



# Relatório de **recomendação**

PRODUTO

Julho / 2021

## **Implante de drenagem oftalmológico no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto leve a moderado**

Brasília - DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração dos estudos***

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - NATS/INC

Andressa Braga

Bernardo Tura

Bruno Barros

Carlos Magliano

Marisa Santos

Milene Costa

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

### Monitoramento do Horizonte Tecnológico

a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

## LISTA DE FIGURAS

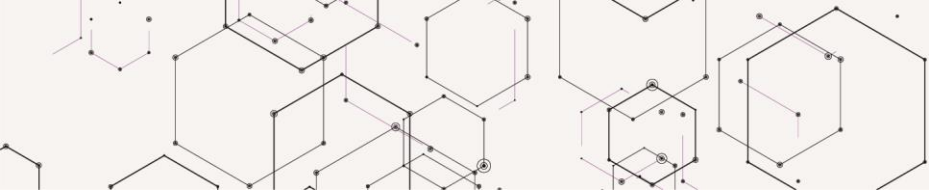
<b>Figura 1.</b> Fluxo de seleção de evidências apresentado pelo demandante.....	19
<b>Figura 2.</b> Modelo elaborado pelo demandante.....	24
<b>Figura 3.</b> Análise de sensibilidade univariada - caso base.....	28
<b>Figura 4.</b> Análise de sensibilidade univariada - cenário de mundo real.....	28
<b>Figura 5.</b> Análise de sensibilidade probabilística - caso base.....	29
<b>Figura 6.</b> Análise de sensibilidade probabilística - cenário de mundo real.....	29

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Literatura sobre pressão intraocular média, redução percentual da pressão intraocular e progressão em diferentes estágios de glaucoma primário de ângulo aberto e glaucoma primário de ângulo fechado.....	13
<b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
<b>Quadro 3.</b> Preço da tecnologia proposto pelo demandante.....	15
<b>Quadro 4.</b> Resultados da avaliação da qualidade da evidência (GRADE).....	23
<b>Quadro 5.</b> Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Esquema de tratamento definido pelo PCDT de acordo com o critério de gravidade.....	13
<b>Tabela 2.</b> Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...16	16
<b>Tabela 3.</b> Estratégia de busca apresentada pelo demandante.....	17
<b>Tabela 4.</b> Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) – Parecerista.....	20
<b>Tabela 5.</b> Risco de viés do estudo selecionado.....	21
<b>Tabela 6.</b> Redução da pressão intraocular durante o estudo.....	22
<b>Tabela 7.</b> Sequência de tratamento baseada no PCDT.....	25
<b>Tabela 8.</b> Sequência de tratamento: cenário de mundo real.....	25
<b>Tabela 9.</b> Custo de tratamento medicamentoso.....	26
<b>Tabela 10.</b> Custo de acompanhamento.....	26
<b>Tabela 11.</b> Custo de complicações.....	26
<b>Tabela 12.</b> Resultados de custo-utilidade: cenário base - PCDT.....	27
<b>Tabela 13.</b> Resultados de custo-utilidade: cenário de mundo real.....	27
<b>Tabela 14.</b> População elegível.....	32
<b>Tabela 15.</b> Custo de tratamento por ano e por cenário.....	32
<b>Tabela 16.</b> Participação de mercado.....	32



**Tabela 17.** Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base..... 33

**Tabela 18.** Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo..... 33

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. INTRODUÇÃO.....	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2 Tratamento recomendado .....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1 Preço proposto para incorporação.....	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	16
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	16
6.2 Análise crítica da evidência .....	19
6.2.3 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	22
6.2.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	22
6.2.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia.....	22
6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	22
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	24
7.1 Avaliação econômica .....	24
7.1.1 Análise crítica do estudo de custo-efetividade .....	30
7.2 Impacto orçamentário .....	31
7.2.1 Análise crítica da AIO.....	33
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	34
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	34
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	35
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	36
12. REFERÊNCIAS .....	37
13. ANEXOS.....	39



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 04/03/2021 pela Glaukos Produtos Médicos Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do implante de drenagem oftalmológico (iStent®) para o tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto que falharam ao uso de pelo menos um colírio, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** *iStent inject® Trabecular Micro-Bypass System.*

**Indicação:** Pacientes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto leve a moderado e que falharam a pelo menos um medicamento tópico.

**Demandante:** Glaukos Produtos Médicos Ltda.

**Introdução:** O glaucoma é uma neuropatia ótica degenerativa que evolui com perda do campo visual e cegueira. A pressão intraocular superior a 21 mmHg é estratégia diagnóstica padrão-ouro e o controle do quadro clínico é considerado como fator associado a retardo na progressão da doença. O tratamento usual é realizado por colírios ou cirurgia para casos refratários. O produto em saúde que avaliado neste relatório consiste em procedimento cirúrgico microinvasivo com implante de microstent, que tem como objetivo reduzir a pressão intraocular e controlar a progressão da doença.

**Pergunta:** *iStent* é seguro, eficaz e custo-efetivo em relação ao tratamento com colírios para adultos com glaucoma primário de ângulo aberto após falha de pelo menos um colírio?

**Evidências científicas:** O demandante apresentou dois estudos como evidência, no entanto, após análise do material o parecerista externo considerou que a busca por evidências realizada mostrou incoerência entre a estrutura da pergunta de pesquisa proposta, a elaboração da busca e a estratégia de seleção dos estudos. Assim, nova pergunta de pesquisa e busca na literatura foram feitas, onde apenas um estudo de alto risco de viés foi identificado. De acordo com essa evidência, o efeito do dispositivo foi semelhante ao uso de colírios, com a única vantagem de reduzir o número de aplicações, no entanto, o procedimento apresenta riscos de complicações a serem consideradas.

**Avaliação econômica:** Foi realizado um estudo de custo-efetividade com método de modelagem de Markov, horizonte temporal *lifetime* e taxa de desconto anual de 5%. Frente a ausência de claro benefício da tecnologia na evidência clínica, não foi elaborado um novo modelo pelo parecerista externo. O modelo do demandante apresenta o pressuposto que o esquecimento de doses leva a redução do campo visual, o que foi considerado inadequado. No cenário base, foi obtida a razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 12.595,26 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY) e no cenário alternativo, R\$ 9.139,78/QALY.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi estimado um impacto orçamentário incremental de R\$ 8.221.464 no primeiro ano, chegando a R\$ 78.417.260 em 5 anos, com o uso do dispositivo.

**Experiência internacional:** A agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) incorporou a tecnologia e a canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) concluiu que não existe evidência suficiente para adotar o uso do dispositivo, considerando também que os seus custos associados são altos.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram encontrados dois depósitos patentários relacionados a implantes oftalmológicos para o tratamento de glaucoma. O primeiro trata-se de um depósito patentário internacional que também possui pedido em âmbito nacional. O referido pedido apresenta um dispositivo ocular implantável e seu respectivo procedimento cirúrgico minimamente invasivo para o seu implante. O segundo é um pedido sem depósito nacional e que se trata de um implante de drenagem destinado ao tratamento cirúrgico de glaucoma primário de ângulo aberto, confeccionado em material acrílico hidrofílico na forma de segmento de anel.

**Considerações:** O *iStent* possui moderada qualidade de evidência para redução da PIO, desfecho substituto para perda da visão em pacientes com GPAA. A magnitude de efeito de redução da PIO é semelhante ao obtido com colírios. O uso de *iStent* associa-se com o benefício da redução da necessidade do uso de colírios ou redução da quantidade de colírios necessários para a redução da PIO. No entanto, o dispositivo necessita de especialistas treinados para sua implementação. O impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em cerca de 78 milhões de reais. Não foi elaborado novo modelo de custo-efetividade pois a efetividade do *iStent* versus colírios foi considerada semelhante e o custo superior.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, a Conitec, em sua 99ª reunião ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação, no SUS, do implante de drenagem oftalmológico para o tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto que falharam ao uso de pelo menos um colírio. Justificou-se esta recomendação com base no alto

impacto orçamentário calculado e na fragilidade da evidência científica, que não suportou piora na evolução do tratamento clínico devido a uma menor aderência aos colírios, sugerindo semelhança de efeitos desejáveis entre o implante e os colírios. Além disso, foi observado maior risco de complicações e mínimo benefício clínico no uso do implante, se comparado ao uso de colírios. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O glaucoma é uma neuropatia óptica degenerativa, caracterizada pela perda das células ganglionares da retina e seus axônios, resultando em uma perda do campo visual (1,2). Pode ser classificado de acordo com o aspecto do ângulo iridocorneano em glaucoma de ângulo aberto, de ângulo fechado, congênito ou associado a síndromes. Ainda, estes tipos podem ser classificados em uma segunda categoria, sendo divididos em primários ou secundários (1,3). Dentre os tipos de glaucoma de ângulo aberto, o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o mais frequente (3).

