes com EMD resistentes à terapia com anti-VEGF.

Foram incluídos 32 olhos de 32 pacientes >18 anos com EMD persistente, BCVA entre 5 (correspondendo a 1/10, LogMAR $\geq 1,0$) e 40 letras (correspondendo a 5/10, LogMAR $\leq 0,3$), e espessura do edema macular de 285 μm medida por OCT de domínio espectral. A BCVA média no *baseline* foi de $16,54 \pm 10,85$ letras e EMC foi de $521,8 \pm 174,5 \mu\text{m}$, e os pacientes foram acompanhados por 18 meses.

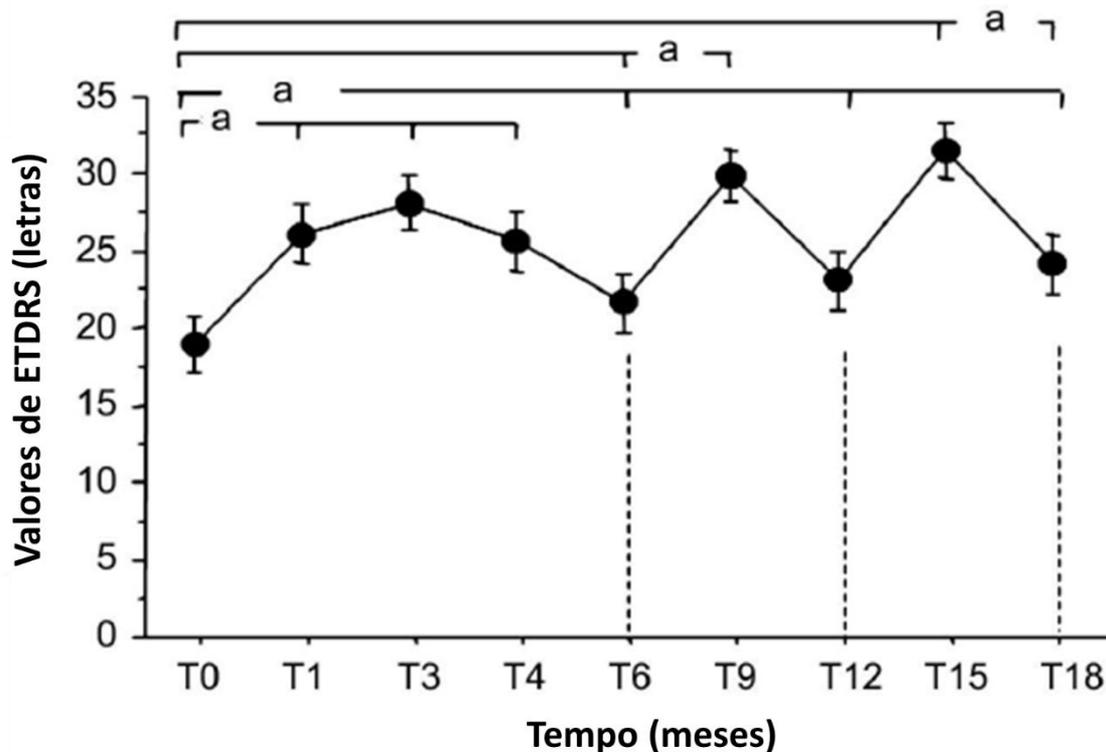
CONFIDENCIAL

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

Os desfechos primários incluíram as médias de BCVA e EMC no *baseline* e nas visitas de acompanhamento, sendo o implante considerado efetivo quando observado um ganho ≥ 10 letras (duas linhas) na escala ETDRS. Como desfecho secundário, foi analisada a estrutura da camada retiniana por OCT e segurança.

Em todos os pacientes, foi observada uma tendência para que a BCVA e EMC retornassem aos valores observados no *baseline* seis meses após a injeção de tratamento com o IID. Então, segundo o critério de re-injeção definido, todos os pacientes foram submetidos a uma nova injeção de IID. Dessa forma, os pacientes receberam o total de quatro injeções do medicamento: no *baseline* (T0), em seis meses (T6), em 12 meses (T12) e em 18 meses (T18).

A análise ANOVA demonstrou um efeito significativo do tratamento no escore ETDRS ($p < 0,0001$) (Figura 16). A análise *post-hoc* revelou um aumento significativo dos valores de ETDRS em T1, T3, T4, T9 e T15 ($p < 0,001$) em comparação ao *baseline* (T0). Em T6, T12 e T18 os valores de ETDRS se mantiveram estatisticamente maiores que no *baseline* ($p < 0,001$ versus T0). No entanto, nestes mesmos três tempos foi observada uma tendência para o retorno às condições do *baseline*.



a: $p < 0,001$. Dados estão apresentados como média \pm erro padrão da média, expressos em letras.

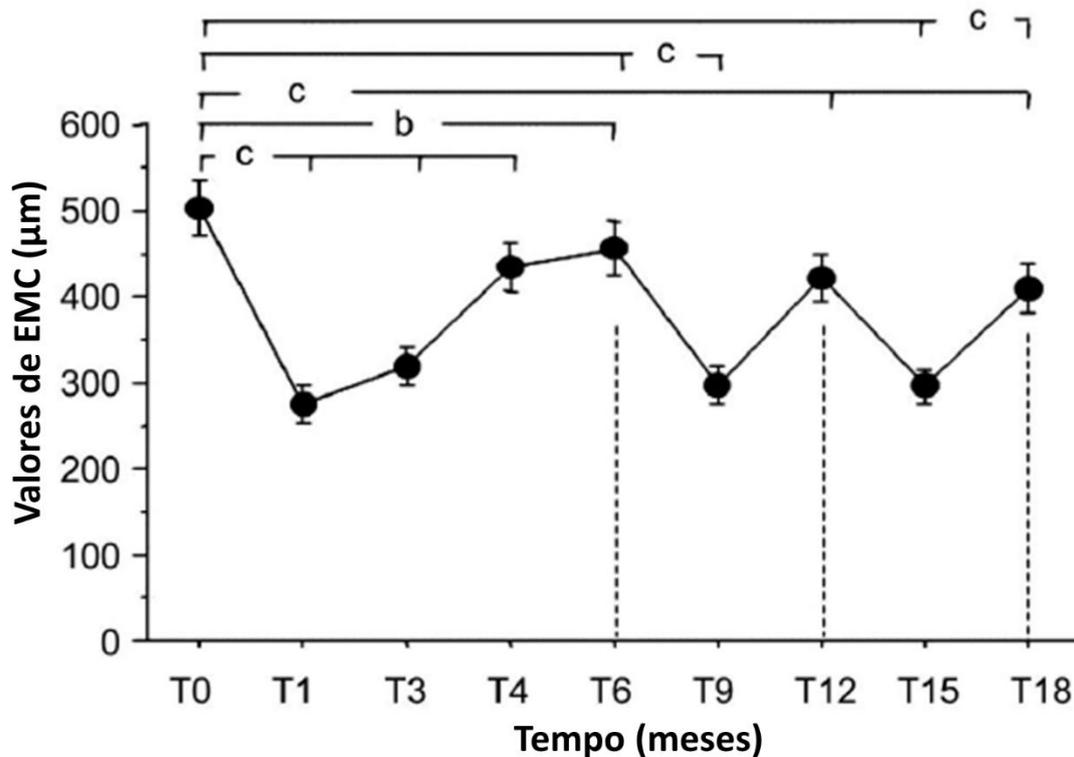
CONFIDENCIAL

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

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EMD: edema macular diabético.

Figura 16. ETDRS em pacientes com EMD persistentes tratados com IID por um período de 18 meses. Adaptado de Pacella, 2016. (67)

A EMC foi significativamente reduzida em T1, T3, T4, T9 e T15 em relação ao *baseline* ($p < 0,001$). Em T6 ($p < 0,01$), T12 e T18 ($p < 0,001$) os valores de EMC também foram significativamente menores que no *baseline* (T0), embora também tenha sido observada uma tendência para retorno às condições do *baseline* (Figura 17).



EMC: espessura macular central; EMD: edema macular diabético.

Figura 17. EMC em pacientes com EMD persistente tratados com IID por um período de 18 meses. Adaptado de Pacella, 2016. (67)

A avaliação da integridade da membrana limitante externa e da zona elipsoide da interface do fotorreceptor não apresentou alterações devido ao IID nos meses 6, 12 e 18.

CONFIDENCIAL

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

Nenhum dos pacientes apresentou hipertensão não controlada, hiperlipidemia, doença renal, ou outras comorbidades, tanto no momento da admissão quanto nos 18 meses de acompanhamento. A PIO não foi significativamente aumentada durante os 18 meses de acompanhamento.

O estudo concluiu que o IID proporcionou a melhora da BCVA e apresentou um perfil de segurança consistente com o esperado com base na literatura, em pacientes resistentes à terapia anti-VEGF. Também foi demonstrado que a administração intravítrea da dexametasona levou a uma concentração apropriada e duradoura do medicamento no sítio da doença, sem efeitos colaterais sistêmicos, reduzindo a necessidade de retratamento.

Akincioğlu 2017(69)

Akincioğlu *et al.*, 2017 (69), realizaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do IID (Ozurdex®) em pacientes com EMD refratário.

Para isso, foram avaliados os históricos de 48 pacientes que realizaram aplicação de Ozurdex® para o tratamento de EMD refratário entre janeiro de 2014 e junho de 2015 na clínica oftalmológica do *Gülhane Training and Research Hospital*.

Como critérios de elegibilidade, foram selecionados pacientes ≥ 18 anos de idade com EMD refratário, com pelo menos um olho com acuidade inicial $\leq 0,3$ LogMAR devido ao EMD, EFC ≥ 300 μm por OCT de domínio espectral, e um acompanhamento mínimo de seis meses após as injeções. O EMD refratário foi definido como edema macular persistente com EFC ≥ 300 μm , com duração de três meses após pelo menos três injeções de anti-VEGF e três injeções de triancinolona acetonida intravítrea com duas sessões de fotocoagulação a laser com *grid focal*.

Como desfecho principal avaliou-se as variações na BCVA e EFC em relação ao *baseline*. Dez pacientes foram excluídos por falta de informação ou seguimento.

Ao todo, foram analisados 57 olhos de 38 pacientes, todos com DM tipo 2. A frequência de tratamentos intravítreos e laser prévios está representada na Tabela 13.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 13. Tratamentos prévios para EMD. Adaptado de Akincioğlu, 2017. (69)

| Injeções intravítreas (média ±DP) | |
|--|------------|
| Anti-VEGF | 5,71 ±3,40 |
| Triancinolona acetona | 3,44 ±2,46 |
| Fotocoagulação a laser | |
| Nenhuma | 30,7% |
| Panretiniana | 13,2% |
| Grid | 37,7% |
| Panretiniana + grid | 18,4% |

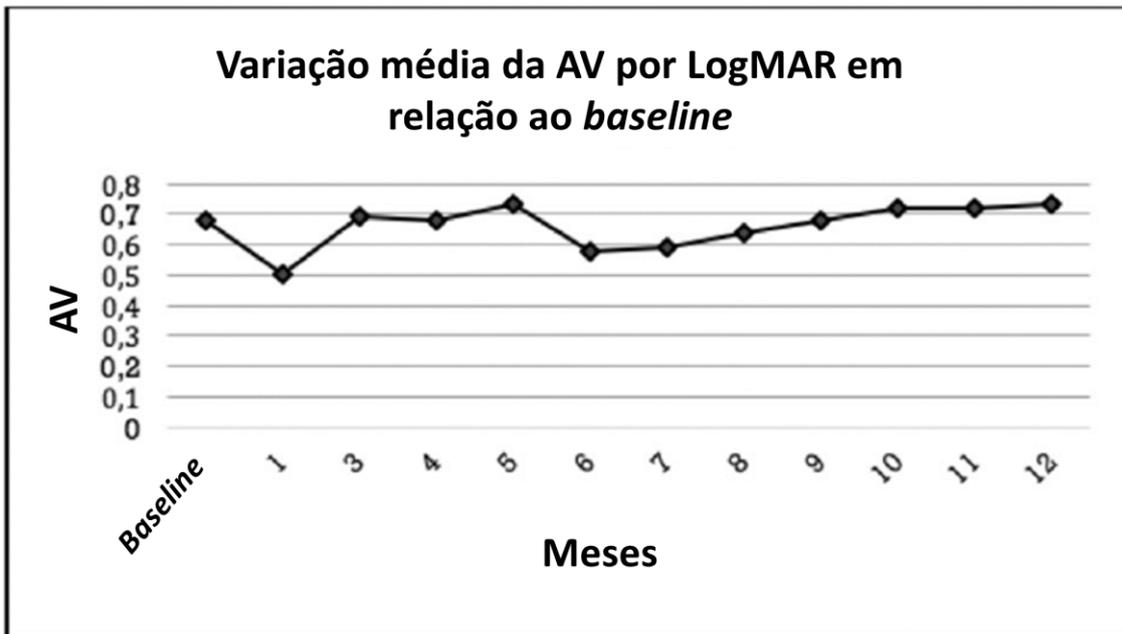
DP: desvio padrão.

No *baseline*, a EFC média foi de 506,76 ±166,7 µm, e diminuiu para 341,36 ±146,2 µm no mês 1 ($p < 0,0001$; teste t pareado), sendo mantida uma diminuição estatisticamente significativa nos quatro meses seguintes. A redução média da EFC nos meses 5 e 6 não foram significativas em comparação às medidas no *baseline*. Comparações entre as visitas demonstraram reduções significativas da EFC em até três meses. Embora não tenha existido diferença significativa entre os meses 3 e 4 (-83,61 µm; $p = 0,17$), as medidas do mês 4 ainda foram significativamente menores quando comparadas ao *baseline* ($p < 0,0001$; teste t pareado). Dezesesseis olhos (28%) receberam uma segunda injeção de IID com intervalo médio de 7,4 ±2,3 meses, e a redução da EFC foi significativa em 7, 8 e 9 meses. Os outros 21 olhos (36%) permaneceram estáveis e foram acompanhados sem novas injeções, enquanto 20 olhos (36%) mudaram de tratamento devido a complicações oculares, majoritariamente elevação da PIO.

No *baseline*, a média da BCVA foi de 0,68 ±0,38 LogMAR (amplitude de 0,10 a 1,80), e melhorou significativamente no mês um (0,54 ±0,41 LogMAR) ($p < 0,0001$, Wilcoxon). A Figura 18 apresenta as médias de BCVA durante o acompanhamento. Quando analisados pacientes fáticos ou pseudofáticos separadamente, a diferença na BCVA foi significativa apenas no grupo pseudofático durante os quatro meses de acompanhamento.

CONFIDENCIAL

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



AV: acuidade visual.

Figura 18. Variação média da BCVA em 12 meses em relação ao *baseline*. Adaptado de Akıncioğlu, 2017. (69)

A taxa de progressão da catarata foi de 50% nos olhos fáticos e o tempo médio até cirurgia de catarata foi de $5,4 \pm 1,1$ meses a partir da injeção de Ozurdex®. Aumento da PIO ≥ 10 mmHg em relação ao *baseline* em qualquer visita foi observado em 28% dos pacientes.

O estudo concluiu que a experiência de uso do IID no tratamento de casos de EMD refratário foi efetiva ao longo dos primeiros quatro meses de seguimento.

Chatziralli 2017 (70)

Chatziralli *et al.*, 2017 (70), conduziram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança do IID em pacientes com EMD na prática clínica (vida real) com acompanhamento em longo prazo.

Participaram do estudo 54 pacientes (54 olhos) com EMD refratários ao tratamento anterior com agentes anti-VEGF. Entre março de 2015 e junho de 2016, os pacientes de três departamentos de retina da Grécia receberam o IID e foram acompanhados por, pelo menos, 12 meses depois do início do tratamento.