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível e afeta aproximadamente 67 milhões de pessoas no mundo (4). Estudos na população brasileira mostram prevalência de 2 a 4%, aumentando com a idade e variando também com a etnia. Latinos e afrodescendentes têm maior risco de desenvolvimento de glaucoma (5,6).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Glaucoma, o GPAA é diagnosticado por pressão intra ocular (PIO) superior a 21 mmHg (milímetros de mercúrio), associado a dano no nervo óptico ou a defeito no campo visual compatível com glaucoma e ausência de anormalidades na câmara anterior e de anormalidades sistêmicas ou oculares que possam aumentar a PIO (7). A PIO é o único fator de risco controlável relacionado a retardo da progressão da doença (8).

### 4.2 Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento é a redução da PIO para prevenir a progressão da doença e manter a função visual, levando em conta os benefícios e riscos do tratamento medicamentoso e cirúrgico (7).

A PIO alvo é uma estimativa de pressão que estabilizará o glaucoma, ou seja, evitará ou reduzirá a velocidade da progressão da doença. Essa estimativa é individualizada de acordo com a pressão inicial do paciente, sua expectativa de vida, a gravidade da neuropatia óptica, o defeito campimétrico em ambos os olhos e a presença de fatores de risco para progressão da neuropatia óptica glaucomatosa. A PIO alvo é um conceito dinâmico e deve ser avaliada durante todo o curso do tratamento (7).

De acordo com os ensaios clínicos randomizados (ECR) pivotais, a redução da PIO varia entre 20 e 38%. Um estudo de revisão dos grandes estudos multicêntricos sugere como PIO alvo média 15-17 mmHg para glaucoma leve, 12-15 mmHg para glaucoma moderado e 10-12 mmHg para glaucoma avançado. No quadro 1, encontram-se as reduções médias da PIO em porcentagem relatadas nos principais estudos em diferentes estágios do glaucoma e sua relação com a progressão (8).

**Quadro 1.** Literatura sobre pressão intraocular média, redução percentual da pressão intraocular e progressão em diferentes estágios de glaucoma primário de ângulo aberto e glaucoma primário de ângulo fechado.

Estudo	Tipo de glaucoma	PIO basal (mmHg)	Redução da PIO (%)	Progressão (%) Controle/intervenção	Nível de PIO médio (mmHg)
Ocular Hypertension Treatment Study(9)	Ângulo aberto	24,9	20	4,4/9,5	19,3
Early Manifest Glaucoma Trial (10)	GPAA	20,6	25	45/62	Redução média = 5,2
Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (11)	Pressão normal	-	30	12/35	-
Collaborative Initial Glaucoma Treatment (12)	GPAA			15% progrediram e 15% tiveram redução de velocidade de progressão	
Tratamento clínico		27	38		17-18
Cirurgia		27	46		14-15
Advanced Glaucoma Intervention Study (13)	GPAA	23,7-24,8	-	Sem relato de progressão	12,3
Sihota <i>et al</i> 2017 (14)	GPAA e GPAF				
Leve		24,9 ± 8	32-43	18,7	< 18
Moderado		28,3 ± 5	44	21,3	< 18
Grave		27,7 ± 9	50	2,3	12

Nota: GPAA = glaucoma primário de ângulo aberto; GPAF = glaucoma primário de ângulo fechado. Fonte: Sihota, 2018.

Os fármacos mais usados no tratamento são os colírios das classes betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas. O tratamento é definido de acordo com os critérios de gravidade da doença (tabela 1) (7).

**Tabela 1.** Esquema de tratamento definido pelo PCDT de acordo com o critério de gravidade.

Terapia indicada	Características do paciente
<b>Monoterapia com timolol</b>	- Pacientes com dois ou mais critérios de gravidade menores. - Pacientes com um critério de gravidade menor e um critério de gravidade maior.
<b>Monoterapia com dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina (medicamentos de segunda linha)</b>	- Falha primária; contraindicação ou reação adversa ao timolol.

<b>Monoterapia com prostaglandina (latanoprost, bimatoprost ou travoprost)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dois ou mais critérios de gravidade maiores ou um maior e dois ou mais critérios menores.</li> <li>- Falha primária ou terapêutica da associação de timolol e um medicamento de segunda linha (dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina).</li> <li>- Falha primária ou terapêutica de medicamento de segunda linha (dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina).</li> </ul>
<b>Associação de timolol e medicamento de segunda linha (dorzolamida, brinzolamida ou brimonidina)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falha terapêutica do timolol.</li> <li>- Falha primária com o uso de prostaglandina.</li> </ul>
<b>Associação de timolol e prostaglandina (latanoprost, bimatoprost ou travoprost)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falha terapêutica da monoterapia com prostaglandina.</li> </ul>
<b>Associação de medicamentos de segunda linha e prostaglandina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falha terapêutica com monoterapia medicamentosa de segunda linha.</li> </ul>

A técnica cirúrgica padrão-ouro para o glaucoma e disponível no SUS é a trabeculectomia (7). Em 2009, foi criado o conceito de cirurgia microinvasiva com baixo risco e rápida recuperação. O iStent faz parte desse grupo de procedimentos (15).

Os pacientes submetidos à facoemulsificação associada ao iStent, além de apresentarem maior redução da pressão intraocular (-8,5 a -1,6 x -3,07 a -0,58), também tem maior probabilidade de deixar de usar medicamentos anti-glaucoma quando comparados a facecoemulsificação isolada (RR 1,38 IC 95% 1,18-1,63) (16). A facoemulsificação é um método através do qual a catarata é fragmentada utilizando-se uma energia à base de ultrassom.

Em pacientes com GPAA, o iStent apresentou eficácia semelhante aos análogos de prostaglandinas (travoprost) para redução da PIO e maior redução da necessidade do uso de colírios, com redução da PIO para níveis inferiores a 18 mmHg em 89,2% após 1 ano e 91% após 3 anos. Dos 54 pacientes randomizados para iStent, seis (11,1%) iniciaram o uso de um ou dois colírios e dentre os 47 randomizados para travoprost, 11 (23,4%) aumentaram o número de medicamentos durante 36 meses de acompanhamento (17).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório é o produto para saúde *iStent Inject Trabecular Micro-Bypass System*, cujas informações estão apresentadas no quadro abaixo.

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Produto para a saúde
<b>Nome comercial</b>	iStent Inject Trabecular Micro-Bypass System
<b>Nome técnico</b>	Implante oftalmológico
<b>Detentor do registro</b>	Emergo Brazil Import Importacao e Distribuição de Produtos Médicos Hospitalares Ltda.
<b>Fabricante</b>	Glaukos Corporation – Estados Unidos da América
<b>Configuração do dispositivo</b>	O <i>iStent inject® Trabecular Micro-Bypass System</i> consiste em um dispositivo contendo um injetor com dois stents intraoculares multidirecionais. Os stents são produzidos de titânio e revestidos por heparina. São peças únicas com 230 µm de diâmetro, 360 µm de altura e o lúmen central de entrada e saída tem um diâmetro de 80 µm. A cabeça do stent apresenta quatro saídas laterais, cada uma com um diâmetro de 50 µm. Estes stents são apresentados já montados em um aplicador de utilização única. O aplicador é composto por um tubo de micro inserção que contém os dois stents, um afastador de manga de micro inserção que expõe o trocarte e por um botão que injeta os stents na malha trabecular. Cada produto é fornecido esterilizado, em embalagem tipo blister.
<b>Contraindicações</b>	O Sistema <i>iStent inject</i> está contraindicado para as seguintes circunstâncias ou condições: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olhos com glaucoma primário de ângulo fechado, ou glaucoma secundário de ângulo fechado, incluindo glaucoma neovascular, pois não será de esperar que o dispositivo funcione nas situações referidas;</li> <li>• Pacientes com tumor retrobulbar, orbitopatia tiroideia, Síndrome de Sturge-Weber ou qualquer outro tipo de condição suscetível de provocar elevada pressão venosa episcleral.</li> </ul>
<b>Registro</b>	80117580488 (válido até 24/10/2026)

**Fonte:** Dossiê do demandante, consulta na Anvisa e Manual de Instruções do produto<sup>2</sup>.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

**Quadro 3.** Preço da tecnologia proposto pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante*
2 iStents pré-carregados em um único injetor	R\$ 9.964,21

\* Preço apresentado pelo demandante, em seu dossiê

<sup>2</sup> Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351091586201660/?numeroRegistro=80117580488> e [https://www.glaukos.com/wp-content/uploads/2020/08/IFU\\_iStent-inject\\_G2-M-IS\\_BRAZIL.pdf](https://www.glaukos.com/wp-content/uploads/2020/08/IFU_iStent-inject_G2-M-IS_BRAZIL.pdf). Acesso em 15/06/2021.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Glaukos Produtos Médicos Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do *iStent* para o tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto que falharam ao uso de pelo menos um colírio, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

**Tabela 2.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	<i>iStente inject Trabecular Micro-Bypass</i> em uso <i>standalone</i> .
<b>Comparador</b>	Medicamentos tópicos para o tratamento do glaucoma ou ausência de comparador.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Avaliação clínica: sem restrição. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental. Segurança. Qualidade de vida.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos ou não e avaliações econômicas.

**Pergunta:** Uso *standalone* do implante de drenagem *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* no tratamento de pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado a medicamentos tópicos?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, e por meio das estratégias de busca apresentadas na tabela 3, o demandante identificou 128 estudos nas bases eletrônicas MEDLINE, Lilacs, e *The Cochrane Library* (CENTRAL) e CRD a partir da busca realizada até outubro de 2020, sem restrição para data ou idioma. Selecionou 15 estudos para leitura de texto completo após exclusões por duplicatas e por tipos de estudos, e dois foram incluídos (Figura 1).



**Tabela 3.** Estratégia de busca apresentada pelo demandante.

	Linha da patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Glaucoma, Open-Angle)	(iStent OR trabecular micro-bypass stent system)	-
<b>PUBMED</b>	("Glaucoma, Open-Angle"[Mesh] OR "Open-Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Compensated" OR "Compensated Glaucoma" OR "Open-Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Open Angle" OR "Open Angle Glaucoma" OR "Open Angle Glaucomas" OR "Glaucoma, Pigmentary" OR "Pigmentary Glaucoma" OR "Glaucoma, Simple" OR "Simple Glaucoma" OR "Glaucoma Simplex" OR "Simplex, Glaucoma" OR "Simplices, Glaucoma" OR "Glaucoma, Compensative" OR "Compensative Glaucoma" OR "Glaucoma, Primary Open Angle" OR "Primary Open Angle Glaucoma" OR "Chronic Primary Open Angle Glaucoma" OR "Secondary Open Angle Glaucoma" OR "Glaucoma, Secondary Open Angle")	("iStent Inject" OR "trabecular micro-bypass stent system")	((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 ((HealthCare 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.))
<b>LILACS</b>	("Glaucoma, Open-Angle" OR "Glaucoma de Ángulo Abierto" OR "Glaucoma de Ângulo Aberto")	("iStent" OR "trabecular micro-bypass stent system")	((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-Beneficio" 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 Custo" 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

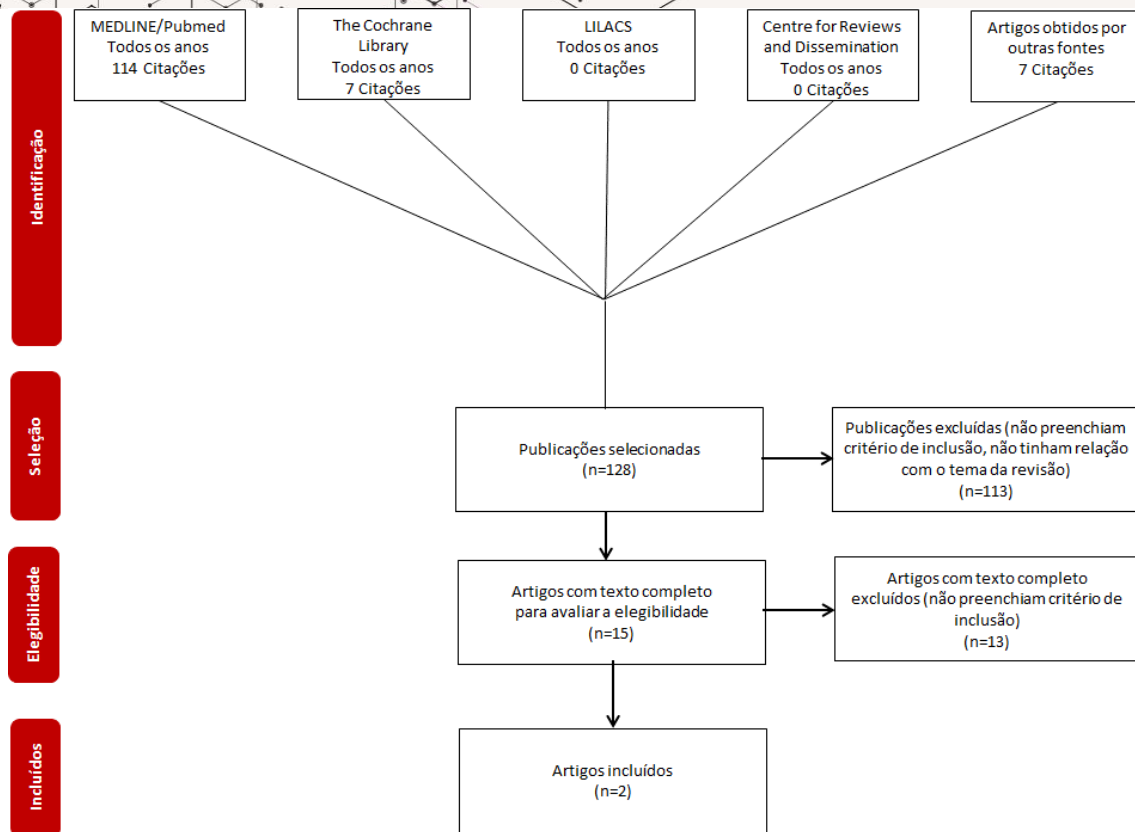
"Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical 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 Pharmacoeconomics 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")

**CRD**

(Glaucoma, Open-Angle)

(iStent OR trabecular micro-bypass stent system)

-



**Figura 1.** Fluxo de seleção de evidências apresentado pelo demandante.

Fonte: documento enviado pelo demandante

## 6.2 Análise crítica da evidência

O parecerista externo considerou que a busca por evidências realizada pelo demandante mostrou incoerência entre a estrutura da pergunta PICO proposta, a elaboração da busca e a estratégia de seleção dos estudos. Foram incluídos na população, pacientes de primeira linha de tratamento, respondedores e não-respondedores ao tratamento clínico. Além disso, não foram definidos desfechos. Refazendo as buscas com as estratégias apresentadas e adotando o mesmo período (até outubro de 2020), o número de referências retornadas não foi o mesmo relatado no dossiê de evidências do demandante. Reproduzindo a busca simples na base Medline (via Pubmed), foram recuperados 118 títulos e na Cochrane Library, retornaram 3 títulos.

Sendo assim, os pareceristas optaram por delimitar a população a adultos com glaucoma primário de ângulo aberto após falha com pelo menos um colírio e definir como desfechos a redução da PIO e eventos adversos pós-operatórios (tabela 4).

**Tabela 4.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) – Parecerista.

<b>População</b>	Adultos com glaucoma primário de ângulo aberto após falha com pelo menos um colírio
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	iStent
<b>Comparação</b>	Colírios
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Redução da pressão intraocular e eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico e estudos observacionais

**Pergunta:** iStent é mais seguro e eficaz que tratamento com colírios para adultos com glaucoma primário de ângulo aberto após falha de pelo menos um colírio?

Uma nova busca foi realizada na base Medline, em 01/04/2021, sem restrição de data e idioma. Foram encontrados 318 estudos, 12 foram selecionados para leitura do texto completo e um foi incluído. O estudo incluído foi um dos selecionados pelo demandante. O segundo estudo selecionado pelo demandante não foi considerado para compor as evidências por ser observacional, sem grupo comparador e por não ter incluído somente pacientes com GPAA.

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos e estudos observacionais que incluíram adultos com glaucoma primário de ângulo aberto leve ou moderado que implantaram iStent após falha de pelo menos um colírio em comparação ao uso de colírio. Foram excluídos os estudos que associaram cirurgia de extração de catarata e glaucoma ou que adotaram iStent como primeira linha de tratamento.

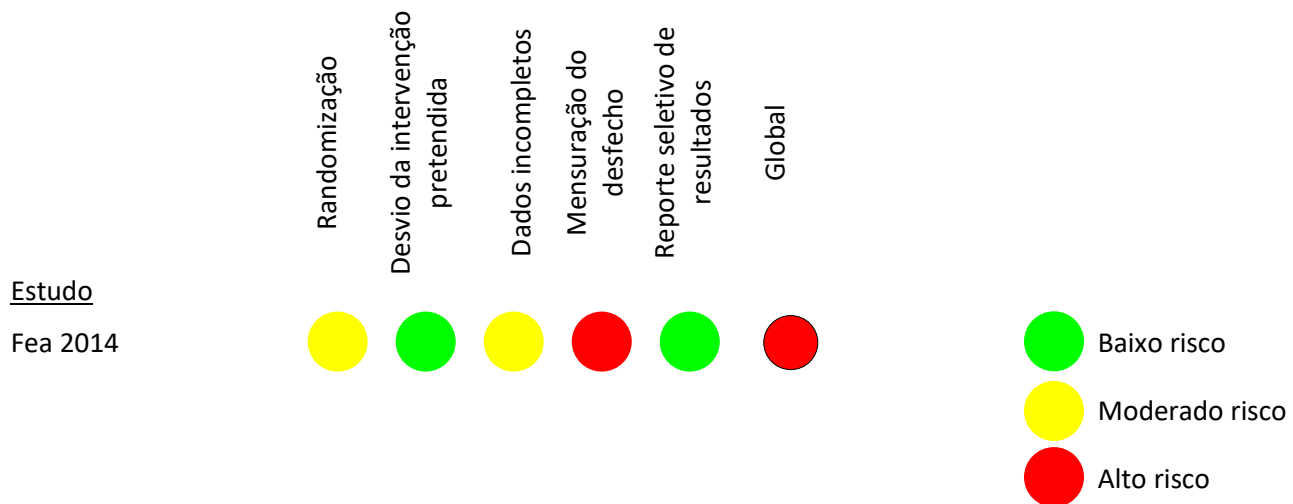
A estratégia de busca utilizada está descrita abaixo:

```
"istent"[All Fields] OR "istents"[All Fields] OR (("trabecular"[All Fields] OR "trabecularization"[All Fields] OR "trabecularized"[All Fields]) AND "micro-bypass"[All Fields]) OR (("microinvasion"[All Fields] OR "microinvasions"[All Fields] OR "microinvasive"[All Fields]) AND ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields] OR "glaucomas"[All Fields]) AND ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields])).
```