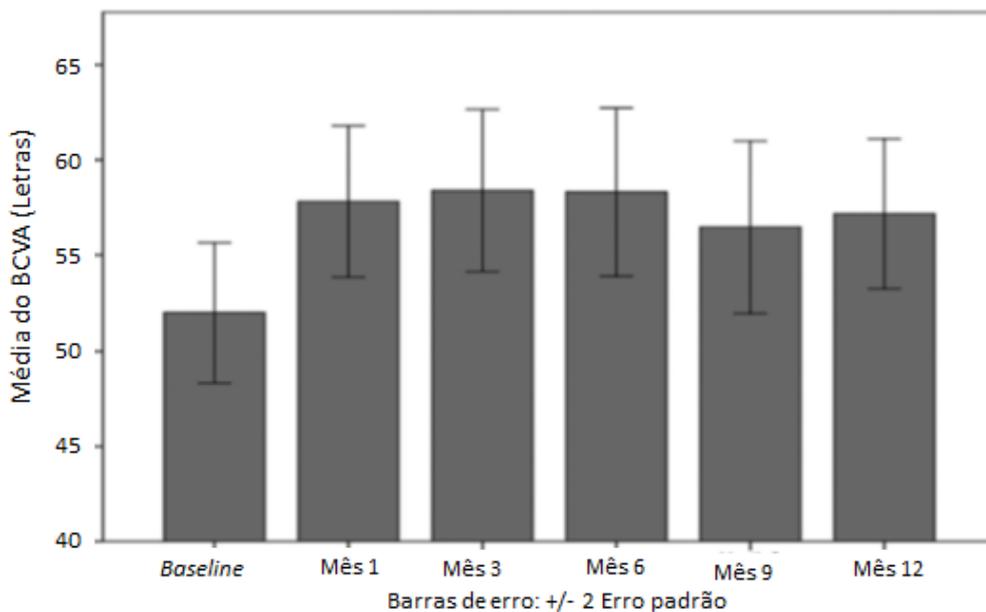
CONFIDENCIAL

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

Todos os pacientes apresentavam ESC > 320 µm e haviam sido tratados anteriormente com, pelo menos, três injeções intravítreas de anti-VEGF no olho afetado, os quais não apresentaram resposta, definida como nenhuma melhora na acuidade visual e nenhuma redução na ESC.

Para os desfechos desse estudo foram avaliadas as variações na BCVA e a porcentagem de pacientes com resolução do edema, assim como alterações na PIO.

Ao final dos 12 meses de estudo, os pacientes com EMD tratados com IID ganharam 5,2 letras na BCVA (aproximadamente 1 linha de Snellen). É possível observar a evolução ao longo do tempo na Figura 19, a qual mostra que houve uma melhora estatisticamente significativa na BCVA em todos os momentos, quando comparados ao *baseline* ($p < 0,001$).



BCVA: Melhor acuidade visual corrigida

Figura 19. Evolução da acuidade visual em pacientes com EMD ao longo do tempo. Chatziralli, 2017 (70).

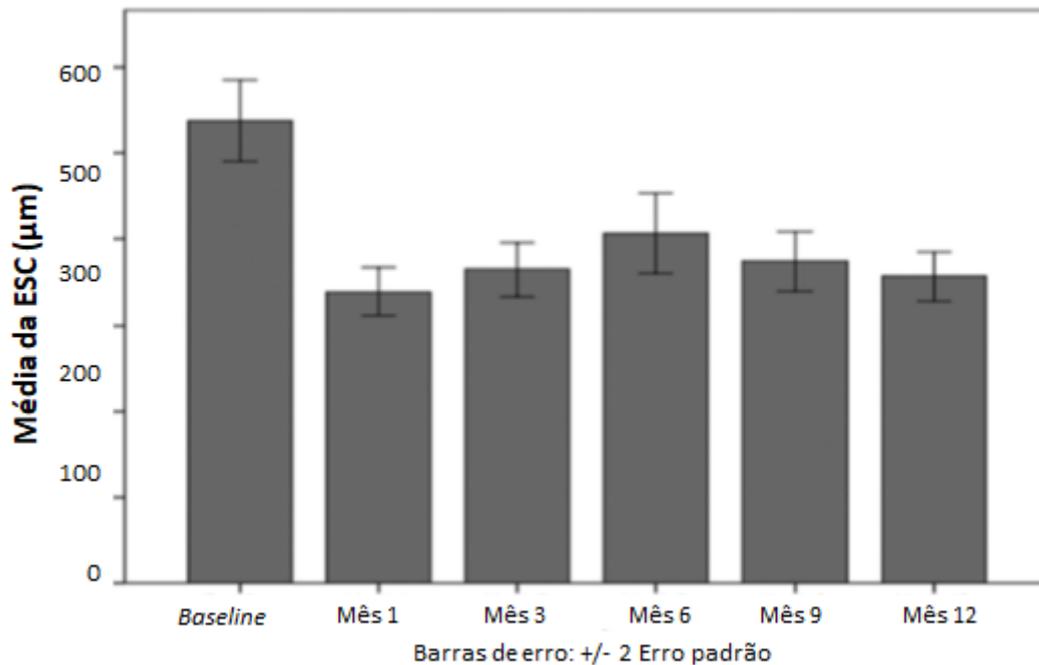
Além disso, 29 pacientes dos 54 (53,7%) demonstraram melhora na BCVA no final do estudo. Especificamente, 53,7% ganharam ≥ 5 letras, 29,6% ≥ 10 letras e 14,8% ≥ 15 letras.

Quanto ao desfecho de ESC, no *baseline* a média do mesmo era de $537,6 \pm 174,9$ µm. A Figura 20 retrata a evolução dos dados de ESC durante o estudo, e demonstra que houve redução

CONFIDENCIAL

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

estatisticamente significativa em todas as visitas de acompanhamento, quando comparados ao *baseline* ($p < 0,001$). No 12º mês, a ESC diminuiu significativamente em 181 μm , enquanto o decréscimo máximo foi observado no primeiro mês do estudo (-198 μm). Ao final do estudo, 57,4% dos pacientes apresentaram resolução total do EM.



ESC: espessura do subcampo central

Figura 20. Evolução da ESC em pacientes com EMD ao longo do tempo. Chatziralli, 2017 (70).

Por fim, o estudo relatou que a média da PIO no *baseline* foi de $13,3 \pm 1,4$ mmHg; esta aumentou ligeiramente no primeiro mês, embora a mudança não tenha sido estatisticamente significativa ($15,2 \pm 2,3$, $p = 0,047$). O aumento da PIO foi transitório e seguido de uma diminuição progressiva sem tratamento ocular anti-hipertensivo. Nenhum paciente foi submetido à cirurgia de glaucoma para redução da PIO após as injeções.

Com relação à segurança, destaca-se que não foram reportados EAS sistêmicos. Também não foram relatados eventos cardiovasculares ou tromboembólicos, reações inflamatórias, endoftalmite ou roturas na retina.

Dessa forma, o acompanhamento durante 12 meses de estudo demonstrou que o IID parece ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes que possuem EMD.

CONFIDENCIAL

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

Busch 2018 (71)

Busch *et al.*, 2018 (71), conduziram um estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, de caso-controle, com o objetivo de comparar os desfechos funcionais e anatômicos da terapia continuada com anti-VEGF *versus* IID em olhos com EMD refratário após 3 injeções iniciais de anti-VEGF.

Para isso, foram avaliados registros médicos de pacientes entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016. Foram elegíveis pacientes ≥ 18 anos com DM tipo 1 ou 2 e EMD não previamente tratado prejudicando a visão, com acuidade visual no olho estudado de 0,1 a 1,0 LogMAR (equivalente a 20/25 a 20/200 na escala de Snellen), edema macular definido clinicamente e pela ESC >300 μm . Os olhos deviam ser *naive*, sem tratamento prévio, no início do estudo e inicialmente tratados com três injeções mensais de anti-VEGF, levando a uma resposta subótima, definida como ganho ≤ 5 letras na acuidade visual (incluindo perda visual), ou redução $<20\%$ da ESC por OCT um mês após a terceira injeção de anti-VEGF, tendo então continuado tratamento com injeções de anti-VEGF ou trocado para IID após, no máximo, uma injeção extra de anti-VEGF.

Foram excluídos pacientes com doença ocular concomitante que pudesse causar edema macular (incluindo neovascularização coroide de qualquer causa, oclusão da veia da retina, uveíte e cirurgia intraocular recente), qualquer condição ocular ou neurológica concomitante que pudesse afetar a visão com exceção de catarata, utilização prévia de terapia à laser na mácula, tratamento prévio com qualquer medicamento intravítreo exceto aflibercepte, ranibizumabe, bevacizumabe ou IID nos últimos 12 meses.

Os principais desfechos avaliados foram as variações na acuidade visual e ESC do fim da fase *loading* (três meses) até o mês 12. Desfechos secundários incluíram variação média da ASC padronizada da acuidade visual e ESC do mês 3 ao mês 12 e a proporção de olhos com ganho de ≥ 10 e ≥ 5 letras.

O estudo incluiu 110 olhos de 105 pacientes, dos quais 72 olhos de 67 pacientes (65,4%) foram tratados apenas com anti-VEGF e 38 olhos de 38 pacientes (34,6%) foram trocados para IID após 3 a 4 injeções de anti-VEGF. Devido à discrepância no número de pacientes entre os grupos, foi definido um subgrupo de pacientes no grupo anti-VEGF (38 olhos de 38 pacientes).

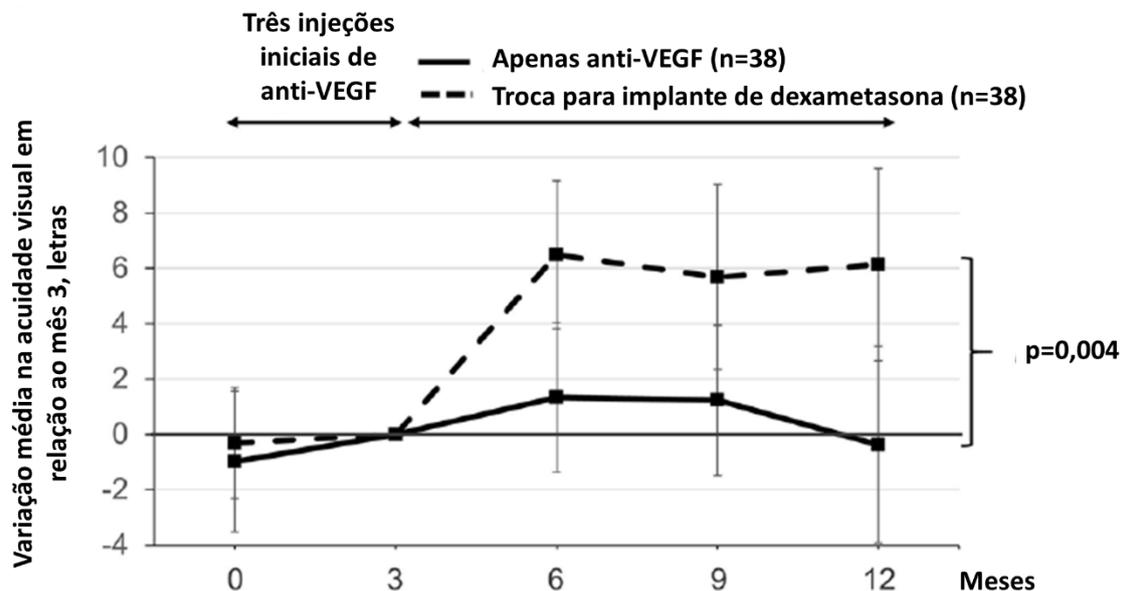
CONFIDENCIAL

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

Do mês 4 ao mês 12, o número médio de injeções foi de $4,2 \pm 2,4$ no grupo anti-VEGF pareado. Os olhos incluídos no grupo dexametasona receberam em média $1,4 \pm 0,5$ implantes após a troca do tratamento com anti-VEGF. Vinte e cinco olhos (65,8%) trocaram para o tratamento com IID após 3 injeções, e 13 olhos (34,2%) trocaram após 4 injeções de anti-VEGF no total.

Dados referentes à acuidade visual e ESC foram disponibilizados para todos os olhos em ambos os grupos no *baseline*, em três meses e em 12 meses, no entanto, não foram disponibilizados para dois olhos em ambos os grupos (2,8% do grupo anti-VEGF total e 5,2% no grupo dexametasona, respectivamente) em seis meses, e em 17 olhos (26,3% do grupo anti-VEGF total) e um olho (2,6% do grupo dexametasona) em nove meses.

Comparado ao grupo anti-VEGF, os olhos tratados no grupo IID apresentaram maior ganho de acuidade visual ($p=0,004$; Figura 21) e maior redução da ESC ($p<0,001$; Figura 22) no mês 12. Além disso, de acordo com a ASC padronizada, olhos no grupo IID apresentaram melhor desempenho não apenas na visão ($p=0,008$) mas também nos desfechos anatômicos ($p<0,001$) durante o acompanhamento (Tabela 14).

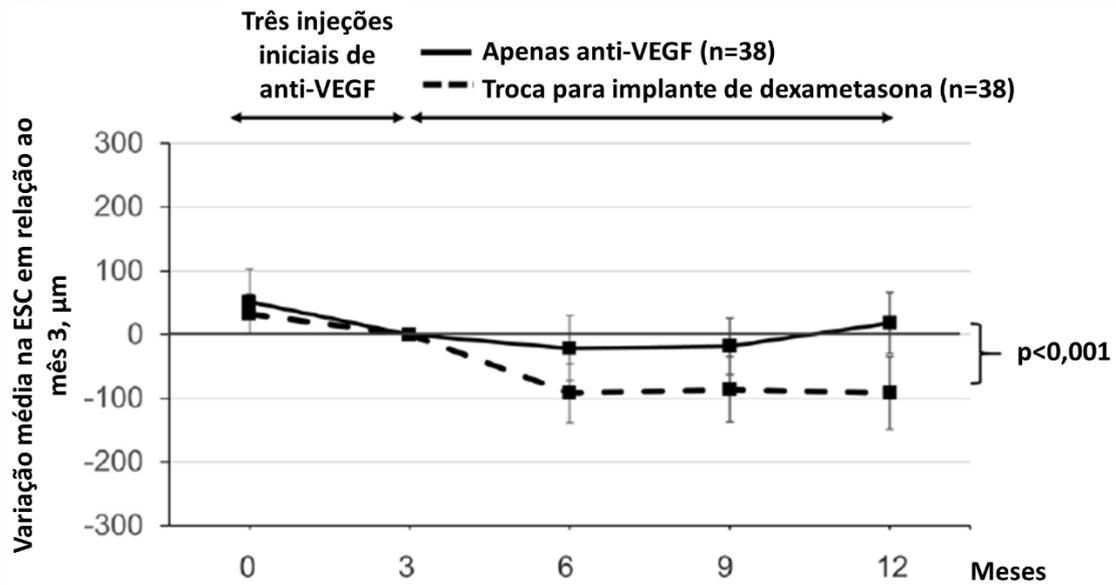


VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Figura 21. Variação média na acuidade visual ao longo de 12 meses de acompanhamento, tendo como referência o mês 3. Adaptado de Busch, 2018. (71)

CONFIDENCIAL

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



ESC: espessura do subcampo central; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Figura 22. Variação média na ESC ao longo de 12 meses de acompanhamento, tendo como referência o mês 3. Adaptado de Busch, 2018. (71)

CONFIDENCIAL

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

Tabela 14. Desfechos em 12 meses. Adaptado de Busch, 2018. (71)

| | Apenas anti-VEGF | | Troca para implante intravítreo de dexametasona (n=38) | Valor de p para análise univariada | Valor de p para análise multivariada ^a | Coeficiente não padronizado (IC 95%) ^b |
|---|-----------------------|----------------------|--|------------------------------------|---|---|
| | Todos os olhos (n=72) | Grupo pareado (n=38) | | | | |
| Acuidade visual no mês 12, LogMAR, média (DP) | 0,47 (0,30) | 0,53 (0,29) | 0,41 (0,22) | 0,047 | 0,075 | -0,08 (-0,17 a 0,01) |
| Varição da acuidade visual do mês 3 ao mês 12, letras, média (DP) | -1,1 (10,4) | -0,4 (10,8) | +6,1 (10,6) | 0,010 | 0,004 | +6,8 (2,18 a 11,51) |
| Varição da acuidade visual do mês 3 ao mês 12, área sob a curva, letras, média (DP) | -0,1 (18,4) | +2,4 (16,8) | +15,2 (21,0) | 0,004 | 0,008 | +14,9 (7,1 a 22,6) |
| ESC no mês 12, µm, média (DP) | 441,1 (143,7) | 462,5 (156,5) | 380,3 (142,4) | 0,019 | 0,004 | -97,6 (-162,4 a -32,9) |
| Varição da ESC do mês 3 ao mês 12, µm, média (DP) | +36,5 (149,0) | +18,3 (145,9) | -92,8 (173,6) | 0,004 | <0,001 | -130,1 (-198,8 a -61,4) |
| Varição da ESC do mês 3 ao mês 12, área sob a curva, µm, média (DP) | +37,0 (315,3) | -30,3 (301,8) | -223,6 (339,3) | 0,011 | <0,001 | -233,9 (-345,8 a -121,9) |