### 6.2.1 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade foi feita usando a ferramenta RoB 2.0. O risco de viés global do artigo incluído foi considerado alto para os desfechos redução da pressão intraocular e eventos adversos. Os autores não detalharam o processo de randomização, e principalmente se a sequência de alocação foi ocultada até que os participantes já estivessem atribuídos aos grupos de intervenção. Somente em alguns marcos de tempo de acompanhamento os dados foram reportados para todos os pacientes. Os analisadores dos desfechos não foram cegados (tabela 5).

**Tabela 5.** Risco de viés do estudo selecionado.



### 6.2.2 Descrição do estudo selecionado

#### **Fea, 2014** (18)

Um ensaio clínico randomizado multicêntrico que incluiu 192 participantes com glaucoma de ângulo aberto não controlado após o uso de um colírio. Após um período de *wash-out* de 4 semanas do medicamento utilizado regularmente pelo paciente, a pressão intraocular devia estar entre  $\geq 22$  e  $< 38$  mmHg para inclusão. Os desfechos de eficácia foram: redução da PIO  $\geq 20\%$ , porcentagem de pacientes que atingiram PIO  $\leq 18$  mmHg, PIO média a cada visita do estudo e redução média da PIO. Os desfechos de segurança foram relação escavação para disco, acuidade visual com a melhor correção óptica e incidência de eventos adversos. Entre os 192 participantes incluídos, 94 foram randomizados para implante de iStent e 98 para tratamento clínico com latanoprostá e timolol (análogos de prostaglandinas e prostamidas). Após 1 ano de acompanhamento, 94,7% (IC 95% 88-98,3) dos pacientes que implantaram iStent e 91,8% (IC 95% 84,5-96,4) dos que estavam em uso de colírio tiveram redução de PIO  $\geq 20\%$ . Somente no nível de redução de  $\geq 50\%$  na PIO houve uma diferença estatisticamente significativa, de 17,5% entre os grupos, a favor do iStent ( $p = 0,02$ ). No grupo iStent, 53,2% (IC 95% 42,6%-63,6%) dos pacientes alcançaram esse nível de redução da PIO e no grupo do tratamento clínico, 35,7% (IC 95% 26,3%-46%).

A redução média de PIO foi 8,1 (DP 2,6) mmHg no grupo iStent e 7,3 (DP 2,2) mmHg no grupo clínico em relação a triagem (tabela 6). Ao final dos 12 meses, quatro (4,3%) participantes do grupo iStent estavam usando colírios.

Os eventos adversos relatados após o implante de iStent foram descompensação com elevação da PIO (1%), dor e desconforto (1%) e obstrução (1%). No grupo clínico, aconteceram leve queimação no olho (1%) e alergia a medicamento (1%). Todos os eventos relatados foram não graves.

**Tabela 6.** Redução da pressão intraocular durante o estudo.

PIO	BASELINE	TRIAGEM	MÊS 12
<b><u>2 istent</u></b>			
PIO média (dp) (mmhg)	25,2 (1,4)	21,1 (1,7)	13 (2,3)
Redução de PIO média (dp) em relação à triagem (mmhg)			-8,1 (2,6)
<b><u>2 colírios</u></b>			
PIO média (dp) (mmhg)	24,8 (1,7)	20,7 (1,7)	13,2 (2,0)
Redução de pio média (dp) em relação à triagem (mmhg)			- 7,3 (2,2)

Nota: PIO = Pressão intraocular; DP = desvio padrão. Fonte: Fea, 2014

Fonte: Fea, 2014

### 6.2.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Pacientes com GPAA leve a moderado podem experimentar redução da PIO com raros eventos adversos usando iStent e ter o benefício de permanecer com a PIO constantemente reduzida por um período igual ou maior a 12 meses sem o uso de colírios.

### 6.2.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Apesar de ser um procedimento minimamente invasivo, existe o risco de complicações após o procedimento. Uma parcela dos pacientes volta a usar colírio a partir de um ano do procedimento.

### 6.2.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

O benefício desejável, “redução da evolução do glaucoma”, é semelhante entre o *iStent* e o uso de colírios. Não há evidência que suporte uma pior evolução do tratamento clínico devido a uma menor aderência aos colírios. Outro benefício desejável, não necessitar do uso contínuo de colírios ou reduzir a quantidade necessária para redução da PIO deve ser contrabalanceada aos riscos inerentes ao procedimento do *iStent*.

## 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>3</sup> e está representada no quadro 4, a seguir.

**Autor(es):** Fea 2014

<sup>3</sup> Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

**Pergunta:** iStent comparado a tratamento clínico para glaucoma de ângulo aberto leve e moderado, na redução da PIO.

**Quadro 4.** Resultados da avaliação da qualidade da evidência (GRADE).

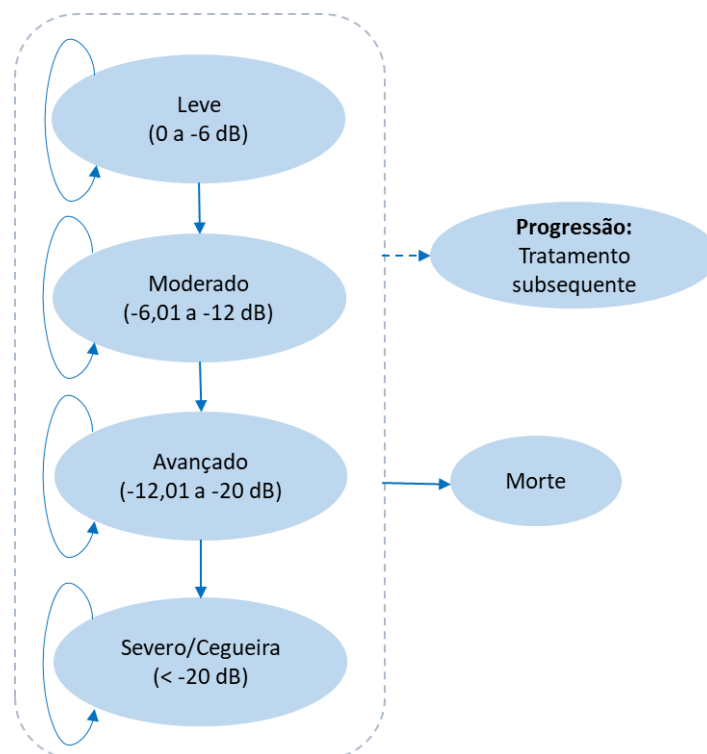
Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	iStent	Tratamento clínico		
Redução da PIO maior ou igual a 20%										
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	89/94 (94.7%)	90/98 (91.8%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Redução da PIO maior ou igual a 50%										
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	50/94 (53.2%)	35/98 (35.7%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante conduziu uma análise de custo-efetividade comparando o tratamento com colírios e iStent para pacientes adultos com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.

O modelo adotado foi o de Markov, com ciclos mensais, que reproduziram a progressão do glaucoma em um olho até a morte (figura 2). A estrutura do modelo e as premissas de probabilidades de transição foram baseadas em um modelo canadense desenvolvido por Patel et al., 2019 (19). Os estados de saúde são glaucoma leve, moderado, avançado, grave/cegueira de acordo com a escala de Hodapp-Parrish. O demandante também cita que as probabilidades de transição se basearam na taxa natural de mudança do campo visual de pacientes não tratados com glaucoma, proveniente do estudo *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) (20) e da redução da PIO proporcionada pelo tratamento, do ECR conduzido por Fea et al., 2014 (18).



**Figura 2.** Modelo elaborado pelo demandante.

Fonte: Documento enviado pelo demandante



Os pacientes entravam no modelo com GPAA leve e podiam permanecer no mesmo estado ou ter redução do campo visual, tendo piora no estado de saúde e aumento no grau do glaucoma. Os pacientes seguiam até a 5ª linha de tratamento (tabelas 7 e 8).

**Tabela 7.** Sequência de tratamento baseada no PCDT.

Comparação	1º Tratamento	2º Tratamento	3º Tratamento	4º Tratamento	5º Tratamento	6º Tratamento
<b>Estratégia 1</b>	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	Trabeculectomia	1ª linha	1ª + 2ª linha
<b>Estratégia 2</b>	1ª linha	Istent® Inject	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª Linha	Trabeculectomia

Fonte: Documento enviado pelo demandante

**Tabela 8.** Sequência de tratamento: cenário de mundo real.

Comparação	1º Tratamento	2º Tratamento	3º Tratamento	4º Tratamento	5º Tratamento	6º Tratamento
<b>Estratégia 1</b>	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	Trabeculectomia	1ª linha	1ª + 2ª linha
	2ª linha	2ª + 3ª linha	2ª + 2ª + 3ª linha		2ª linha	2ª + 3ª linha
	3ª linha	2ª + 3ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha		3ª linha	2ª + 3ª linha
<b>Estratégia 2</b>	1ª linha	Istent® Inject	1ª linha	1ª + 2ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	Trabeculectomia
	2ª linha		2ª linha	2ª + 3ª linha	2ª + 2ª + 3ª linha	
	3ª linha		3ª linha	2ª + 3ª linha	1ª + 2ª + 3ª linha	

Fonte: Documento enviado pelo demandante

Para a mortalidade, foram considerados os dados da tábua de mortalidade do ano de 2018 publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Para pacientes em tratamento com *iStent* considerou-se que a redução da PIO permanece constante após um ano de tratamento. Tal premissa baseia-se nos achados do estudo Lindstrom et al., 2020 (21), que demonstrou que o uso do *iStent* apresentou uma redução da PIO estável ao longo dos quatro anos de acompanhamento. Para pacientes tratados com medicamentos, também foi considerado que a redução da PIO após um ano de tratamento permanece constante.

Para o braço tratado com medicamento tópico, o demandante considerou que a redução da PIO apresentada no ECR pode não refletir a realidade, uma vez que este tipo de estudo adota protocolos rigorosos de tratamento e justifica essa premissa com o estudo de Ribeiro et al., 2016 (22). Um estudo transversal para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso em 237 pacientes brasileiros diagnosticados com glaucoma, que documentou adesão de 54%. Assumiu-se a premissa que a redução da PIO é proporcional à adesão ao tratamento. Por exemplo, considerando uma redução da PIO hipotética de 10 mmHg e uma adesão ao tratamento de 54%, espera-se uma redução real da PIO de 5,4 mmHg. Dada a fragilidade desta premissa, em uma análise de sensibilidade, considerou-se a adesão ao tratamento igual a 100%.

As premissas de redução da PIO para o *iStent* para períodos superiores a um ano e ajuste da redução da PIO de acordo com a adesão ao tratamento medicamentoso são aplicadas considerando a redução da PIO ajustada ao valor basal do estudo EMGT pela Equação 2 e não aos dados brutos do estudo Fea et al., 2014 (18). A redução de PIO com a trabeculectomia foi verificada no estudo de Lichter et al., 2001 (23).

Foram considerados os custos de tratamento, acompanhamento e eventos adversos (tabelas 9 a 11).

**Tabela 9.** Custo de tratamento medicamentoso.

Tratamento medicamentoso	Custo mensal	Procedimento SIGTAP
<b>1ª linha</b>	R\$12,44	03.03.05.006-3
<b>2ª linha</b>	R\$52,92	03.03.05.007-1
<b>3ª linha</b>	R\$85,33	03.03.05.008-0
<b>1ª + 2ª linha</b>	R\$65,36	03.03.05.015-2
<b>1ª + 3ª linha</b>	R\$97,77	03.03.05.017-9
<b>2ª + 3ª linha</b>	R\$138,25	03.03.05.019-5
<b>1ª + 2ª + 3ª Linha</b>	R\$150,69	03.03.05.021-7

Fonte: Documento enviado pelo demandante.

**Tabela 10.** Custo de acompanhamento.

Procedimento	Custo unitário
03.03.05.001-2 - ACOMPANHAMENTO E AVALIACAO DE GLAUCOMA POR FUNDOSCOPIA E TONOMETRIA	R\$17,74
03.01.01.010-2 - CONSULTA PARA DIAGNÓSTICO/REAVLIAÇÃO DE GLAUCOMA (TONOMETRIA, FUNDOSCOPIA E CAMPIMETRIA)	R\$57,74

Fonte: Documento enviado pelo demandante.

**Tabela 11.** Custo de complicações.

Procedimento	Custo de manejo
Blebite	R\$36,74
Derrame ocular	R\$324,52
Endoftalmite	R\$2.039,88
Hifema	R\$37,57
Hipotonia	R\$857,89
Obstrução do stent	R\$707,70
Vazamento da bolha filtrante	R\$210,01
Visão embaçada ou distúrbio visual	R\$26,74
Desconforto	R\$26,74
Inflamação intraocular	R\$13,37
Descolamento vítreo	R\$92,64

Fonte: Documento enviado pelo demandante.

No cenário base, foi obtida a razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 12.595,26 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY) e no cenário alternativo, R\$ 9.139,78/QALY (tabelas 12 e 13).

**Tabela 12.** Resultados de custo-utilidade: cenário base - PCDT

<b>Desfecho</b>	<b>Istent Inject®</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$14.491,64</b>	<b>R\$8.564,02</b>	<b>R\$5.927,62</b>
<b>Istent Inject®</b>	R\$11.466,49	R\$0,00	R\$11.466,49
<b>Trabeculectomia</b>	R\$84,46	R\$606,51	-R\$522,05
<b>Medicamentos</b>	R\$1.096,59	R\$6.032,15	-R\$4.935,56
<b>Acompanhamento</b>	R\$1.819,19	R\$1.807,29	R\$11,91
<b>Complicações</b>	R\$24,91	R\$118,07	-R\$93,17
<b>QALY</b>	<b>10,09</b>	<b>9,62</b>	<b>0,47</b>
<b>RCEI (por QALY ganho)</b>			<b>R\$12.595,26</b>

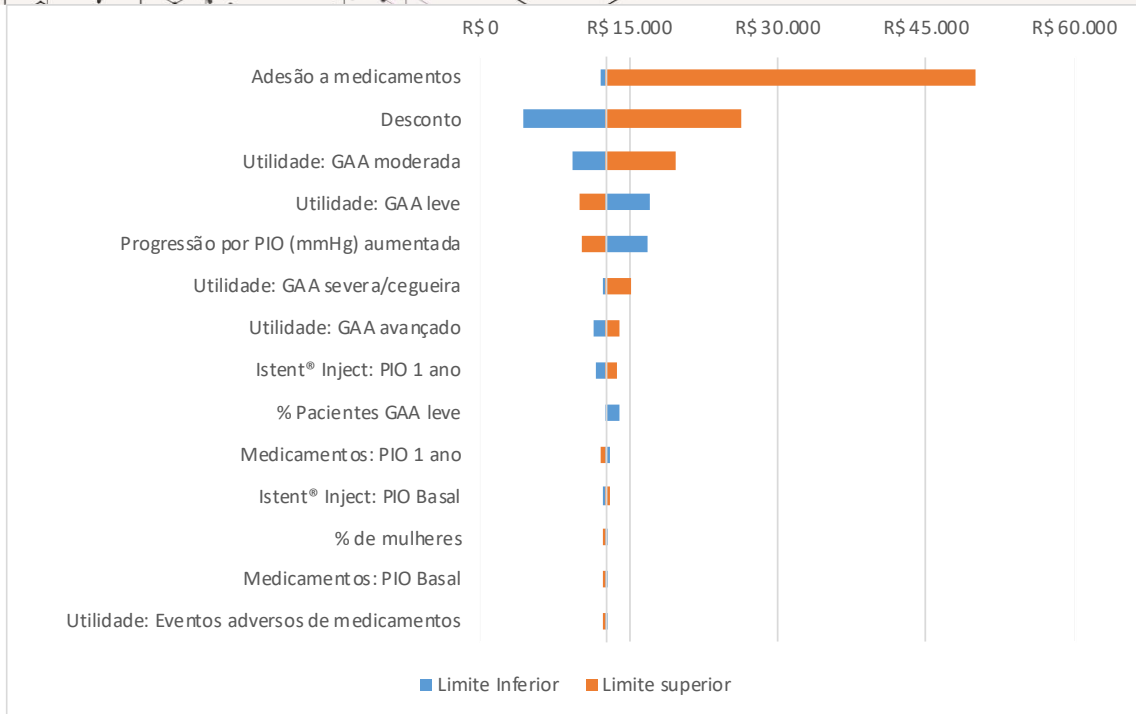
Fonte: Documento enviado pelo demandante