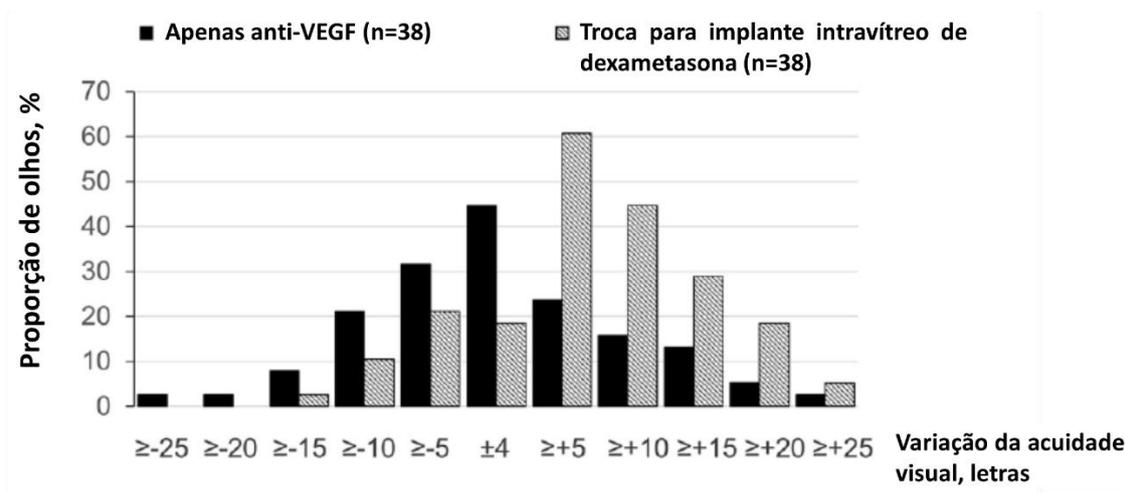
^a: A análise multivariada incluiu idade, gênero, retinopatia diabética proliferativa no *baseline*, duração da diabetes, dano à zona elipsoide no *baseline*, estado da lente no *baseline* e após 12 meses, estado após fotocoagulação pan-retiniana no *baseline* e após 12 meses, e acuidade visual no *baseline* (para desfechos de acuidade visual), ou ESC no *baseline* (para desfechos de ESC). Um procedimento de seleção retroativa foi realizado e apenas os confundidores com valor de $p \leq 0,1$ foram mantidos no modelo. ^b: O coeficiente não padronizado representa o quanto a variável dependente (primeira coluna) diferiu no grupo dexametasona comparado ao grupo pareado anti-VEGF quando todas as outras variáveis independentes incluídas no modelo após a seleção retroativa se mantiverem constantes.

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; IC: intervalo de confiança; LogMAR: logaritmo do ângulo mínimo de resolução; DP: desvio padrão; ESC: espessura do subcampo central.

CONFIDENCIAL

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

A análise de regressão logística multivariada revelou que olhos do grupo dexametasona foram mais propensos a ganhar ≥ 5 letras (*odds ratio*: 3,93; IC 95%: 1,19 a 13,00; $p=0,025$) e ≥ 10 letras (OR: 3,71; IC 95%: 1,19 a 11,61; $p=0,024$) após 12 meses. A proporção de pacientes estratificados pela variação da acuidade visual no mês 12 em relação ao mês 3 está descrita na Figura 23.



VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Figura 23. Proporção de olhos estratificada pela variação na acuidade visual no mês 12 em comparação ao mês 3. Adaptado de Busch, 2018. (71)

O estudo concluiu que olhos refratários ao tratamento inicial com anti-VEGF que trocaram o tratamento para IID apresentaram desfechos significativamente melhores em termos de visão e ESC, em comparação com apenas anti-VEGF.

Hatz 2018 (72)

Hatz *et al.*, 2018 (72), desenvolveram um estudo observacional retrospectivo, com o objetivo de investigar o efeito do tratamento com IID em pacientes com EMD não responsivos a terapia com anti-VEGF.

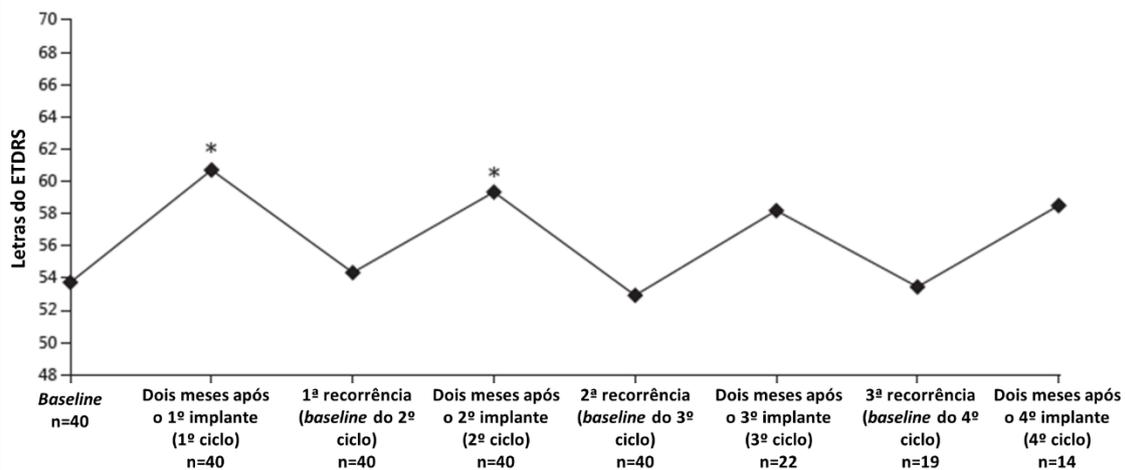
Foram incluídos olhos com EMD crônico, confirmado com angiografia com fluoresceína, tratados com IID por pelo menos dois ciclos consecutivos até a recorrência dos sintomas após o segundo implante, entre 2011 e 2015. Todos os pacientes foram previamente tratados com terapia anti-

VEGF de rotina e necessitaram de tratamento muito frequente (mensalmente) ou não apresentaram melhora morfológica com terapia anti-VEGF.

O intervalo de tempo médio para recorrência da doença a partir da implantação foi o desfecho primário avaliado, definida pela recorrência de líquido sub-retiniano ou intrarretiniano pelo OCT. Ao todo, foram incluídos 40 olhos em 31 pacientes.

De modo geral, os olhos receberam em média $3,72 \pm 2,41$ implantes de dexametasona (amplitude de 2 a 13) durante o período do estudo. O intervalo médio entre a implantação e a recorrência da doença no primeiro ciclo foi de $4,2 \pm 1,0$ meses e no segundo ciclo de $4,0 \pm 0,9$ meses, sem diferença significativa entre os ciclos ($p=0,419$). Nos ciclos seguintes, o intervalo médio entre a implantação e recorrência do EMD foi semelhante ao observado nos dois primeiros ciclos ($4,3 \pm 1,2$ e $4,1 \pm 0,5$ meses no terceiro e quarto ciclos, respectivamente).

A média da acuidade visual melhorou significativamente ($p<0,001$) em $7,0 \pm 8,4$ letras em relação ao *baseline* no mês 2 e em $5,1 \pm 6,9$ letras no primeiro e segundo ciclos (Figura 24). A média da acuidade visual observada no *baseline* do primeiro ciclo ($53,7 \pm 16,8$ letras) não foi significativamente diferente da observada no *baseline* do segundo ciclo ($54,2 \pm 16,9$ letras; $p=0,729$). De maneira similar, a média da acuidade visual em dois meses após a implantação no primeiro e segundo ciclo ($60,7 \pm 16,4$ e $59,3 \pm 17,0$ letras; $p=0,164$), e durante a recorrência entre o primeiro e segundo ciclo ($54,8 \pm 16,6$ e $52,9 \pm 17,3$ letras, respectivamente; $p=0,193$) não foi significativamente diferente.



*: $p<0,001$ pós implante em relação ao *baseline*.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

Figura 24. Variação da acuidade visual em dois meses em relação ao *baseline* após cada tratamento e na recorrência. Adaptado de Hatz, 2018. (72)

Considerando o desfecho de acuidade visual nos subgrupos, esta foi maior em olhos fáticos no *baseline* (≥ 60 letras), porém diminuiu para < 60 letras dois meses após o implante de dexametasona durante o primeiro e segundo ciclo.

O tratamento com dexametasona reduziu significativamente a média da espessura central da retina no mês 2 em relação ao *baseline* em cada um dos dois ciclos (1º ciclo: de 569 ± 251 a 375 ± 199 μm ; $p < 0,001$; 2º ciclo: de 513 ± 241 a 379 ± 183 μm ; $p < 0,001$). A redução média da espessura central da retina observada dois meses após a implantação no primeiro ciclo (-194 ± 172 μm) foi significativamente maior que a observada no segundo ciclo (-134 ± 150 μm ; $p = 0,025$). Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa na média da espessura central da retina dois meses após o primeiro (375 ± 199 μm) e o segundo (379 ± 183 μm) implante ($p = 0,833$), ou após recorrência nos dois ciclos (primeiro: 498 ± 238 μm e segundo: 513 ± 223 μm ; $p = 0,445$).

A média da PIO no *baseline* foi de $15,1 \pm 3,3$ mmHg e aumentou significativamente para $18,1 \pm 5,4$ mmHg dois meses após o primeiro implante de dexametasona ($p < 0,001$). No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa na PIO entre a primeira recorrência ($15,4 \pm 4,1$ mmHg) e o *baseline* ($p = 0,680$). A PIO no segundo ciclo mostrou uma tendência similar, com uma média de $15,2 \pm 3,7$ mmHg no *baseline*, $18,4 \pm 7,9$ mmHg em dois meses após a implantação, e $15,9 \pm 4,5$ mmHg na recorrência do EMD. Quando comparados ao valor do *baseline*, os valores em dois meses e na recorrência não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os primeiros dois ciclos.

No *baseline*, apenas seis de 40 (15%) olhos eram fáticos. Todos estes pacientes apresentaram progressão para catarata durante o acompanhamento, tendo um realizado cirurgia de catarata durante o primeiro ciclo. Não foram observados EAs adicionais.

Em conclusão, os autores demonstraram que injeções repetidas de IID podem melhorar a acuidade visual e reduzir a espessura central da retina em pacientes com EMD refratários ao tratamento com anti-VEGF.

Castro-Navarro 2019 (73)

Castro-Navarro *et al.*, 2019 (73), desenvolveram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar o efeito de Ozurdex® (IID) no tratamento de pacientes *naïve* e pacientes refratários portadores de EMD. Considerando o objetivo deste relatório serão descritos apenas os resultados para os pacientes refratários.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DM tipo 1 ou 2 e EMD com envolvimento central, tratados com ≥ 1 IID, acompanhados por ≥ 6 meses, e com BCVA ≥ 30 e ≤ 80 letras (ETDRS). Foram excluídos pacientes com edema macular secundário a outra causa que não DM, isquemia macular, histórico de vitrectomia, cirurgia intraocular ou uso de corticosteroides sistêmicos nos últimos seis meses, uveíte, glaucoma ou hipertensão ocular e catarata densa.

Os desfechos principais avaliados foram as variações da BCVA e EMC em relação ao *baseline* (seguimento de seis meses). Desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 5 letras e ≥ 10 letras na acuidade visual, e daqueles com resolução do edema ao fim dos seis meses de acompanhamento. Pacientes previamente tratados incluíram o uso anterior de ranibizumabe e aflibercepte administrados *pro renata* (PRN). A refratoriedade foi considerada quando, apesar de pelo menos três injeções consecutivas de anti-VEGF uma vez ao mês, não foi observada resposta ou observou-se resposta parcial. Para os pacientes refratários não foi realizado *switch* entre as injeções de anti-VEGF.

Ao todo foram incluídos 84 olhos, sendo 29 (34,5%) *naïve* e 55 (65,5%) previamente tratados, de 69 pacientes. Nos pacientes previamente tratados foi observada melhora significativa na BCVA, de 61,8 (DP: 13,6) no *baseline* para 66,2 (DP: 12,7), 65,6 (DP: 14,8) e 64,8 (DP: 15,5) em dois, quatro e seis meses de acompanhamento, respectivamente ($p < 0,0016$ por teste de Friedman).

Ao fim do estudo, a proporção de pacientes com ganho ≥ 5 letras e ≥ 10 letras foi de 52,7% e 29,1% nos pacientes previamente tratados.

No *baseline*, a média da EMC foi de 448,1 (DP: 110,7) μm em pacientes previamente tratados e diminuiu para 357,5 (DP: 79,1) μm ($p < 0,0001$).

Para o volume de injeções, destaca-se que a maioria dos pacientes recebeu apenas uma injeção (64,3%). Durante o seguimento, 16 (53,3%) olhos do grupo previamente tratado necessitaram de injeção adicional. A média de injeções recebidas para pacientes previamente tratados foi de 1,5 (0,5).

Por fim, a recorrência de EMD foi observada em 38 (69,1%) pacientes previamente tratados.

O estudo concluiu que o implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) é efetivo no tratamento do EMD, mesmo em casos refratários com falha à terapias prévias.

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 15.

Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.

| Desfecho | Classificação |
|---|---|
| Porcentagem de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 5 ou ≥ 10 letras na acuidade visual | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Porcentagem de pacientes com resolução do edema | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição média na BCVA | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição na espessura central da retina | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição média na EFC | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição média no volume macular | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição média na EMC | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição na ESC | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Tempo até atingir o percentil 10 para melhora de ≥ 15 letras na BCVA em relação ao <i>baseline</i> | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Tempo médio para recorrência | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Morfologia da retina | () Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Segurança | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Varição da PIO | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |

BCVA: melhor acuidade visual corrigida; ESCR: espessura do subcampo central da retina; EFC: espessura foveal central; PIO: pressão intraocular; ESC: espessura do subcampo central.

5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 16. Resumo dos estudos incluídos para análise – meta-análise e estudo MEAD.

| Autor, data | Khan 2017 (62) | MEAD (16,63–65) |
|---|--|---|
| País onde o estudo foi realizado | - | EUA, Brasil, Canadá, França, Hungria, Índia, Itália, República da Coreia, Polônia, Singapura, Taiwan, Reino Unido, República Tcheca, Alemanha, Israel, Filipinas, Portugal, África do Sul e Espanha. |
| Desenho | Revisão sistemática com meta-análise. | ECR de fase III, multicêntrico, mascarado, controlado por procedimento simulado. |
| População | Pacientes adultos com EMD e histórico de terapia subótima com anti-VEGF. | Pacientes maiores de 18 anos com DM tipo 1 ou 2, que apresentavam EMD com envolvimento da fóvea que fosse associado com RD e que haviam sido previamente tratados com terapia medicamentosa ou a laser. |
| Intervenção e Comparadores | Implante intravítreo de dexametasona. | IID 0,7 mg, IID 0,35 mg e procedimento simulado. |
| Desfechos | Variação da BCVA. | <p>Primário: Porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 15 letras na BCVA em relação ao <i>baseline</i> no olho avaliado</p> <p>Secundários: Variação média da BCVA em relação ao <i>baseline</i> durante o estudo, variação na BCVA em relação ao <i>baseline</i> em cada visita, tempo até a melhora de 15 ou mais letras na BCVA, em relação ao <i>baseline</i>; porcentagem de pacientes com BCVA $\geq 20/40$ a cada visita do estudo, e variação média da espessura central da retina por OCT durante o estudo, em relação ao <i>baseline</i>.</p> <p>Segurança: EAs e alterações na PIO, achados biomicroscópicos e oftalmoscópicos, e medidas para o controle da diabetes.</p> |
| Resultados | <ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de quatro linhas (20 letras de ETDRS); Tempo médio de acompanhamento de seis meses (amplitude: três a 36 meses); <p>Heterogeneidade: $I^2=90,4$.</p> | <p>População geral:</p> <ul style="list-style-type: none"> A porcentagem de pacientes com melhora ≥ 15 letras em relação ao <i>baseline</i> foram 22,2%, 18,4% e 12,0% ($p \leq 0,018$), para IID 0,7 mg, IID 0,35 mg e grupo procedimento simulado, respectivamente; Início de ação significativamente mais rápido foi observado para os grupos tratados com IID 0,7 mg ($p < 0,001$) e IID 0,35 mg ($p = 0,005$), quando comparados ao grupo procedimento simulado; A porcentagem de pacientes com BCVA $\geq 20/40$, foi significativamente superior nos grupos tratados com IID, quando comparados ao grupo procedimento simulado ($p \leq 0,048$); |

- A média da redução na espessura central da retina, em relação ao *baseline*, foi de $-111,6 \pm 134,1 \mu\text{m}$ para o IID 0,7 mg, $-107,9 \pm 135,8 \mu\text{m}$ para o IID 0,35 mg e $-41,9 \pm 116,0 \mu\text{m}$ para o grupo *procedimento simulado* ($p < 0,001$);
- A incidência geral de EAs a qualquer momento do estudo foi de 96,0% para IID 0,7 mg, 97,4% para IID 0,35 mg e 80,3% para o grupo procedimento simulado.