**Tabela 13.** Resultados de custo-utilidade: cenário de mundo real.

<b>Desfecho</b>	<b>Istent Inject®</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$15.770,49</b>	<b>R\$11.520,39</b>	<b>R\$4.250,09</b>
<b>Istent Inject®</b>	R\$11.466,49	R\$0,00	R\$11.466,49
<b>Trabeculectomia</b>	R\$84,46	R\$606,51	-R\$522,05
<b>Medicamentos</b>	R\$2.375,37	R\$8.991,27	-R\$6.615,90
<b>Acompanhamento</b>	R\$1.819,19	R\$1.807,29	R\$11,91
<b>Complicações</b>	R\$24,98	R\$115,32	-R\$90,34
<b>QALY</b>	<b>10,09</b>	<b>9,63</b>	<b>0,47</b>
<b>RCEI (por QALY ganho)</b>			<b>R\$9.139,78</b>

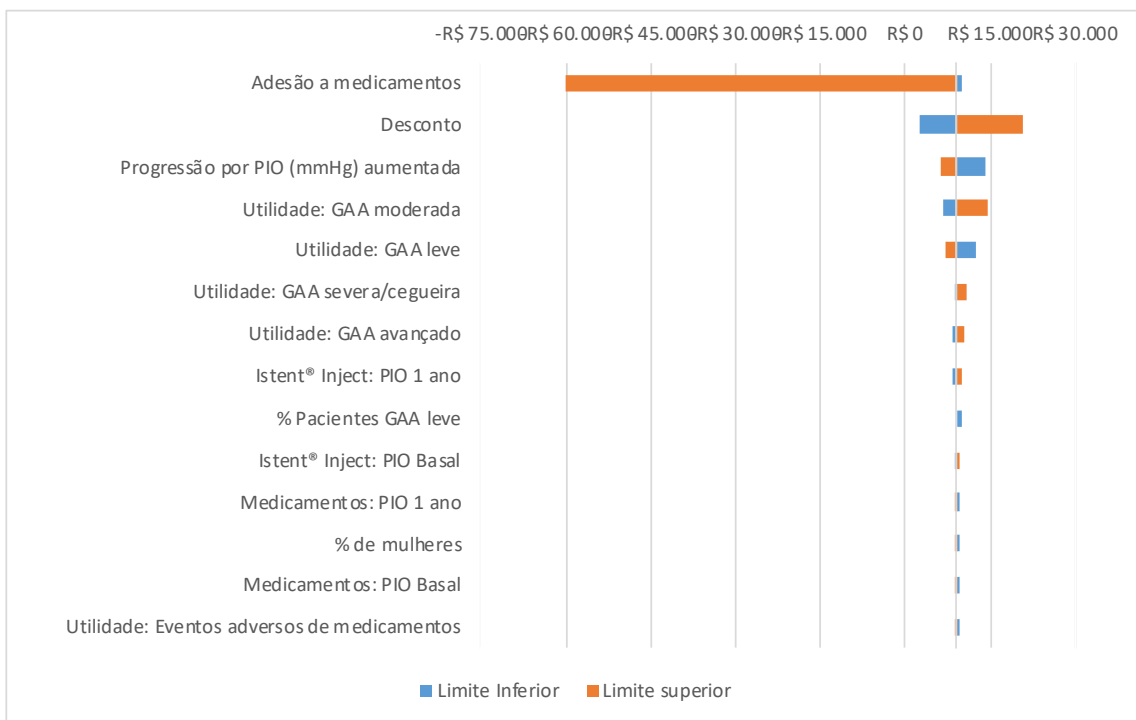
Fonte: documento enviado pelo demandante

O demandante realizou análises de sensibilidade probabilísticas uni e multivariadas, porém não mencionou a variação aplicada nos parâmetros elegidos para a análise (figuras 3 a 6).



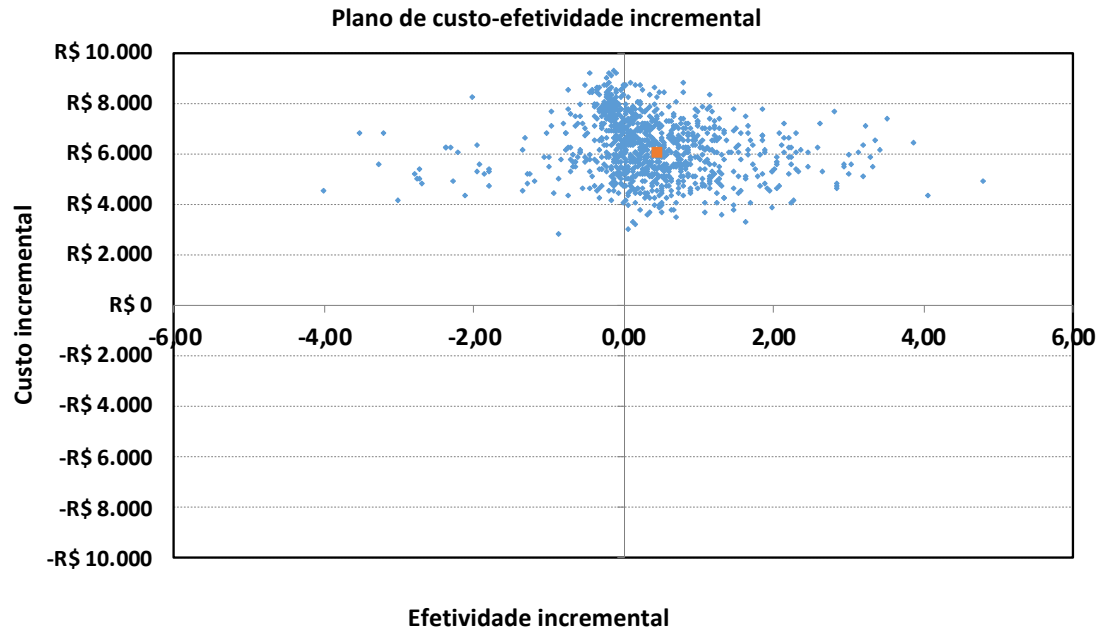
**Figura 3.** Análise de sensibilidade univariada - caso base.

Fonte: Documento enviado pelo demandante



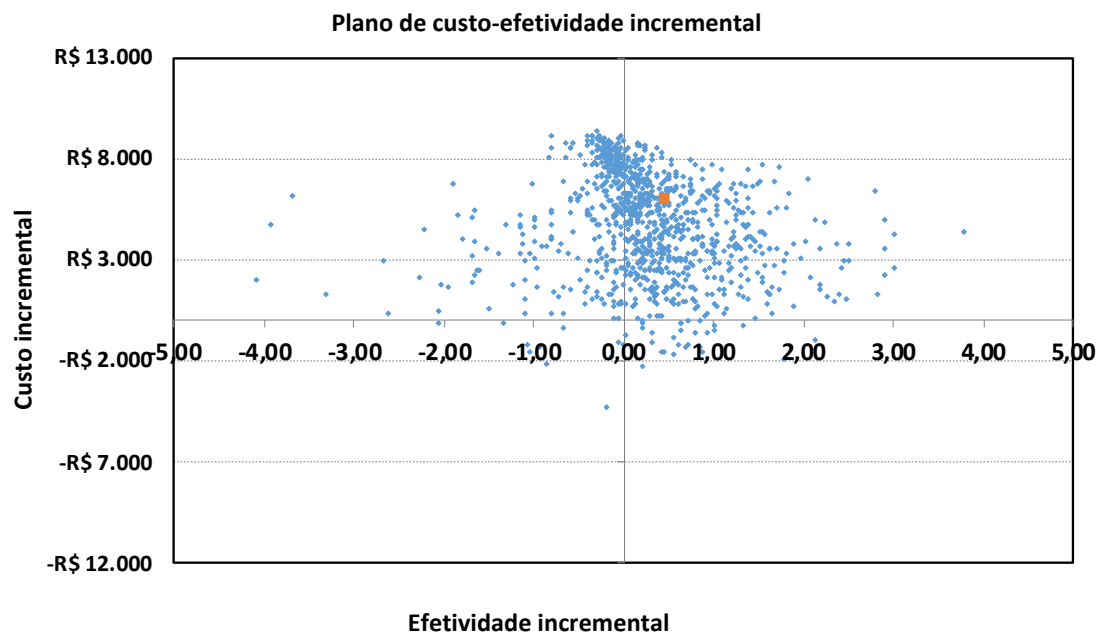
**Figura 4.** Análise de sensibilidade univariada - cenário de mundo real.

Fonte: Documento enviado pelo demandante



**Figura 5.** Análise de sensibilidade probabilística - caso base.

Fonte: documento enviado pelo demandante



**Figura 6.** Análise de sensibilidade probabilística - cenário de mundo real.

Fonte: documento enviado pelo demandante

### 7.1.1 Análise crítica do estudo de custo-efetividade

O Quadro 4 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação dos pareceristas, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

O racional para a condução da análise de custo-efetividade pelo demandante é de que a adesão ao tratamento com colírios é baixa e que esse é um fator relevante para a redução da efetividade do tratamento e, conseqüentemente, aumento da PIO com perda do campo visual mais acelerada. O estudo citado pelo demandante sobre a avaliação da adesão ao tratamento com colírios em pacientes brasileiros usou a ferramenta *Morisky Medication Adhesion Score-MMAS-8*, que consiste em perguntas sobre o esquecimento esporádico de doses (22). A avaliação da associação entre a perda esporádica de doses e a redução do campo visual carece de dados comprobatórios. O parecerista externo identificou uma evidência que demonstrou uma redução de baixo impacto clínico na correlação entre a baixa adesão e a perda de decibéis (dB). Ao longo de oito anos, os pacientes não aderentes à terapia tiveram redução média de apenas 0,62 decibéis (dB) (IC 95% 0,17-1,06;  $p = 0,007$ ) (24), o que foi considerado também pelo parecerista externo que a adesão dos pacientes varia entre níveis de maior ou menor adesão durante os anos de tratamento (25). Assim, ao desconsiderar a potencial redução de eficácia dos colírios causada pela baixa adesão, o parecerista externo ponderou ser semelhante a eficácia na redução de PIO entre o iStent e os colírios. Como o custo de implementação da intervenção proposta é maior do que o custo atual de tratamento com as alternativas já incorporadas, uma análise econômica não seria aplicável.

**Quadro 5.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	<i>iStent® Inject</i> x tratamento clínico	Adequado
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes com GPAA leve a moderado que necessitam de redução da PIO ou que se beneficiariam da diminuição no número de medicamentos utilizados para glaucoma e que falharam ao uso de pelo menos um medicamento tópico.	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Unidades naturais e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime</i>	Adequado
<b>Taxa de desconto</b>	5%	Adequado
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado
<b>Medidas da efetividade</b>	Redução da pressão intraocular Mudança no campo visual Tempo até o tratamento subsequente	Adequado

<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento e acompanhamento do paciente, como os custos de dispositivo, exames, medicamentos e procedimentos.	Adequado
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Markov	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>A presença do glaucoma não altera o risco de morte.</p> <p>Para pacientes em tratamento com <i>iStent</i> considerou-se que a redução da PIO permanece constante após um ano de tratamento</p> <p>Para pacientes tratados com medicamentos, também foi considerado que a redução da PIO após um ano de tratamento permanece constante</p> <p>A redução da PIO é proporcional a adesão ao tratamento</p>	<p>Adequado para risco de morte.</p> <p>Inadequado supor uma queda proporcional da adesão em relação à eficácia. Baixa adesão não significa necessariamente abandono de tratamento, mas sim, geralmente, o esquecimento de alguma dose em determinado período, e o efeito dessa reduzida dose tem consequências mal estabelecidas no longo prazo.</p>
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade probabilística	Adequado

## 7.2 Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) elaborada pelo demandante estimou os custos com a incorporação do *iStent® inject Trabecular Micro-Bypass* como opção de tratamento para pacientes com GPAA, leve ou moderado, em pacientes que necessitam de redução da PIO, ou que se beneficiariam da diminuição do número de medicamentos, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Foram incluídos no cálculo da população elegível, os pacientes em tratamento de 2ª linha. De acordo com a consulta do demandante ao DATASUS, essa população correspondeu a 20.727 pacientes entre abril de 2019 e março de 2020. A este total foi aplicado o percentual de 71,8%, que correspondeu a parcela de pacientes com GPAA leve e moderado, resultando em 14.882 pacientes elegíveis no primeiro ano da análise (tabela 14).

**Tabela 14.** População elegível.

População	2018	Referência
2º tratamento nos últimos 12 meses	20.727	DATASUS (Abril/19 a Março/20)
% com GPAA leve ou moderada	71,80%	Paletta <i>et al.</i> , 2014
	14.882	Calculado
<b>Pacientes elegíveis aos <i>iStent® trabecular micro-bypass</i></b>	<b>14.882</b>	

Fonte: documento enviado pelo demandante.

O demandante relata que foi considerado apenas o custo adicional da utilização de *iStent® trabecular micro-bypass* em comparação ao uso de colírios, considerando o custo do modelo de custo-efetividade, no qual considera o tratamento inicial, acompanhamento, eventos adversos e procedimentos realizados após a progressão (tabela 15).

**Tabela 15.** Custo de tratamento por ano e por cenário.

Cenário PCDT					
Custo anual	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Colírios	R\$658,42	R\$565,80	R\$573,63	R\$585,26	R\$586,33
Istent Inject®	R\$11.636,73	R\$143,88	R\$135,94	R\$130,52	R\$127,55
Cenário Mundo Real					
Custo anual	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Colírios	R\$1.124,50	R\$944,52	R\$901,44	R\$859,16	R\$811,30
Istent Inject®	R\$11.636,74	R\$144,53	R\$141,19	R\$146,30	R\$157,71

Fonte: documento enviado pelo demandante.

O cenário referência considerou o tratamento clínico para 100% dos pacientes, e o cenário alternativo adotou a incorporação do *iStent*, com a participação de mercado variando de 5 a 15% do primeiro ao quinto ano (tabela 16).

**Tabela 16.** Participação de mercado.

Cenários	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário referência					
Colírios	100%	100%	100%	100%	100%
<i>iStent® trabecular micro-bypass</i>	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário projetado					
Colírios	95%	92%	90%	88%	85%
<i>iStent® trabecular micro-bypass</i>	5%	8%	10%	12%	15%

Fonte: documento enviado pelo demandante.

No início da análise, o demandante explica que a população consiste em pacientes com GPAA, leve ou moderado, que necessitam de redução da PIO, ou que se beneficiariam da diminuição do número de medicamentos, e no cálculo só cita os que iniciaram tratamento de segunda linha.



## 7.2.1 Análise crítica da AIO

Considerando que o implante de *iStent* é uma técnica de difícil implementação nos serviços de saúde devido à necessidade de treinamento, acredita-se que não seriam realizados um número superior aos 700 procedimentos por ano estimados pelo demandante, número que se aproxima da estimativa anual de procedimentos cirúrgicos pelo DATASUS.

Sendo assim, optou-se por manter a AIO elaborada pelo demandante, que estimou um impacto orçamentário incremental de R\$ 78.417.260 em 5 anos com o uso de *iStent* (tabelas 17 e 18).

**Tabela 17.** Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base.

Ano	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
2021	R\$ 9.861.635	R\$ 18.083.099	R\$ 8.221.464
2022	R\$ 18.396.346	R\$ 31.315.277	R\$ 12.918.931
2023	R\$ 27.097.659	R\$ 42.901.251	R\$ 15.803.592
2024	R\$ 36.020.957	R\$ 54.591.671	R\$ 18.570.714
2025	R\$ 45.006.807	R\$ 67.909.367	R\$ 22.902.560
<b>Total</b>	<b>R\$ 136.383.405</b>	<b>R\$ 214.800.666</b>	<b>R\$ 78.417.260</b>

Fonte: documento enviado pelo demandante.

**Tabela 18.** Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo.

Ano	Cenário atual	Cenário projetado	Incremental
2021	R\$ 16.842.439	R\$ 24.714.866	R\$ 7.872.427
2022	R\$ 31.092.235	R\$ 43.166.155	R\$ 12.073.920
2023	R\$ 44.779.113	R\$ 59.178.914	R\$ 14.399.801
2024	R\$ 57.907.114	R\$ 74.470.194	R\$ 16.563.079
2025	R\$ 70.385.345	R\$ 90.579.361	R\$ 20.194.016
<b>Total</b>	<b>R\$ 221.006.246</b>	<b>R\$ 292.109.489</b>	<b>R\$ 71.103.243</b>

Fonte: documento enviado pelo demandante.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do tofacitinibe por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>4</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>5</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>6</sup>.

O NICE considera que existem evidências em quantidade suficiente para comprovar a segurança e eficácia do dispositivo e recomenda que o implante seja realizado apenas por médicos treinados.

O CADTH fez considerações sobre cirurgias microinvasivas para glaucoma e relatou que existe variabilidade de adoção dessas tecnologias no território canadense. Alguns cirurgiões e serviços de saúde não consideram que existe evidência suficiente para adotá-las e que os custos associados são altos.

Não foi identificada avaliação da tecnologia em saúde na agência escocesa SMC.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Realizou-se o monitoramento do horizonte tecnológico com o objetivo de localizar novos dispositivos de implante de drenagem potenciais para o tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto leve a moderado. Para tal, foram realizadas buscas nos bancos de dados de ensaios clínicos e patentes *Clinical Trials*, *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*. Foram utilizados os descritores “*Microinvasive Glaucoma Surgery*”, “*Primary Open Angle Glaucoma*”, “*Primary Open Angle Glaucom e Treatment*”, “*Primary Open Angle Glaucom e Implant*” e “*Glaucoma e Stent*”.