População previamente tratada com anti-VEGF:

- Mais de 90% havia realizado previamente cirurgia a laser no olho estudado, 23% foram tratados com injeção intravítrea de acetato de triancinolona e 10% receberam injeção de anti-VEGF;
 - Para pacientes previamente tratados com anti-VEGF:

| Desfecho | Anti-VEGF | |
|---|-----------------|----------------------------|
| | IID 0,7 mg n=25 | Procedimento simulado n=26 |
| Pacientes com melhora na BCVA ≥ 15 letras, em comparação ao <i>baseline</i> , ao final do estudo, % | 28,0 | 7,7 |
| Média da variação na BCVA, em relação ao <i>baseline</i> , durante o estudo (DP), letras ^a | +4,2 (8,8) | +1,6 (7,6) |
| Média da variação na espessura central da retina, em comparação ao <i>baseline</i> , durante o estudo (DP), μm^3 | -130 (95) | -42 (123) |

^a: Abordagem área sob a curva; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; DP: desvio padrão; IID: implante intravítreo de dexametasona.

- Pacientes do grupo IID 0,7 mg apresentaram ganho de ≥ 15 letras na BCVA, em relação ao *baseline*, significativamente mais rápida, quando comparado aos pacientes do grupo procedimento simulado ($p < 0,001$);
- O perfil de segurança do IID 0,7 mg no subgrupo de pacientes previamente tratados foi semelhante ao perfil de segurança observado na população total do estudo.
- Um desequilíbrio no status de isquemia no *baseline* pode ter reduzido a eficácia demonstrada do IID 0,7 mg em relação ao grupo procedimento simulado na melhoria dos parâmetros analisados
- O estudo não forneceu informações sobre o uso do IID em combinação com laser ou outro tratamento para EMD
- O esquema posológico utilizado pode ter eficácia limitada e doses mais frequentes podem melhorar os resultados.
- Taxa de descontinuação foi alta (35%) – o que pode ser justificado pela necessidade de abandono do tratamento para os pacientes que receberam terapia de resgate.

Limitações

- Alta heterogeneidade entre os estudos.

Nível de evidência/Grau recomendação

B/2A

1B/A

Tabela 17. Resumo dos estudos incluídos para análise – estudos observacionais e não randomizados.

| Autor, data | Totan 2016 (68) | Lazic 2014 (66) | Pacella 2016 (67) |
|---|--|---|---|
| País onde o estudo foi realizado | Turquia. | Croácia. | Itália. |
| Desenho | Estudo prospectivo não randomizado. | Estudo observacional prospectivo. | Estudo observacional retrospectivo. |
| População | Pacientes com EMD crônico que são resistentes ao tratamento prévio com bevacizumabe intravítreo. | Pacientes com DM tipo 2 com EMD crônica previamente tratados com bevacizumabe intravítreo. | Pacientes >18 anos com EMD persistente, BCVA entre 5 (correspondendo a 1/10, LogMAR ≥1,0) e 40 letras (correspondendo a 5/10, LogMAR ≤0,3), e espessura do EMD >285 µm medida por OCT de domínio espectral. |
| Intervenção e comparadores | Implante intravítreo de dexametasona | Implante intravítreo de dexametasona | Implante intravítreo de dexametasona |
| Desfechos | BCVA, EFC, VM e PIO | BCVA, EFC, pressão intraocular e segurança. | BCVA, EMC, estrutura da camada retiniana por OCT e segurança. |
| Resultados | <p><u>Variação média em relação ao baseline:</u></p> <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 0,56 ± 0,38 Um mês: 0,41 ± 0,27 (p<0,001) Três meses: 0,44 ± 0,28 (p=0,008) Seis meses: 0,59 ± 0,39 (p=0,39) <p><u>EFC (µm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 517 ± 136 Um mês: 290 ± 60 (p<0,001) Três meses: 314 ± 88 (p<0,001) Seis meses: 411 ± 126 (p=0,01) <p><u>VM (µm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 13,6 ± 1,9 Um mês: 11,0 ± 1,4 (p<0,001) Três meses: 11,3 ± 1,5 (p<0,001) | <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 0,29 linhas no teste de Snellen; Em um mês: 0,34 linhas (p=0,24); Em dois meses: 0,39 linhas (p=0,0381); Em três meses: 0,38 linhas (p=0,07); Em quatro meses: 0,31 linhas (p=0,65). <p><u>Média EFC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 462 µm (amplitude de 228 a 732 µm); Em um mês: 366 µm (203 a 615 µm; p=0,0343); Em dois meses: 346 µm (211 a 812 µm; 0,0288); Em três meses: 355 µm (182 a 745 µm; p=0,0370). <p><u>Pressão intraocular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pressão >21 mmHg foi registrada durante o estudo em 3 dos 16 olhos (19%) incluídos. Baseline: 15,38 mmHg (amplitude de 12 a 19 mmHg); | <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 16,54 ±10,85 letras; Aumentou significativamente em T1, T3, T4, T9 e T15 (p<0,001) em relação ao baseline; Em T6, T12 e T18 os valores foram maiores que no baseline (p<0,001), porém com uma tendência para redução. <p><u>EMC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline: 521,8 ±174,5 µm; Reduziu significativamente em T1, T3, T4, T9 e T15 em relação ao baseline (p<0,001); Em T6 (p<0,01), T12 e T18 (p<0,001) os valores de EMC foram significativamente menores que no baseline, porém com uma tendência para aumento. |

- Seis meses: 12,1 ± 1,9 (p<0,001)

PIO (mmHg)

- *Baseline*: 16,5 ± 3,3
- 1 semana: 18,4 ± 3,7 (p=0,01)
- Um mês: 19,5 ± 5,3 (p=0,01)
- Três meses: 18,5 ± 4,8 (p=0,04)
- Seis meses: 17,1 ± 4,1 (p=0,26)

- Em um mês: 18,93 mmHg (16 a 24 mmHg; p=0,0003);
- Em dois meses: 19,5 mmHg (16 a 27 mmHg; p=0,0003);
- Em três meses: 17,5 mmHg (15 a 21 mmHg; p=0,0048);
- Em quatro meses: 16,25 mmHg (14 a 18 mmHg; p=0,24).

Segurança

- Não foram relatados eventos inflamatórios, infecciosos, tromboembólicos, toxicidade ocular ou progressão maior para catarata.

Estrutura da camada retiniana por OCT

- Sem alterações na integridade da membrana limitante externa e da zona elipsoide da interface do fotorreceptor nos meses 6, 12 e 18 em relação ao *baseline*.

Segurança

- Não foram observadas hipertensão descontrolada, hiperlipidemia, doença renal, ou outras comorbidades;
- A pressão intraocular não foi significativamente aumentada durante os 18 meses de acompanhamento

| | | | |
|--|---|---|---|
| Limitações | Pequeno tamanho amostral. Curto tempo de acompanhamento. | Pequeno tamanho amostral. Curto tempo de acompanhamento. Desenho de estudo não randomizado. | Pequeno tamanho amostral. Desenho retrospectivo. |
| Nível de evidência/Grau de recomendação | B/2B | B/2B | B/2B |

EMD: edema macular diabético; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; DM: diabetes mellitus; EFC: espessura foveal central; EMC: espessura macular central; VM: volume macular; PIO: pressão intraocular.

Tabela 18. Resumo dos estudos incluídos para análise – estudos observacionais e não randomizados.

| Autor, data | Akincioğlu 2017 (69) | Chatziralli 2017 (70) | Busch 2018 (71) |
|---|---|--|---|
| País onde o estudo foi realizado | Turquia. | Grécia. | Alemanha, Israel, Austrália, Portugal, Estados Unidos, Itália, França, Turquia, México, Tailândia, Índia e Argentina. |
| Desenho | Estudo observacional retrospectivo. | Estudo observacional prospectivo. | Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, de caso-controle. |
| População | Pacientes ≥18 anos de idade com EMD recalcitrante, com pelo menos um olho com acuidade inicial ≤0,3 do LogMAR devido ao EMD, EFC ≥300 μm por OCT de domínio espectral, e um acompanhamento mínimo de seis meses após as injeções. | Pacientes com EMD (ESC > 320 μm) refratários ao tratamento anterior com agentes anti-VEGF | Pacientes ≥18 anos com DM tipo 1 ou 2 e EMD. |
| Intervenção e comparadores | Implante intravítreo de dexametasona. | Implante intravítreo de dexametasona | Switch para implante intravítreo de dexametasona <i>versus</i> anti-VEGF. |
| Desfechos | EFC, BCVA e progressão para catarata. | Variações na BCVA, porcentagem de pacientes com resolução do edema (diminuição na ESC), alterações na PIO. | Acuidade visual e ESC. |
| Resultados | <p><u>EFC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: média de 506,76 ±166,7 μm; • Diminuiu para 341,36 ±146,2 μm no mês 1 (p<0,0001; teste t pareado), e foi mantida nos quatro meses seguintes; • As medidas do mês 4 foram significativamente menores comparadas ao <i>baseline</i> (p<0,0001; teste t pareado); • A redução média não foi estatisticamente significativa nos meses 5 e 6. <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: 0,68 ±0,38 LogMAR (amplitude de 0,10 a 1,80); | <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganho médio de 5,2 letras ao final do estudo; • 29 pacientes (53,7%) demonstraram melhora na BCVA. Destes, 53,7% ganharam ≥ 5 letras, 29,6% ≥ 10 letras e 14,8% ≥ 15 letras; <p><u>ESC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i>: 537,6 ± 174,9 μm • 1º mês: -198 μm • 12º mês: - 181 μm • Ao final do estudo, 57,4% dos pacientes apresentaram resolução total do edema macular; | <p><u>Acuidade visual</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que fizeram a troca para o implante de dexametasona apresentaram maior ganho de acuidade visual comparado ao grupo anti-VEGF (p<0,004); • Análise de regressão logística multivariada: olhos no grupo dexametasona foram mais propensos a ganhar ≥5 letras <i>versus</i> anti-VEGF (OR: 3,93; IC 95%: 1,19 a 13,00; p=0,025); • Análise de regressão logística multivariada: olhos no grupo dexametasona foram mais propensos a ganhar ≥10 letras <i>versus</i> anti-VEGF (OR: 3,71; IC 95%: 1,19 a 11,61; p=0,024); • Variação da acuidade visual no mês 12 em relação ao mês 3: +6,1 (DP: 10,6) com implante de dexametasona <i>versus</i> -0,4 (DP: 10,8) com anti-VEGF (grupo pareado) |

- Em um mês: melhora significativa para 0,54 ±0,41 LogMAR (p<0,0001, Wilcoxon);

Progressão para catarata

- 50% no olhos fáticos;
- Tempo médio até cirurgia de catarata de 5,4 ±1,1 meses a partir da injeção de Ozurdex®;
- Foi observado aumento da pressão intraocular ≥10 mmHg em relação ao *baseline* em 28% dos pacientes.

PIO (mmHg)

- *Baseline*: 13,3 ± 1,4 mmHg;
- Aumento sutil no primeiro mês, embora a mudança não tenha sido estatisticamente significativa: 15,2 ± 2,3 (p = 0,047).

ESC

- Pacientes tratados com implante de dexametasona apresentaram maior redução da ESC comparado ao grupo anti-VEGF (p<0,001);
- Variação da ESC no mês 12 em relação ao mês 3: -92,8 (DP: 173,6) com implante de dexametasona *versus* +18,3 (DP: 145,9) com anti-VEGF (grupo pareado).

Desfechos pela abordagem AUC

- Olhos no grupo dexametasona apresentaram melhor desempenho na visão (p=0,008) e nos desfechos anatômicos (p<0,001) durante o acompanhamento *versus* grupo anti-VEGF;
- Variação da acuidade visual no mês 12 em relação ao mês 3: +15,2 (DP: 21,0) com implante de dexametasona *versus* +2,4 (DP: 16,8) com anti-VEGF (grupo pareado);
- Variação da ESC no mês 12 em relação ao mês 3: -223,6 (DP: 339,3) com implante de dexametasona *versus* -30,3 (DP: 301,8) com anti-VEGF (grupo pareado).

| | | | |
|--|---|---------------------------|---|
| Limitações | Pequeno tamanho amostral. Curto tempo de acompanhamento. | Pequeno tamanho amostral. | Natureza retrospectiva do estudo e as limitações observadas em cenário de vida real, especialmente subtratamento. |
| Nível de evidência/Grau de recomendação | B/2B | B/2B | B/2B |

EMD: edema macular diabético; EFC: espessura foveal central; OCT: tomografia de coerência óptica; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; LogMAR: logaritmo do ângulo mínimo de resolução; DM: diabetes *mellitus*; ESC: espessura do subcampo central; AUC: área sob a curva; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; DP: desvio padrão;

Tabela 19. Resumo dos estudos incluídos para análise – estudos observacionais e não randomizados.

| Autor, data | Hatz 2018 (72) | Castro-Navarro 2019 (73) |
|----------------------------------|--|--|
| País onde o estudo foi realizado | Suíça. | Espanha. |
| Desenho | Estudo observacional retrospectivo. | Estudo observacional retrospectivo. |
| População | Pacientes com EMD crônico, confirmado com angiografia com fluoresceína, tratados com implante de dexametasona por pelo menos dois ciclos consecutivos até a recorrência dos sintomas após o segundo implante, previamente tratados com terapia anti-VEGF. | Pacientes com diagnóstico de DM tipo 1 ou 2 e EMD com envolvimento central, tratados com ≥ 1 implantes intravítreo de dexametasona, acompanhados por ≥ 6 meses, e com BCVA ≥ 30 e ≤ 80 letras (ETDRS). |
| Intervenção e comparadores | Implante intravítreo de dexametasona. | Implante intravítreo de dexametasona. |
| Desfechos | Tempo médio para recorrência, BCVA, espessura central da retina e segurança. | BCVA, EMC, ganho de ≥ 5 e ≥ 10 letras na acuidade visual. |
| Resultados | <p><u>Tempo médio para recorrência</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primeiro ciclo: 4,2 \pm1,0 meses; • Segundo ciclo: 4,0 \pm0,9 meses; • Terceiro ciclo: 4,3 \pm1,2 meses; • Quarto ciclo: 4,1 \pm0,5 meses. <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora significativa de 7,0 \pm8,4 letras no mês 2 em relação ao <i>baseline</i> ($p < 0,001$); • Melhora de 5,1 \pm6,9 letras dentro do primeiro e segundo ciclo; <p><u>Espessura central da retina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa na média no mês 2 em relação ao <i>baseline</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1º ciclo: redução de 569 \pm251 a 375 \pm199 μm; $p < 0,001$; ○ 2º ciclo: redução 513 \pm241 a 379 \pm183 μm; $p < 0,001$; <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento significativo da pressão intraocular dois meses após o 1º implante de dexametasona: de 15,1 \pm3,3 mmHg para 18,1 \pm5,4 mmHg ($p < 0,001$); • No <i>baseline</i>, 15% dos olhos incluídos eram fácicos. Todos estes pacientes apresentaram progressão para catarata durante o acompanhamento, tendo um realizado cirurgia de catarata durante o primeiro ciclo. • Não foram observados EAs adicionais. | <p><u>BCVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes previamente tratados: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Baseline</i>: 61,8 (DP: 13,6); ○ Dois meses: 66,2 (DP: 12,7); ○ Quatro meses: 65,6 (DP: 14,8); ○ Seis meses: 64,8 (DP: 15,5); ○ Melhora significativa: $p < 0,0016$ por teste de Friedman. <p><u>EMC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes previamente tratados: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Baseline</i>: 448,1 (DP: 110,7) μm; ○ Seis meses: 357,5 (DP: 79,1) μm; ○ $P < 0,0001$. <p><u>Ganho de ≥ 5 e ≥ 10 letras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganho de ≥ 5 letras: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes previamente tratados: 52,7%; • Ganho de ≥ 10 letras: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes previamente tratados: 29,1%; |

| | | |
|-------------------|--|---|
| Limitações | <p>Desenho retrospectivo.</p> <p>Pequeno tamanho amostral.</p> <p>Curto período de acompanhamento.</p> | <p>Desenho retrospectivo.</p> <p>Centro único.</p> <p>Pequeno tamanho amostral.</p> <p>Curto período de acompanhamento.</p> |
|-------------------|--|---|

Nível de evidência/Grau de recomendação

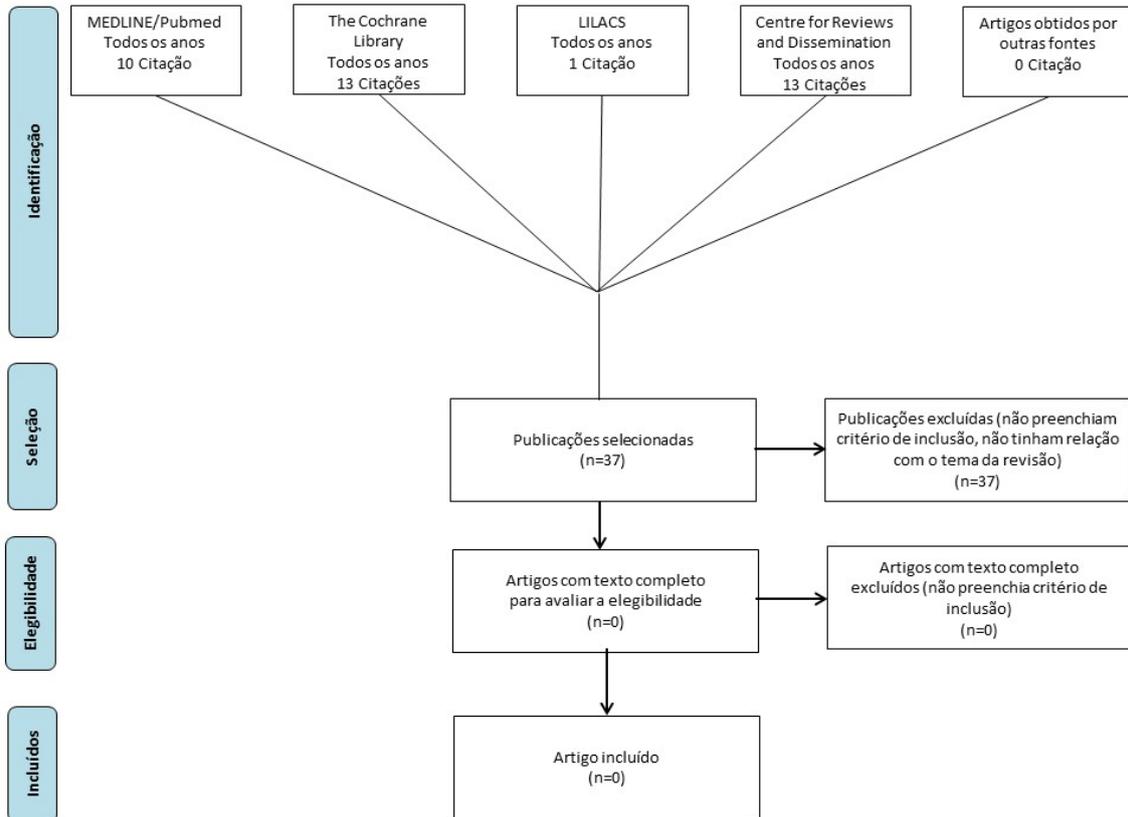
B/2B

B/2B

EMD: edema macular diabético; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; ERC: espessura da retina central; DM: diabetes *mellitus*; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; EMC: espessura medular central; DP: desvio padrão.

5.6. Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da busca nas bases de dados, quatro títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, não foram selecionados e incluídos estudos nesta revisão (Figura 25).



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 25. Fluxograma de seleção de estudos econômicos

5.7. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas que não apresentavam a população ou os comparadores de interesse. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Estudo BEVORDEX -Gillies, 2014

Gillies *et al.*, 2014, (74), desenvolveram um estudo ECR de fase II, prospectivo, multicêntrico, simples cego, com o objetivo de comparar a eficácia e a frequência de tratamento entre o IID *versus* bevacizumabe em pacientes com EMD.

Foram incluídos pacientes adultos com olhos com EMD, afetando a fóvea central por, pelo menos, três meses após, no mínimo, uma sessão de tratamento a laser, ou para os quais o tratamento a laser seria inútil, e ainda, que tivessem a BCVA de 17 a 72 logaritmos do ângulo mínimo de resolução das letras (equivalente de Snellen, 20/400 - 20/40).

O estudo incluiu 61 pacientes e 88 olhos com EMD que foram randomizados (1:1) para os dois grupos de tratamento. Destes, 42 olhos receberam bevacizumabe a cada quatro semanas e 46 receberam IID a cada 16 semanas, ambos *pro re nata*. Os dados finais, após doze meses, incluíram 81 olhos (92%) de 56 pacientes (92%). Dos sete olhos que saíram do estudo, quatro foram do grupo bevacizumabe e três do IID.

O desfecho primário foi a proporção de olhos que melhorou a BCVA em 10 letras ou mais na visita da semana 48 ou na visita da semana 50 se outro tratamento tiver sido indicado em 48 semanas para garantir um nível adequado de medicamento no olho do paciente. Desfechos secundários incluíram variação média na BCVA, qualquer variação na BCVA em relação ao *baseline*, média e variação média da espessura macular central (EMC) e frequência de injeções. Desfechos reportados pelos pacientes foram medidos usando o questionário *Impact of Vision Impairment* (IVI).

De acordo com os resultados, uma melhora na BCVA de 10 ou mais letras foi observada em 17 dos 42 olhos (40%) tratados com bevacizumabe, em comparação com 19 dos 46 olhos tratados com IID (41%; $p = 0,99$) até a visita de 12 meses. Dos 43 olhos tratados com bevacizumabe, 31% ganharam mais de 15 letras comparado com 22% do grupo IID. A média de melhora na BCVA foi de 8,9 letras (IC 95%: 6,27 a 11,6) para pacientes tratados com bevacizumabe e 5,6 (IC 95%: 0,90 a 10,3) para IID ($p=0,24$). Destaca-se que a análise de sensibilidade indicou que a avaliação do desfecho primário foi robusta na presença de dados faltantes.

A média do número de injeções ao longo de 12 meses para os olhos tratados com bevacizumabe foi de 8,6 *versus* 2,7 para IID.

Para a espessura macular central, observou-se uma diferença significativa na variação observada nos dois grupos ($p = 0,015$), com uma variação média de $-122 \mu\text{m}$ para bevacizumabe e $-187 \mu\text{m}$ para IID.

Adicionalmente, foi possível observar melhora significativa nos escores do IVI em ambos os grupos.

Quanto aos desfechos de segurança, a elevação da PIO e a catarata foram os EAs mais relatados. Uma elevação da PIO em pelo menos 5 mmHg em relação ao *baseline* em qualquer uma das visitas de acompanhamento ao longo do primeiro ano do estudo foi observada em 46% ($21/46$) dos olhos tratados com IID e em 19% ($8/42$) dos pacientes tratados com bevacizumabe. Durante os 12 meses de estudo, 12 olhos demonstraram uma PIO de mais de 25 mmHg pelo menos uma vez durante as visitas de acompanhamento, estes olhos foram tratados com IID. Quanto a progressão da catarata, 26 dos 88 olhos ($29,5\%$) eram pseudofácicos no início do estudo, dos quais 10 foram tratados com bevacizumabe (24% dos olhos do grupo bevacizumabe), enquanto 16 foram tratados com IID (35% dos olhos do grupo IID). Ainda, quatro dos 62 olhos restantes (6%) precisaram realizar cirurgia de catarata ao longo dos 12 meses de estudo, um do grupo bevacizumabe e três do grupo IID. Por fim, foi observado um aumento na densidade da catarata em 2 graus ou mais, quando comparado ao *baseline*, em 13% ($6/46$) dos olhos do grupo que recebeu IID e em $4,8\%$ ($2/42$) dos olhos do grupo bevacizumabe.

Quanto a perda de 10 ou mais letras, nenhum dos olhos do grupo bevacizumabe apresentou esta característica, e, no entanto, cinco dos 46 (11%) olhos que foram tratados com IID apresentaram este desfecho, principalmente devido a catarata.

Ambos os tratamentos foram sistemicamente bem tolerados durante o primeiro ano de estudo. Piora da hipertensão foi o EA sistêmico mais frequente, sendo observado em $6,7\%$, 10% e $14,8\%$ dos pacientes que receberam apenas bevacizumabe, apenas IID e ambos os tratamentos, respectivamente.

Em conclusão, o IID alcançou taxas semelhantes de melhora da acuidade visual quando comparado com o bevacizumabe para o tratamento do EMD, com resultados anatômicos superiores e menos injeções. Além disso, foi possível observar que ambos os tratamentos foram associados à melhora nos escores visuais de qualidade de vida. No entanto, é importante analisar a possibilidade do desenvolvimento de catarata para o tratamento com IID.

6. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2010, com indicação para o tratamento de: (55)

- Edema de mácula após oclusão de ramo de veia retiniana ou oclusão de veia retiniana central;
- Processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como a uveíte de origem não infecciosa;
- EMD.

No cenário internacional, Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) desde 2010 para o tratamento de pacientes adultos com deficiência visual em função do EMD, pseudofácicos ou considerados insuficientemente responsivos ou inaptos a terapia não corticosteroide, pacientes com edema macular após oclusão de ramo de veia retiniana ou oclusão de veia retiniana central, e inflamação do segmento posterior do olho como uveíte não infecciosa. (75)

Pela *Food and Drugs Administration* (FDA), Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é aprovado desde 2009 para o tratamento de edema macular após oclusão de ramo de veia retiniana ou oclusão de veia retiniana central. (76) Em 2014, foi incluída a indicação para o tratamento de pacientes com EMD. (77)

Com relação às agências de avaliação de tecnologias em saúde, Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é recomendado para o tratamento de pacientes com EMD pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (78), *Haute Autorité de Santé* (HAS) (79), e *Therapeutic Goods Administration* (TGA). (80)

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1. Objetivo

O presente estudo tem como objetivo avaliar o modelo de custo-efetividade do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) no tratamento do EMD em pacientes que falharam à terapia prévia com agente anti-VEGF.

7.2. População-alvo

Pacientes adultos com EMD após falha à terapia com agente anti- VEGF.

7.3. Horizonte de tempo

Avaliou-se o horizonte temporal de 3 anos, referente a duração do estudo de Augustin *et al.*, 2015, subanálise do estudo MEAD em pacientes com EMD previamente tratados. (64)

7.4. Comparadores

A tecnologia avaliada neste estudo foi o uso do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) e o comparador considerado para a análise foi o não tratamento (procedimento simulado).

Segundo o Relatório de Recomendação N° 278 (2019, p.40) (4)

[...] os procedimentos já incorporados, como a fotocoagulação, não compartilharão 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.

Desta forma, excluiu-se a fotocoagulação como comparador devido ao fato da mesma ser utilizada de forma pontual, enquanto o Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona)

tem por objetivo a manutenção da BCVA no médio longo prazo após a falha ao tratamento prévio com anti-VEGF.

7.5. Taxa de desconto

Considerou-se uma taxa de desconto anual de 5% ao ano para desfechos clínicos e econômicos, de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (81)

7.6. Desfecho

Para o desfecho de eficácia, considerou-se o desfecho primário apresentado no estudo de Augustin *et al.*, 2015, percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA. Também foi avaliado o ganho médio em número de letras na BCVA como desfecho secundário. (64)

Em relação aos desfechos econômicos, os mesmos contemplam os custos de tratamento, consultas, exames e manejo de eventos adversos.

7.7. Modelo

Desenvolveu-se um modelo analítico no software Microsoft Excel® para simular os desfechos e custos associados ao tratamento do EMD em pacientes que falharam à terapia prévia com agente anti-VEGF.

O estudo de Augustin *et al.*, 2015, que alimenta o modelo, apresentou os resultados por *intention-to-treat* (ITT) após 3 anos de acompanhamento. Uma vez que os dados são apresentados pela abordagem ITT os dados retirados do estudo foram considerados como resultados do modelo, sem a necessidade de ajustes. (64)

Para o comparador (não tratamento), utilizou-se os dados do braço “procedimento simulado” do estudo de Augustin *et al.*, 2015. O comparador, procedimento simulado, consiste na realização de injeções simuladas, isto é, um aplicador sem agulha foi pressionado contra a conjuntiva do paciente para simular uma aplicação. Já para o Ozurdex® (implante biodegradável

de dexametasona), considerou-se os dados do braço IID 0,7 mg, apresentação atualmente disponível e com indicação de bula no Brasil. (64)

7.8. Dados de eficácia

Os parâmetros de eficácia foram obtidos a partir do estudo de Augustin *et al.*, 2015, uma subanálise do estudo MEAD que avaliou pacientes com EMD previamente tratados. (64)

Os dados de *baseline* apresentados no estudo de Augustin *et al.*, 2015, referem-se a pacientes com história documentada de tratamento prévio para EMD com laser, anti-VEGF (população de interesse deste dossiê) ou esteroide, o estudo não apresentou valores basais de acuidade visual segmentado pelo tratamento prévio. Desta forma, extrapolou-se os valores basais de acuidade visual de todos os pacientes previamente tratados para a população de interesse, previamente tratados com agente anti-VEGF. (64)

Já para o desfecho primário, percentual de melhora em 15 ou mais letras na BCVA, o estudo segmentou os dados de acordo com o tratamento prévio. Ao final dos 3 anos do estudo, 28% e 7,7% dos pacientes apresentaram melhora de 15 ou mais letras na BCVA com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) e procedimento simulado, respectivamente. (64)

A Tabela 20 apresenta o *baseline* de BCVA, a melhora em número de letras e o percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras após 3 anos de acompanhamento.

Tabela 20. Dados de eficácia no subgrupo de pacientes previamente tratados com anti-VEGF. Adaptado de Augustin et al., 2015. (64)

| Desfecho | Ozurdex® (DP) | Procedimento simulado (DP) |
|--|---------------|----------------------------|
| Baseline: BCVA (letras) | 55,20 (9,60) | 56,10 (9,10) |
| Resultados em 3 anos: Melhora na BCVA (letras) | 4,20 (8,80) | 1,6 (7,60) |
| Resultados em 3 anos: % de pacientes com melhora de 15 ou mais letras | 28,00% | 7,70% |

DP: desvio padrão. BCVA: Melhor acuidade visual corrigida (*best corrected visual acuity*).

Vale ressaltar que como os resultados são apresentados em 3 anos, não foi possível o acompanhamento anual do paciente, logo a aplicação anual do desconto também não foi possível. Desta forma, considerou-se a aplicação do desconto acumulado em 3 anos no resultado final.