Para a composição dos resultados encontrados foram desconsiderados os depósitos e patentes concedidas já identificados como parte das tecnologias abordadas anteriormente nesse documento e que são utilizadas, sendo consideradas apenas tecnologias ainda não evidenciadas.

Como resultados foram encontrados dois depósitos patentários relacionados a implantes oftalmológicos para o tratamento de glaucoma. A partir dos resultados encontrados no banco de dados do *Cortellis* e *Clinical Trials*, foram realizadas pesquisas nos sites dos bancos de dados de patentes gerenciados pelo escritório de patentes europeu - EPO (*Espacenet*) e pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI (*Patentscope*). No quadro 6 são apresentados os resultados considerados.

---

<sup>4</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

<sup>5</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

<sup>6</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

**Quadro 6.** Informações das patentes de implantes de drenagem oftalmológica.

Documentos de Patente	Título	Titular	Data do Depósito
WO2020050968	Ocular device for Treating glaucoma and related minimally invasive glaucoma surgery method	Univ Hospitals Health System Inc	19/08/2019
RU02576818	Method for surgical Treatment of early primary open angle glaucoma	Federalnoe G Bjudzhetnoe Uchrezhdenie Mntk Mikrokhirurgija Glaza Im Akademika S N Fedorova Min Zdrav	27/04/2015

**Fonte:** *Clinical Trials, Cortellis, Espacenet e Patentscope, 2021.*

O documento de patente WO2020050968 trata-se de um depósito patentário internacional que também possui pedido em âmbito nacional, contudo informa-se que devido a sua recente inclusão não é possível a obtenção de sua identificação nacional. O referido pedido apresenta um dispositivo ocular implantável e seu respectivo procedimento cirúrgico minimamente invasivo para o seu implante. O dispositivo é constituído por uma base tubular e recursos com pontas configuráveis fixadas à base que penetram por meio da rede trabecular para o fornecimento de canais abertos para drenagem do humor aquoso.

O depósito patentário RU02576818 é um pedido sem depósito nacional e que se trata de um implante de drenagem destinado ao tratamento cirúrgico de glaucoma primário de ângulo aberto, confeccionado em material acrílico hidrofílico na forma de segmento de anel, com arco de 180 graus, com superfície interna e externa com ranhuras semicirculares de modo a proporcionar efeito hipotensivo.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *iStent* possui moderada qualidade de evidência para redução da PIO, desfecho substituto para perda da visão em pacientes com GPAA. A magnitude de efeito de redução da PIO é semelhante ao obtido com colírios. O uso de *iStent* associa-se com o benefício da redução da necessidade do uso de colírios ou redução da quantidade de colírios necessários para a redução da PIO. No entanto, o dispositivo necessita de especialistas treinados para sua implementação.

O impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em cerca de 78 milhões de reais. Não foi elaborado novo modelo de custo-efetividade pois a efetividade do *iStent versus* colírios foi considerada semelhante e o custo superior.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 99ª reunião ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação, no SUS, do implante de drenagem oftalmológico para o tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto que falharam ao uso de pelo menos um colírio.

Justificou-se esta recomendação com base no alto impacto orçamentário calculado e na fragilidade da evidência científica, que não suportou piora na evolução do tratamento clínico devido a uma menor aderência aos colírios, sugerindo semelhança de efeitos desejáveis entre o implante e os colírios. Além disso, foi observado maior risco de complicações e mínimo benefício clínico no uso do implante, se comparado ao uso de colírios.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## 12. REFERÊNCIAS

1. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WLM. Primary Open-Angle Glaucoma. *N Engl J Med*. 12 de março de 2009;360(11):1113–24.
2. Junoy Montolio FG, Müskens RPHM, Jansonius NM. Influence of glaucoma surgery on visual function: a clinical cohort study and meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. março de 2019;97(2):193–9.
3. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. janeiro de 2016;100(1):86–93.
4. Hong CJ, Trope GE. Glaucoma. *CMAJ Can Med Assoc J*. 8 de setembro de 2015;187(12):E398–9.
5. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. novembro de 2007;48(11):4974–9.
6. Loureiro FLB, Félix KA da C, Loureiro FLB, Félix KA da C. Clinical and epidemiological profile of patients with glaucoma attended at a clinic in the interior of the Amazon. *Rev Bras Oftalmol*. janeiro de 2020;79(1):12–20.
7. Ministério de Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas glaucoma [Internet]. 2018 [citado 13 de maio de 2021]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_PCDT\\_Glaucoma.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_Glaucoma.pdf)
8. Sihota R, Angmo D, Ramaswamy D, Dada T. Simplifying “target” intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. abril de 2018;66(4):495–505.
9. Artes PH, Chauhan BC, Keltner JL, Cello KE, Johnson CA, Anderson DR, et al. Longitudinal and cross-sectional analyses of visual field progression in participants of the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. dezembro de 2010;128(12):1528–32.
10. Öhnell H, Heijl A, Brenner L, Anderson H, Bengtsson B. Structural and Functional Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. junho de 2016;123(6):1173–80.
11. Anderson DR, Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. abril de 2003;14(2):86–90.
12. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R, CIGTS Study Group. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. setembro de 2011;118(9):1766–73.
13. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. outubro de 2000;130(4):429–40.
14. Sihota R, Rao A, Srinivasan G, Gupta V, Sharma A, Dada T, et al. Long-term scanning laser ophthalmoscopy and perimetry in different severities of primary open and chronic angle closure glaucoma eyes. *Indian J Ophthalmol*. outubro de 2017;65(10):963–8.
15. Klamann MKJ, Gonnermann J, Pahlitzsch M, Maier A-KB, Jousseaume AM, Torun N, et al. iStent inject in phakic open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. junho de 2015;253(6):941–7.

16. Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 28 de março de 2019 [citado 13 de maio de 2021];2019(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437719/>
17. Vold SD, Voskanyan L, Tetz M, Auffarth G, Masood I, Au L, et al. Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma Randomized to 2 Trabecular Bypass Stents or Prostaglandin: Outcomes Through 36 Months. *Ophthalmol Ther*. dezembro de 2016;5(2):161–72.
18. Fea AM, Belda JI, Rekas M, Jünemann A, Chang L, Pablo L, et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject (®) versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:875–82.
19. Patel V, Ahmed I, Podbielski D, Falvey H, Murray J, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of standalone trabecular micro-bypass stents in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma in Canada. *J Med Econ*. abril de 2019;22(4):390–401.
20. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. novembro de 1999;106(11):2144–53.
21. Lindstrom R, Sarkisian SR, Lewis R, Hovanesian J, Voskanyan L. Four-Year Outcomes of Two Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents in Patients with Open-Angle Glaucoma on One Medication. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2020;14:71–80.
22. Adherence assessment of eye drops in patients with glaucoma using 8 item Morisky Score: a cross sectional study [Internet]. [citado 13 de maio de 2021]. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802016000600432&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802016000600432&script=sci_arttext&tlng=en)
23. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. novembro de 2001;108(11):1943–53.
24. Newman-Casey PA, Niziol LM, Gillespie BW, Janz NK, Lichter PR, Musch DC. The Association between Medication Adherence and Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 1º de abril de 2020;127(4):477–83.
25. Patterns of Glaucoma Medication Adherence over Four Years of Follow-Up - PubMed [Internet]. [citado 13 de maio de 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319441/>
26. PRODUÇÃO AMBULATORIAL DO SUS [Internet]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>
27. PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS [Internet]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>

## 13. ANEXOS

**Yasmeen, 2020 is a High quality review**

**1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?**

Yes  
Yes  
Yes  
Yes  
Yes  
Yes

---

**2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?**

YesYesYesYes

---

**3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?**

Yes  
Yes

---

**4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?**

Yes

Yes

Yes

---

**5. Did the review authors perform study selection in duplicate?**

Yes

Yes

---

**6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?**

Yes

Yes

---

**7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?**

No

---

**8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?**

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

---

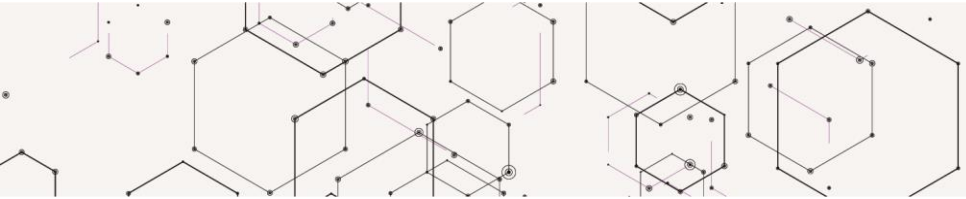
**9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?**

**RCT**

Yes

---





NRSI

0

Yes  
Yes

---

**10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?**

Yes  
Yes

---

**11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?**

RCT

Yes

---

NRSI

Yes  
Yes  
Yes

---

**12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?**

Yes  
Yes

---

**13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?** Yes  
Yes

---

**14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?** Yes  
Yes

---

**15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?** Yes  
Yes

---

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?** Yes  
Yes