A Tabela 21 apresenta a ocorrência de EAs após 3 anos de avaliação. O estudo resalta que em pacientes que apresentaram eventos relacionados à catarata, tiveram sua visão restaurada após a cirurgia de catarata. (64)

Tabela 21. Ocorrência de eventos adversos. Adaptado de Augustin, 2015. (64)

| Eventos adversos | Ozurdex® | Procedimento simulado |
|-------------------------|----------|-----------------------|
| Eventos oculares sérios | 6,90% | 0,80% |
| Hipertensão ocular | 38,10% | 4,60% |
| Catarata | 70,30% | 20,10% |

7.9. Padrão de uso de recursos e custos

7.9.1 Custo de aquisição e administração de medicamentos

Para o custo de aquisição do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) considerou-se o preço proposto de incorporação de R\$ 2.409,10, que equivale ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS, conforme a atualização de janeiro de 2020 (Tabela 22). (56)

Tabela 22. Custo de aquisição de medicamentos.

| Medicamento | Custo de aquisição |
|--|--------------------|
| Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona 0,7 mg) | R\$ 2.409,10 |

Para o custo de administração do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona), considerou-se o procedimento Injeção intravítreo (04.05.03.005-3), sendo o custo por administração igual a R\$ 82,28, segundo o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). (82)

7.9.2 Custo de tratamento

Para o custo de tratamento, foi considerado o número médio de aplicações de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) do estudo de Augustin *et al.*, 2015, sendo realizada em média 4,1 aplicações em 3 anos. Em uma análise de sensibilidade, considerou-se a posologia de bula de uma aplicação aproximadamente a cada 6 meses, resultando em 6 aplicações em 3 anos. (64)

Para a composição de custo de tratamento, não foram consideradas taxas de descontinuação uma vez que o estudo apresentou o número médio de aplicações considerando o ITT. (64)

A Tabela 23 apresenta o custo de tratamento em 3 anos, considerando o número médio de aplicações do estudo e da bula.

Tabela 23. Custo de tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).

| Número de aplicações em 3 anos | Custo de tratamento |
|--------------------------------|---------------------|
| 4,1 aplicações | R\$ 9.877,31 |
| 6 aplicações | R\$ 14.454,60 |

7.9.3 Custo médicos

Foram considerados os mesmos exames apresentados no Relatório de Recomendação N° 278, publicado pela CONITEC em novembro de 2019. A Tabela 24 apresenta o custo de consulta médica e dos exames considerados para o acompanhamento do EMD. (4,83)

Tabela 24. Custos médicos. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)

| Custo | Valor | Referência |
|-------------------------------------|----------|--|
| Consulta | R\$10,00 | SIGTAP 03.01.01.007-2 |
| Tomografia de coerência óptica | R\$48,00 | Demanda 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 |

De acordo com o protocolo do estudo de Augustin *et al.*, 2015, as visitas para avaliação de eficácia ocorreram a cada 1,5 meses durante o primeiro ano e a cada 3 meses no segundo e terceiro ano de acompanhamento, resultando em 16 visitas ao longo de 3 anos de acompanhamento. Para a avaliação de eficácia foram considerados os custos da consulta, tomografia de coerência óptica, retinografia fluorescentes binocular e biomicroscopia de fundo de olho. (64,83)

Além das visitas de avaliação de eficácia, o estudo considerou visitas para avaliação dos eventos adversos nos dias 7, 14 e 21 após cada aplicação do tratamento. Considerando o número médio de 4,1 aplicações de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona), seriam necessárias 12,30 visitas para a avaliação dos eventos adversos durante os 3 anos. Para a avaliação de EAs, considerou-se apenas uma consulta clínica. (64,83)

Tabela 25. Custo de visitas: avaliação de eficácia e avaliação de segurança.

| Visitas | Por visita | Em 3 anos |
|------------------------|------------|--------------|
| Avaliação de eficácia | R\$ 134,34 | R\$ 2.149,44 |
| Avaliação de segurança | R\$ 10,00 | R\$ 123,00 |

Em uma análise de sensibilidade, considerou-se o número de visitas para avaliação de eficácia e eventos adversos igual ao número de aplicações do medicamento.

7.9.4 Custo de manejo de eventos adversos

Os custos de manejo de EAs foram consultados no Relatório de Recomendação N° 278, publicado pela CONITEC em novembro de 2019 e estão expostos na Tabela 26. (4,83)

Tabela 26. Custo de manejo de eventos adversos. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)

| Eventos adversos | Custo de manejo | Referência |
|------------------------|-----------------|---|
| Descolamento de retina | R\$ 3.748,40 | SIGTAP 04.05.03.021-5; 04.05.03.004-5; 04.05.03.017-7 |

| Eventos adversos | Custo de manejo | Referência |
|------------------------|-----------------|------------------------------------|
| Hemorragia intraocular | R\$ 3.283,41 | SIGTAP 04.05.03.017-7 |
| Endoftalmite | R\$ 397,95 | SIGTAP 03.03.05.014-4 + Internação |
| Hipertensão ocular | R\$ 702,70 | SIGTAP 04.05.05.035-6 |
| Catarata | R\$ 895,16 | SIGTAP 04.05.05.038-0 |

O estudo de Augustin *et al.*, 2015 apresentou ocorrências de eventos oculares sérios, hipertensão ocular e catarata. Como premissa, utilizou-se o custo médio de descolamento de retina, hemorragia intraocular e endoftalmite, para representar o custo de eventos oculares sérios.

7.10. Resultados

Os resultados a seguir foram calculados para simular o custo de um paciente com EMD que falhou à terapia prévia com agente anti-VEGF em um horizonte de tempo de 3 anos.

A Tabela 27 apresenta os resultados de custo e eficácia da comparação da utilização do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) com o procedimento simulado para o tratamento de pacientes com EMD que falharam à terapia prévia com agente anti-VEGF. Os resultados apontam que o Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é capaz de promover um aumento significativo no percentual de pacientes com melhora em 15 ou mais letras na BCVA (24,19% *versus* 6,65%), porém com um custo incremental de R\$ 7.977,16.

Tabela 27. Resultados em 3 anos.

| Resultados | Ozurdex® | Procedimento simulado | Incremental |
|--------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| CUSTO TOTAL | R\$11.709,33 | R\$2.140,16 | R\$9.569,16 |
| Tratamento | R\$8.823,81 | R\$0,00 | R\$8.823,81 |
| Acompanhamento | R\$1.963,02 | R\$1.939,70 | R\$23,32 |
| EAs | R\$922,50 | R\$200,47 | R\$722,04 |
| EFICÁCIA | | | |

| Resultados | Ozurdex® | Procedimento simulado | Incremental |
|--|-----------------|------------------------------|--------------------|
| Melhora ≥15 letras em 3 anos | 24,19% | 6,65% | 17,54% |
| Acuidade Visual (Letras) | 51,31 | 49,84 | 1,47 |
| RCEI: % de Melhora ≥15 letras em 3 anos R\$ 54.568,99 | | | |
| RCEI: % Acuidade visual (Letras) R\$ 6.516,18 | | | |

EAs: Eventos adversos; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

7.11. Análise de sensibilidade univariada

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

Análises de sensibilidade univariada (ASU) consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite, e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Todos os parâmetros de eficácia foram variados, e destes, apenas os cinco parâmetros presentes na Tabela 28 apresentaram uma variação da RCEI maior do que 1%.

Tabela 28. Parâmetro variados na ASU.

| Parâmetros | Cenário base | Mínimo | Máximo |
|--|---------------------|---------------|---------------|
| Ozurdex®: Número de aplicações | 4,10 | 3,86 | 6,00 |
| Ozurdex®: Melhora ≥15 letras na BCVA em 3 anos | 28,00% | 25,20% | 30,80% |
| Procedimento simulado: Avaliação clínica | 16,00 | 3,20 | 17,60 |
| Ozurdex®: Avaliação clínica | 16,00 | 4,10 | 17,60 |
| Procedimento simulado: Melhora ≥15 letras em 3 anos | 7,70% | 6,93% | 8,47% |

ASU: análises de sensibilidade univariada; BCVA: Melhor acuidade visual corrigida (*best corrected visual acuity*).

A variação dos parâmetros resultou em alterações do o RCEI de R\$ 46.693,89 a R\$ 78.168,11 (Figura 26).

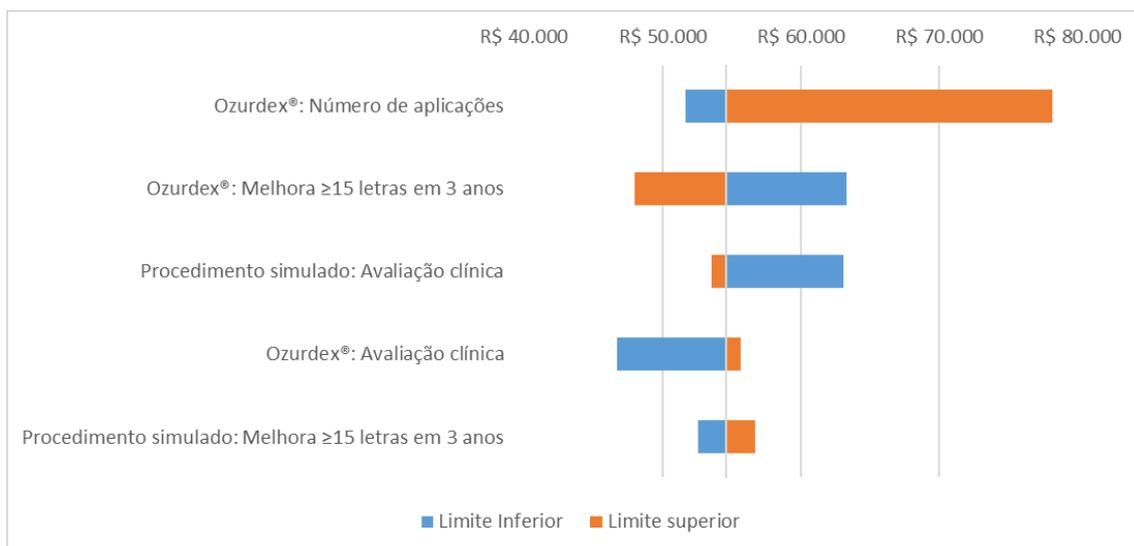


Figura 26. Diagrama de tornado.

O parâmetro com maior impacto no modelo foi o número de aplicações de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). No cenário base, foram consideradas 4,10 aplicações em 3 anos, conforme apresentado no estudo de Augustin *et al.*, 2015, enquanto no cenário que gerou o maior RCEI da ASU considera a indicação de bula, 6 injeções semestrais ao longo de 3 anos.

Para o parâmetro de percentual de pacientes com melhora em 15 ou mais letras após o tratamento de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona), foi variado arbitrariamente em 10% para mais e para menos. A RCEI variou de R\$ 47.954,57 a R\$ 63.300,03, considerando o limite superior e inferior, respectivamente.

Outros dois parâmetros que apresentaram alterações consideráveis no RCEI foram o número de visitas para avaliações clínicas com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) ou procedimento simulado.

7.12. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (ASP) representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes

encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo.

Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0). Os tópicos a seguir demonstram os resultados das análises probabilísticas para cada comparador da análise.

Para a ASP avaliou-se o horizonte de tempo de 3 anos e o desfecho de percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras.

Os parâmetros dos valores basais foram variados de acordo com os desvios padrões apresentados no estudo e os demais parâmetros foram variados em 10% (Tabela 29).

Tabela 29. Parâmetros variados para a ASP.

| Parâmetro | Distribuição | Base | DP |
|---|--------------|--------|-------|
| Ozurdex®: BCVA (letras) - <i>Baseline</i> | Gama | 55,20 | 9,60 |
| Procedimento simulado: BCVA (letras) - <i>Baseline</i> | Gama | 56,10 | 9,10 |
| Ozurdex®: BCVA (letras) - Mudança de média em 3 anos | Normal | 4,20 | 8,80 |
| Procedimento simulado: BCVA (letras) - Mudança de média em 3 anos | Normal | 1,60 | 7,60 |
| Ozurdex®: Melhora ≥ 15 letras na BCVA em 3 anos | Beta | 28,00% | 2,80% |
| Procedimento simulado: Melhora ≥ 15 letras na BCVA em 3 anos | Beta | 7,70% | 0,77% |
| Ozurdex®: Número de aplicações | Gama | 4,10 | 1,90 |
| Procedimento simulado: Número de aplicações | Gama | 3,20 | 2,20 |
| Ozurdex®: Avaliação clínica | Gama | 16,00 | 1,60 |
| Procedimento simulado: Avaliação clínica | Gama | 16,00 | 1,60 |

| Parâmetro | Distribuição | Base | DP |
|---|--------------|--------|-------|
| Ozurdex®: Acompanhamento de EAs | Gama | 12,30 | 1,23 |
| Procedimento simulado: Acompanhamento de EAs | Gama | 9,60 | 0,96 |
| Ozurdex®: EAs - Eventos oculares sérios | Beta | 6,90% | 0,69% |
| Ozurdex®: EAs - Hipertensão ocular | Beta | 38,10% | 3,81% |
| Ozurdex®: EAs - Catarata | Beta | 70,30% | 7,03% |
| Procedimento simulado: EAs - Eventos oculares sérios | Beta | 0,80% | 0,08% |
| Procedimento simulado: EAs - Hipertensão ocular | Beta | 4,60% | 0,46% |
| Procedimento simulado: EAs - Catarata | Beta | 20,10% | 2,01% |

ASP: análise de sensibilidade probabilística; EAs: Eventos adversos. BCVA: Melhor acuidade visual corrigida (*best corrected visual acuity*).

Das 1.000 iterações, todas apresentaram incremento de custo e um maior percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA para o Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) (Figura 27).

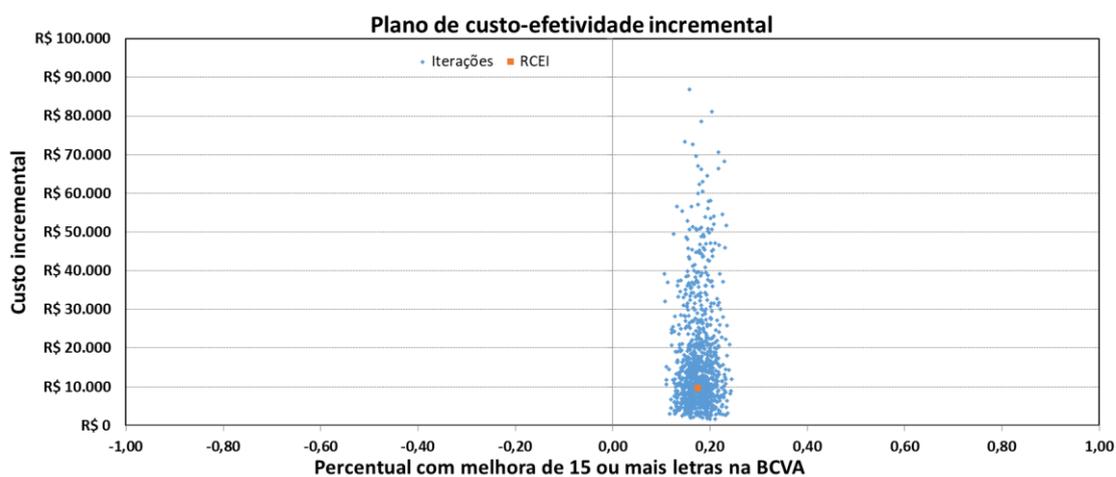


Figura 27. Plano de custo-efetividade incremental.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

8.1. População elegível

Para a quantificação da população elegível, o DGITIS, Secretaria Executiva da CONITEC, desenvolveram uma estimativa epidemiológica e outra por demanda aferida apresentados no Relatório de Recomendação N° 278. (4)

A partir das estimativas de população elegível apresentada pelo DGITIS, aplicou-se a taxa de 31,6% de pacientes com EMD persistente após 24 semanas de tratamento com aflibercepte, referente ao estudo de Bressler *et al.*, 2018. (6)

A Tabela 30 e a Figura 28 apresentam a estimativa epidemiológica, com aproximadamente 70 mil pacientes ao ano, enquanto na estimativa por demanda aferida são esperados 6 mil pacientes ao ano (Tabela 31).

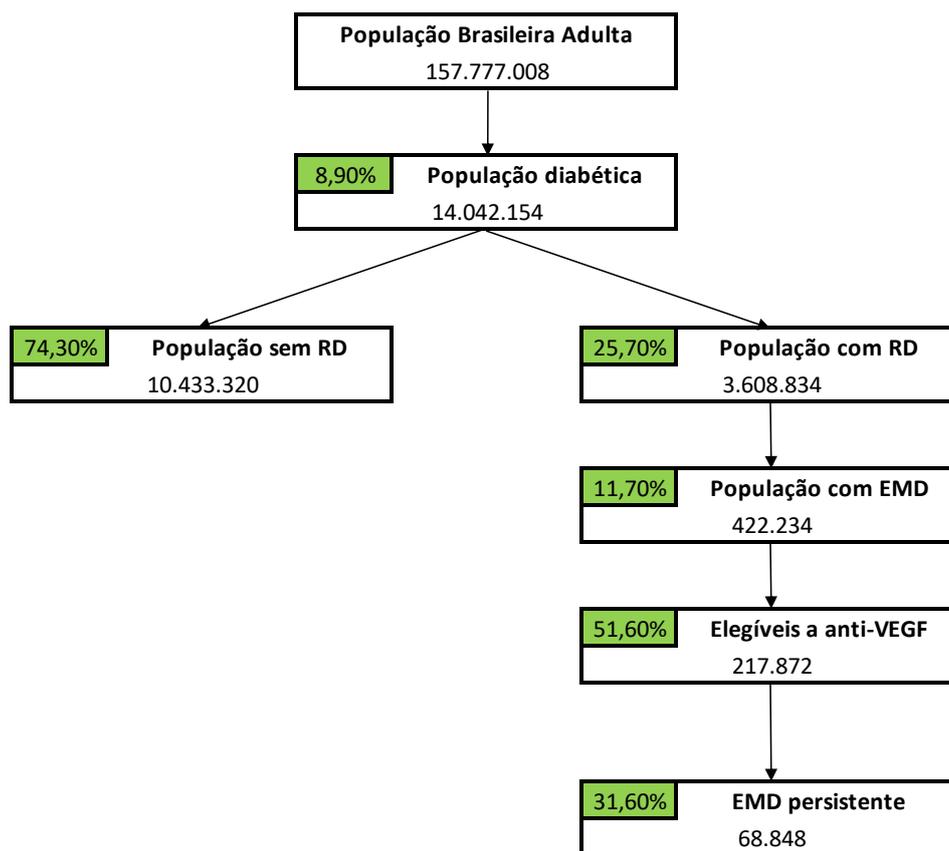


Figura 28. Racional da estimativa epidemiológica do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) em 2020. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)

Tabela 30. Estimativa epidemiológica do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)

| Dado | 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 |
| População com RD | 3.608.834 | 3.656.309 | 3.702.170 | 3.746.387 | 3.788.911 |
| População com EMD | 422.234 | 427.788 | 433.154 | 438.327 | 443.303 |

| Dado | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Elegíveis a anti-VEGF | 217.872 | 220.739 | 223.507 | 226.177 | 228.744 |
| EMD persistente | 68.848 | 69.753 | 70.628 | 71.472 | 72.283 |

Tabela 31. Estimativa por demanda aferida do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278. (4)

| Dado | 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 |
| EMD persistente | 6.316 | 6.363 | 6.408 | 6.451 | 6.493 |

8.2. Custos

Para o impacto orçamentário foram desenvolvidos dois cenários distintos. O primeiro cenário, intitulado cenário base, considera a incorporação do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) em comparação a não tratar, comparação realizada na avaliação previamente apresentada.

O segundo cenário, intitulado cenário por protocolo, assume que os pacientes serão tratados com aflibercepte, adotando o protocolo de tratamento sugerido no Relatório de Recomendação N° 278, em comparação a um protocolo que inclui a troca do aflibercepte após a sua falha no controle do EMD para o tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). (4)

8.2.1. Cenário base

Para o cenário base, foram consideradas 2 aplicações anuais de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona), referente a aplicações semestrais recomendadas em bula. Além do custo do medicamento, também foi considerado o custo da injeção intravítreo (R\$ 82,28). Resultando em um custo anual de R\$ 4.982,76 por paciente por ano.

Apesar de compreender que na prática clínica os pacientes com EMD que falharam ao tratamento com anti-VEGF gerariam despesas ao SUS, optou-se por considerar custo zero para o comparador. Tal premissa pode ser considerada conservadora, uma vez que avaliamos apenas o incremento de custo proveniente da adoção do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).

8.2.2. Cenário por protocolo

O cenário por protocolo parte da premissa que os pacientes adotariam tratamento contínuo com aflibercepte, considerando o número de aplicações anuais apresentado nos estudos PROTOCOLO T (59) e ENDURANCE,(84) independente da resposta alcançada (Tabela 32).

Tabela 32. Número de aplicações por ano. Adaptado do Relatório de Recomendação N° 278.
(4)

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Aflibercepte | 9 | 5 | 4,5 | 4,5 | 3,4 |

Para o protocolo com a incorporação do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) após a falha com o tratamento de aflibercepte, conforme apresentando anteriormente, considerou-se que 31,6% de pacientes apresentam EMD persistente após 24 semanas de tratamento com aflibercepte, aproximadamente 6 meses de tratamento, e trocariam o tratamento para o Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). (6)

Os pacientes que não falharam ao tratamento com aflibercepte receberam aplicações anuais conforme apresentado na Tabela 32. Já para pacientes com resposta inadequada ao tratamento com aflibercepte, adotou-se 6 aplicações de aflibercepte e a uma aplicação de Ozurdex®

(implante biodegradável de dexametasona) no primeiro ano de tratamento e duas aplicações anuais com de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) nos anos seguintes.

8.3. Impacto orçamentário

8.3.1. Cenário base

Para o impacto orçamentário, partiu-se de um cenário no qual os pacientes com EMD que falharam ao tratamento prévio com anti-VEGF não trata, ou seja, apresenta custo zero. Para um cenário em que 100% da população elegível realiza o tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).

Tabela 33. Cenário base: Impacto orçamentário incremental (em milhões).

| Estimativa da população | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Epidemiológica | 343,05 | 347,56 | 351,92 | 356,13 | 360,17 |
| Demanda aferida | 31,47 | 31,71 | 31,93 | 32,15 | 32,35 |

Ao considerar a estimativa populacional por uma abordagem epidemiológica, com cerca de 70 mil pacientes ao ano, espera-se um impacto orçamentário de R\$ 343,05 a 360,17 milhões do primeiro ao quinto ano, representando um impacto total de R\$ 1,76 bilhões em 5 anos.

Já ao considerar a estimativa por demanda aferida, avaliando cerca de 6 a 6,5 mil pacientes por ano, o impacto anual foi de aproximadamente R\$ 32 milhões ao ano e um acumulado de R\$ 159,61 milhões em 5 anos.

8.3.2. Cenário por protocolo

Para o cenário por protocolo, assumiu-se todos os pacientes tratariam com aflibercepte de forma contínua, em comparação a incorporação do com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) para pacientes que falharam ao tratamento com aflibercepte.

Ao considerar a estimativa populacional por uma abordagem epidemiológica, espera-se um economia de 39,10 milhões em 5 anos (Tabela 34).

Já ao considerar a estimativa por demanda aferida espera-se uma economia acumulada de R\$ 3,50 milhões em 5 anos (Tabela 35).

Tabela 34. Cenário por protocolo: Impacto orçamentário incremental para a estimativa epidemiológica (em milhões).

| Estimativa epidemiológica | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Protocolo com Afibercepte | 732,58 | 416,62 | 380,95 | 385,25 | 299,84 |
| Protocolo com Afibercepte + Ozurdex | 709,61 | 396,12 | 373,05 | 377,28 | 320,09 |
| Falha ao tratamento com afibercepte | 208,53 | 111,15 | 112,48 | 113,76 | 114,99 |
| Tratamento contínuo com afibercepte | 501,08 | 284,97 | 260,57 | 263,51 | 205,09 |
| Incremental | -22,96 | -20,51 | -7,90 | -7,98 | 20,24 |

Tabela 35. Cenário por protocolo: Impacto orçamentário incremental para a estimativa por demanda aferida (em milhões).

| Demanda aferida | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Protocolo com Afibercepte | 67,21 | 37,84 | 34,36 | 34,58 | 26,58 |
| Protocolo com Afibercepte + Ozurdex | 65,10 | 35,97 | 33,66 | 33,87 | 28,46 |
| Falha ao tratamento com afibercepte | 19,13 | 10,09 | 10,16 | 10,22 | 10,28 |
| Tratamento contínuo com afibercepte | 45,97 | 25,88 | 23,50 | 23,65 | 18,18 |
| Incremental | -2,11 | -1,87 | -0,70 | -0,71 | 1,89 |

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) para EMD em pacientes que haviam recebido tratamento prévio com anti-VEGF foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 13 estudos, sendo uma meta-análise (62), quatro publicações relacionadas ao ECR MEAD (16,63–65), um estudo clínico não randomizado (68) e sete estudos observacionais (66,67,69–73).

O estudo MEAD (63) foi constituído por dois ECRs idênticos os quais avaliaram a eficácia e segurança do IID *versus* procedimento simulado ao longo de três anos (média de 4 a 5 injeções). A proporção de pacientes que alcançaram um ganho ≥ 15 letras, em relação ao *baseline*, no critério BCVA foi significativamente maior nos grupos que receberam o IID, quando comparado ao grupo procedimento simulado. Em relação ao perfil de segurança do IID no estudo MEAD, este foi melhor do que o perfil de segurança relatado em outros estudos com o uso de corticosteroides intraoculares - diferentes da dexametasona - em pacientes com EMD. Ademais, a incidência de elevações da PIO foi menor do que a relatada em estudos usando outros esteroides e não foi observado efeito cumulativo. De modo geral, o perfil de EAs e EASs foi similar entre os grupos de tratamento na análise ajustada pela exposição. Para o desenvolvimento ou progressão da catarata, especificamente, a necessidade de cirurgia foi observada em $\leq 59,2\%$ dos olhos fáxicos no *baseline*.

Apesar dos olhos fáxicos apresentarem alto risco de progressão da catarata após múltiplas injeções de IID, o uso deste agente em pacientes fáxicos que não respondem ao tratamento com anti-VEGF é ainda justificável, uma vez que o EMD persistente pode levar à cegueira irreversível, enquanto pacientes que desenvolveram catarata durante o uso de IID recuperaram o ganho de visão após a extração da catarata. (63)

Destaca-se que o estudo MEAD foi desenvolvido em uma população que também incluiu pacientes submetidos a outros tipos ou a nenhum tratamento. Portanto, para avaliação específica da população de interesse deste relatório (pacientes que falharam à terapia com anti-VEGF) considerou-se a subanálise do estudo MEAD desenvolvida por Augustin *et al.*, 2015 (64). Para esse subgrupo de pacientes, observou-se que IID 0,7 mg apresentou um maior percentual de pacientes com ganho ≥ 15 letras ao final do estudo, quando comparado ao grupo procedimento simulado. Também foram observados melhores resultados para a variação média na BCVA e na espessura central da retina. O perfil de segurança foi semelhante ao observado na população total do estudo.

É importante ressaltar que, segundo o protocolo do estudo MEAD, pacientes que fizessem uso de terapia de escape deveriam ser retirados do estudo, o que levou a uma alta taxa de descontinuação. Porém, esta foi compensada estatisticamente através do uso do método *last-observation carried forward*.

Os resultados observados no estudo MEAD são consistentes com outros estudos da literatura, incluindo uma meta-análise de ECRs (que também incluiu o estudo MEAD) e de estudos observacionais (62), para qual observou-se que o uso de IID foi efetivo no tratamento do EMD refratário ao uso de anti-VEGF. Ainda, dados de vida real demonstraram que o uso do IID foi eficaz para o tratamento de pacientes com deficiência visual em função do EMD, levando a uma melhora significativa da BCVA. (62,66,67,69,71–73) Este mesmo padrão também foi observado nos desfechos relacionados à espessura das estruturas oculares, a qual foi reduzida de maneira significativa no centro da retina (72), centro da mácula (67,73), centro da fóvea (66,69) e do subcampo central (71). Adicionalmente, o tratamento com IID foi considerado seguro no cenário de vida real, sendo associado a um perfil de EAs favorável, porém com incidência de PIO elevada observada em alguns pacientes. (66,67,69,71–73)

Com base nestes achados, conclui-se que Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento do EMD em pacientes que não respondem à terapia com anti-VEGF.

Para a avaliação econômica, uma análise de custo-efetividade foi elaborada com o objetivo de avaliar o potencial econômico do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) no tratamento do EMD em pacientes que falharam à terapia prévia com agente anti-VEGF.

Os resultados da avaliação econômica sugerem que o Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) proveria uma melhora de 15 ou mais letras na BCVA 261% maior em relação aos pacientes não tratados (24,19% *versus* 6,65%). Porém, o custo de tratamento com Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) foi superior quando comparado a não tratar.

Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram uma maior proporção de pacientes com melhora de 15 ou mais letras a favor do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Na análise de sensibilidade univariada não houve grandes variações em relação à RCEI para o desfecho de percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras, variando a RCEI entre R\$ 46,69 mil a R\$ 78,17 mil, considerando um cenário base de R\$ 54,57 mil.

O impacto orçamentário considerou uma estimativa epidemiológica e por demanda aferida, estimando 70 mil a 6 mil pacientes ao ano, respectivamente. Para o cenário base, considerando estas estimativas populacionais, chegou-se a um impacto de R\$ 1,76 bilhões e R\$ 159,61 milhões em cinco anos, respectivamente, para a estimativa epidemiológica e por demanda aferida. Ressalta-se que para o cenário base foram considerados custos zerados para os cenários de referência enquanto o cenário de incorporação considera os custos com o tratamento de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).

Para o impacto orçamentário considerando um cenário por protocolo, comparando o tratamento contínuo com aflibercepte versus a incorporação do implante biodegradável de dexametasona após a falha com o tratamento de aflibercepte, espera-se uma economia de R\$ 3,50 milhões e R\$ 39,10 milhões para a abordagem por demanda aferida e epidemiológica, respectivamente. Ressalta-se que dada a incorporação recente do aflibercepte, este cenário de impacto orçamentário provavelmente superestima a economia gerada, uma vez que a economia estimada considera que todos os pacientes atualmente tratam com aflibercepte.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic macular edema. In: *Developments in Ophthalmology*. Basel: Karger Publishers; 2017. p. 102–38.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes mellitus. In: *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad; 2017. p. 300–4.
3. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):E1498.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Afibercepte para Edema Macular Diabético: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 90 p.
5. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(6):573–84.
6. Bressler N, Beaulieu W, Glassman A, Blinder K, Bressler S, Jampol L, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257–69.
7. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. IDF; 2017. 150 p.
8. Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC de. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arq Bras Ciências da Saúde*. 2011 Dec 20;36(3):182–8.
9. World Health Organization (WHO). Diabetes [Internet]. Key facts. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes & blindness due to DME*. 2011. p. 1–5.
11. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2006;333:475–80.

12. Ottaiano JAA, Ávila MP de, Umbelino CC, Taleb AC. As Condições de Saúde Ocular no Brasil 2019 - Conselho Brasileiro de Oftalmologia. 2019. 104 p.
13. Cardoso CRL, Leite NC, Dlb E, Salles GF. Predictors of Development and Progression of Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: Importance of Blood Pressure Parameters. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10.
14. American Optometric Association. Diabetic retinopathy [Internet]. 2020. Available from: <https://www.aoa.org/patients-and-public/eye-and-vision-problems/glossary-of-eye-and-vision-conditions/diabetic-retinopathy>
15. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Retinopatia Diabética. In: Diretrizes SBD 2015-2016. São Paulo: SBD; 2016. p. 129–32.
16. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AMV, Li XY, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study. *Retina.* 2016;36(6):1143–52.
17. American Academy of Ophthalmology. International clinical diabetic retinopathy disease severity scale [Internet]. AAO; 2002 [cited 2015 Nov 20]. Available from: <http://www.icoph.org/downloads/Macular-Edema-Scale.pdf>
18. Ciulla T, Amador A, Zinman B. Diabetic Retinopathy and Diabetic. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2653–64.
19. International Diabetes Federation (IDF). Diabetic Macular Edema (DME) [Internet]. DME Recommendations. 2020. Available from: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health/dme-recommendations.html>
20. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong N V, Lang GE, Massin P, Mitchell P, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye.* 2012;26(4):485–93.
21. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 132 p.
22. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–64.

23. Giuffrè G, Lodato G, Dardanoni G. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in adult and elderly subjects: The Casteldaccia Eye Study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(7):535–40.
24. Gulliford MC, Dodhia H, Chamley M, McCormick K, Mohamed M, Naithani S, et al. Socio-economic and ethnic inequalities in diabetes retinal screening. *Diabet Med.* 2010;27:282–8.
25. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye.* 2002;16(2):140–5.
26. McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):865–70.
27. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol.* 2012 Mar;96(3):345–9.
28. Kobrin Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007 Jan 8;14(4):179–83.
29. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Jun;100(3):298–305.
30. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1375–94.
31. Zhang X, Yang J, Zhong Y, Xu L, Wang O, Huang P, et al. Association of bone metabolic markers with diabetic retinopathy and diabetic macular edema in elderly Chinese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci.* 2017 Oct;354(4):355–61.
32. Ryan EH, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S, et al. Diabetic macular edema associated with Glitazone use. *Retina.* 2006 May;26(5):562–70.
33. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):583-586.e1.
34. International Diabetes Federation (IDF), International Federation on Ageing, International Agency for the Prevention of Blindness. *The Diabetic Retinopathy Barometer Report: global findings.* 2016. 108 p.

35. Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;231(3):141–6.
36. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun 1;54(6):1615–25.
37. Jousseaume AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:1–12.
38. Romero-Aroca P. Targeting the Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2484–5.
39. Frank RN. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):48–58.
40. Kiss S, Chandwani H, Cole A, Patel V, Lunacsek O, Dugel P. Comorbidity and health care visit burden in working-age commercially insured patients with diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2016 Dec;(10):2443–53.
41. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BEK, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):700–6.
42. Nguyen-Khoa B, Goehring E, Werther W, Fung A, Do D, Apte R, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2012;12(11):1–7.
43. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:939–46.
44. Davidov E, Breitscheidel L, Clouth J, Reips M, Happich M. Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(2):267–72.
45. Sharma S, Oliver-Fernandez A, Liu W, Buchholz P, Walt J. The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005 Jun;16(3):155–9.
46. Lamoureux EL. The Impact of diabetic retinopathy on participation in daily living. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jan 1;122(1):84–8.
47. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and quality of life in diabetic macular edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema

- Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol.* 2014;93:9315.
48. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1587–97.
 49. Lee L, Yu A, Cahill K, Oglesby A, Tang J, Qiu Y, et al. Direct and indirect costs among employees with diabetic retinopathy in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1549–59.
 50. Shea AM, Curtis LH, Hammill BG, Kowalski JW, Ravelo A, Lee PP, et al. Resource use and costs associated with diabetic macular edema in elderly persons. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(12):1748–54.
 51. Kim EJ, Lin W V., Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9):68.
 52. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796–806.
 53. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1321–35.
 54. He Y, Ren X, Hu B, Lam W, Li X. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:121.
 55. Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Ozurdex (dexametasona) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 15.
 56. Ministério da Saúde. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2020. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
 57. Iverson S, Clark WL. Update on the management of diabetic macular edema. *US Ophthalmic Rev.* 2017;10(1):52–6.
 58. Bayer S.A. Eylia (aflibercepte) [Bula]. São Paulo; 2019. p. 47.
 59. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.*

2016;123(6):1351–9.

60. 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.
61. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
62. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, Chin EK, Almeida DRP. Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2017 Feb;48(2):160–6.
63. Boyer DS, Yoon YH, Rubens Belfort J, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Am Acad Ophthalmol.* 2014;121(10):1–11.
64. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: Subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):1–9.
65. Danis RP, Sadda S, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: A pooled analysis of 3-year phase III trials. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(6):796–801.
66. Lazic R, Lukic M, Boras I, Draca N, Vlastic M, Gabric N, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina.* 2014;34(4):719–24.
67. Pacella F, Romano MR, Turchetti P, Tarquini G, Carnovale A, Mollicone A, et al. An eighteen-month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(10):1427–32.
68. Totan Y, Güler E, Güralaç FB. Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic

- macular edema resistant to intravitreal bevacizumab treatment. *Curr Eye Res.* 2016;41(1):107–13.
69. Akıncioğlu D, Küçükevcilioğlu M, Durukan AH, Aykaş S, Ayyıldız Ö, Erdurman FC. Outcomes of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Recalcitrant Diabetic Macular Edema. *Türk Oftalmol Derg.* 2017;47(5):274–8.
 70. Chatziralli I, Theodosiadis P, Parikakis E, Dimitriou E, Xirou T, Theodosiadis G, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema: Real-Life Data from a Prospective Study and Predictive Factors for Visual Outcome. *Diabetes Ther.* 2017;8(6):1393–404.
 71. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Láíns I, Santos AR, Lupidi M, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):789–96.
 72. Hatz K, Ebnetter A, Tuerksever C, Prunte C, Zinkernagel M. Repeated Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Diabetic Macular Oedema Unresponsive to Anti-VEGF Therapy: Outcome and Predictive SD-OCT Features. *Ophthalmologica.* 2018;239(4):205–14.
 73. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, Monferrer-Adsuaara C, Hernández-Bel L, Montero-Hernández J. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):1–8.
 74. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX study. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2473–81.
 75. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics - Ozurdex. 2010;1–39.
 76. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) FDA approval. Drug Approval Package. 2009.
 77. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant). 2014. p. 13.
 78. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dexamethasone intravitreal

- implant for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA349]. Geneva: NICE; 2015. p. 66.
79. Haute Autorité de Santé (HAS). Ozurdex 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur. 2016. p. 28.
 80. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian product information – Ozurdex® (dexamethasone) intravitreal implant. 2018. p. 25.
 81. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 82. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br>
 83. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 84. 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.
 85. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
 86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
 87. Aroney C, Fraser-Bell S, Lamoureux EL, Gillies MC, Lim LL, Fenwick EK. Vision-related quality of life outcomes in the BEVORDEX study: A clinical trial comparing ozurdex sustained release dexamethasone intravitreal implant and bevacizumab treatment for diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5541–6.

88. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843–51.
89. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li XY, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(3):463–73.
90. Grover D, Li T, Chong C. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005656.
91. He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):1–11.
92. Heng LZ, Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Saihan Z, Karampelas M, Bunce C, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing a combination of repeated intravitreal Ozurdex and macular laser therapy versus macular laser only in centre-involving diabetic macular oedema (OZLASE study). *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):802–7.
93. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW. A 12-Month, Single-Masked, Randomized Controlled Study of Eyes with Persistent Diabetic Macular Edema after Multiple Anti-Vegf Injections to Assess the Efficacy of the Dexamethasone-Delayed Delivery System as an Adjunct to Bevacizumab Compared with Contin. *Retina*. 2015;35(8):1604–14.
94. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: A DRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29–38.
95. Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, Campain A, Lim LL, Quin GJ, et al. Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: Data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):1000–4.
96. Mehta H, Fraser-Bell S, Nguyen V, Lim LL, Gillies MC. The Interval between Treatments

of Bevacizumab and Dexamethasone Implants for Diabetic Macular Edema Increased over Time in the BEVORDEX Trial. *Ophthalmol Retin.* 2018;2(3):231–4.

97. Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(4):CD011599.
98. Shah SU, Harless A, Bleau L, Maturi RK. Prospective randomized subject-masked study of intravitreal bevacizumab monotherapy versus dexamethasone implant monotherapy in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Retina.* 2016 Oct;36(10):1986–96.
99. Sharma A, Bellala K, Dongre P, Reddy P. Anti-VEGF versus dexamethasone implant (Ozurdex) for the management of Centre involved Diabetic Macular Edema (CiDME): a randomized study. *Int Ophthalmol.* 2019;3:[Epub ahead of print].

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OZURDEX®
DOCUMENTO IMPRESSO**

ANEXO 2. BULA ATUALIZADA ANVISA OZURDEX®

DOCUMENTO IMPRESSO

ANEXO 2. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

| Bases de Dados | Endereço | Acesso |
|-------------------------|--|--------|
| <i>Cochrane Library</i> | www.thecochranelibrary.com | LIVRE |
| PubMed | www.pubmed.gov | LIVRE |
| LILACS | www.bireme.br | LIVRE |
| CRD | www.york.ac.uk/inst/crd | LIVRE |

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

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (61)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

| Parâmetros | Khan 2017 (62) |
|---|--|
| 1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

| Parâmetros | Khan 2017 (62) |
|---|--|
| | <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 11. Foram declarados os conflitos de interesses? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável |

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (85)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

| Parâmetros | Boyer, 2014 (63) | Totan, 2016 (68) |
|---|--|--|
| 1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| 2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| 3. Houve sigilo da alocação? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | Não se aplica. |
| 4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | Não se aplica. |
| 5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | Não se aplica. |
| 6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | Não se aplica. |
| 7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| 8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído? | IID 0,7 mg: 35,9% IID 0,35 mg: 33,7% Procedimento simulado: 56,5% | 0% |
| 9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT). | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica |

| Parâmetros | Boyer, 2014 (63) | Totan, 2016 (68) |
|--|--|---|
| 10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Sim |
| | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Não |
| | <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| | <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input type="checkbox"/> Não se aplica |

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (86)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

| Parâmetros | Lazic 2014 (66) | | Pacella 2016 (67) | |
|--|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (x) |
| The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. | Yes () | No () Does not apply (X) | Yes () | No () Does not apply (X) |
| The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () |
| What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. | | 0% | | Does not apply. |
| Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The outcomes are clearly defined. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. | Yes () Can't say (X) | No () | Yes () Can't say (X) | No () |
| The measure of assessment of exposure is reliable. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () |

| | | | | |
|---|--|------------------------------|---|------------------------------|
| Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. | Yes () Can't say () | No (X) | Yes () Can't say () | No (X) |
| Have confidence intervals been provided? | Yes () | No (X) | Yes () | No (X) |
| How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | |
| Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? | Yes (X) | No () | Yes (X) | No () |
| Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? | Yes (X) | No () | Yes (X) | No () |
| Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. | IID pode ser uma terapia alternativa ou adicional para o tratamento de pacientes com EMD crônico não-responsivo a três aplicações prévias de bevacizumabe. | | IID proporcionou a melhora da BCVA e apresentou um perfil de segurança consistente. | |

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(86)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

| Parâmetros | Akıncioğlu 2017 (69) | | Chatziralli 2017 (70) | |
|--|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. | Yes () | No () Does not apply (X) | Yes () | No () Does not apply (X) |
| The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () | Yes (x) Can't say () | No (X) Does not apply () |
| What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. | Does not apply. | | 0% | |
| Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The outcomes are clearly defined. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. | Yes () Can't say () | No (X) | Yes () Can't say () | No (X) |
| The method of assessment of exposure is reliable. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () |
| Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () |

| | | | | |
|---|--|--------|--|--------|
| The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes () Can't say () | No (X) |
| Have confidence intervals been provided? | Yes () | No (X) | Yes () | No (X) |
| How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | |
| Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? | Yes (X) | No () | Yes (X) | No () |
| Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? | Yes (X) | No () | Yes (X) | No () |
| Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. | IID no tratamento de casos de EMD recalcitrante foi efetiva ao longo dos primeiros quatro meses de seguimento. | | IID parece ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes que possuem EMD. | |

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(86)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

| Parâmetros | Busch 2018 (71) | | Hatz 2018 (72) | |
|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. | Yes () | No () Does not apply (X) | Yes () | No () Does not apply (X) |
| The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () |
| What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. | Does not apply. | | Does not apply. | |
| Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The outcomes are clearly defined. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes () Can't say () | No (X) |
| The method of assessment of exposure is reliable. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes (X) Can't say () | No () |
| Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () |
| Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) | Yes () Can't say () | No () Does not apply (x) |

| | | | | |
|---|---|--------|--|--------|
| The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. | Yes (X) Can't say () | No () | Yes () Can't say () | No (X) |
| Have confidence intervals been provided? | Yes (X) | No () | Yes () | No (X) |
| How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | |
| Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? | Yes (X) | No () | Yes (X) | No () |
| Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? | Yes (X) | No () | Yes (X) | No () |
| Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. | A troca do tratamento para IID apresentou desfechos significativamente melhores em termos de visão e ESC, em comparação com apenas anti-VEGF. | | Injeções repetidas de IID podem melhorar a acuidade visual e reduzir a espessura central da retina em pacientes com EMD refratários ao tratamento com anti-VEGF. | |

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(86)

| Parâmetros | Castro-Navarro 2019 (73) | |
|---|--|------------------------------|
| The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes (X) Can't say () | No () |
| The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () |
| The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. | Yes () | No () Does not apply (X) |
| The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () |
| What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. | Does not apply. | |
| Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The outcomes are clearly defined. | Yes (X) Can't say () | No () |
| The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () |
| Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. | Yes (X) Can't say () | No () |
| The method of assessment of exposure is reliable. | Yes (X) Can't say () | No () |
| Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. | Yes (X) Can't say () | No () Does not apply () |
| Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. | Yes () Can't say () | No (X) |
| Have confidence intervals been provided? | Yes (X) | No () |
| How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? | High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject () | |

Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?

Yes (X)

No ()

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

Yes (X)

No ()

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

IID foi efetivo no tratamento do EMD, mesmo em casos refratários com falha à terapias prévias.

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(86)

ANEXO 4. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

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

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

| Autor | Ano | Referência | Motivo da exclusão |
|---------------------------|------|------------|---|
| 1. Gillies <i>et al.</i> | 2014 | (74) | Comparador não está de acordo com a PICO- estudo BEVORDEX. |
| 2. Aroney <i>et al.</i> | 2016 | (87) | Comparador não está de acordo com a PICO- estudo BEVORDEX. |
| 3. Callanan <i>et al.</i> | 2013 | (88) | População e comparador não estão de acordo com a PICO- inclui pacientes virgens de tratamento e estudo <i>versus</i> laser. |
| 4. Callanan <i>et al.</i> | 2016 | (89) | Comparador não está de acordo com a PICO- ranibizumabe. |
| 5. Grover <i>et al.</i> | 2008 | (90) | Intervenção não está de acordo com a PICO. |
| 6. He <i>et al.</i> | 2018 | (91) | Comparador não está de acordo com a PICO- anti-VEGF. |
| 7. Heng <i>et al.</i> | 2016 | (92) | Comparador não está de acordo com a PICO- laser. |
| 8. Maturi <i>et al.</i> | 2015 | (93) | Intervenção não está de acordo com a PICO – uso combinado com bevacizumabe. |
| 9. Maturi <i>et al.</i> | 2017 | (94) | Intervenção não está de acordo com a PICO – uso combinado com ranibizumabe. |
| 10. Mehta <i>et al.</i> | 2016 | (95) | Comparador não está de acordo com a PICO- estudo BEVORDEX. |
| 11. Mehta <i>et al.</i> | 2017 | (96) | Comparador não está de acordo com a PICO- estudo BEVORDEX. |
| 12. Mehta <i>et al.</i> | 2018 | (97) | Intervenção não está de acordo com a PICO – uso combinado com anti-VEGF. |
| 13. Shah <i>et al.</i> | 2016 | (98) | Comparador não está de acordo com a PICO- bevacizumabe |
| 14. Sharma <i>et al.</i> | 2019 | (99) | Comparador não está de acordo com a PICO- anti-VEGF. |

ANEXO 6. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

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

Parecer técnico científico: Ozurdex®(implante biodegradável de dexametasona) no tratamento do edema macular diabético

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*
- X Outros: Revisor**

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

Sim **Não**

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa **Não**

b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino **Não**

c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais **Não**

d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área **Não**

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe **Não**

f) Algum outro benefício financeiro **Não**

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada? **Não**

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)? **Não**

4. Você já atuou como perito judicial? **Não**

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos **sim**

b) Organização governamental ou não-governamental **Não**

c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro **sim**

d) Partido político **Não**

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho **Não**

f) Outro grupo de interesse **Não**

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico? **Não**

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados? **Não**

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público? **Não**

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade? **Não**

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? **Não**