

Relatório de **recomendação**

Nº 575

M E D I C A M E N T O

Novembro / 2020

Implante biodegradável de dexametasona no tratamento do Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF

Brasília - DF

2020

2020 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

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise crítica

Priscila Magalhães Loze

Stéfani Sousa Borges

Monitoramento do Horizonte Temporal

Thais Conceição Borges

Revisão

Gustavo Luis Meffe Andreoli



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 população¹.

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.

| Tipo de Estudo | Descrição |
|---|--|
| 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 |
| 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 e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

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



FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Olho saudável versus olho com alterações oculares em função de retinopatia diabética. | 14 |
| Figura 2. Diagrama de Tornado. | 35 |
| Figura 3. Plano de custo-efetividade incremental..... | 34 |
| Figura 4. Figura 4: Cenário base proposto para análise de impacto orçamentário, na contribuição do demandante em consulta pública. | 48 |
| Figura 5. Cenário por protocolo proposto para análise de impacto orçamentário, na contribuição do demandante em consulta pública. | 50 |
| Figura 6. Fluxograma do processo de seleção dos estudos. | 67 |
| Figura 7. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste parecer. | 71 |
| Figura 8. Fluxograma de elaboração da qualidade da evidência | 85 |
| Figura 9. Fluxograma de elaboração da qualidade da evidência. Ministério da Saúde, 2014 | 86 |

QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Classificações clínicas da retinopatia diabética..... | 13 |
| Quadro 2. Classificação do edema macular diabético. | 17 |
| Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. | 21 |
| Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a dexametasona (Ozurdex® – Allergan). | 22 |
| Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante..... | 25 |
| Quadro 6. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante..... | 33 |
| Quadro 7. Custos considerados para cálculo do impacto orçamentário. | 39 |
| Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadores de edema macular diabético, em que tratamento com anti-VEGF falhou..... | 41 |
| Quadro 9. Contribuição sobre evidência clínica do demandante e avaliação da SE da Conitec..... | 45 |
| Quadro 10. Considerações do demandante sobre os questionamentos da SE da Conitec, no relatório preliminar. | 46 |
| Quadro 11. Novo preço proposto para incorporação do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®), apresentado pelo demandante. | 47 |
| Quadro 12. Referências de documentos anexados na consulta pública - formulário técnico-científico | 52 |
| Quadro 13. Referências de documentos anexados na consulta pública - formulário de experiência ou opinião..... | 57 |
| Quadro 14. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados | 66 |
| Quadro 15. Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e meta-análise incluídos neste parecer. | 70 |
| Quadro 16. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos neste parecer..... | 72 |
| Quadro 17. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – meta-análise e estudo MEAD..... | 77 |



TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante..... | 23 |
| Tabela 2. Classificação da qualidade da evidência..... | 24 |
| Tabela 3. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec..... | 25 |
| Tabela 4. Qualidade das evidências (GRADE)..... | 32 |
| Tabela 5. Resultado da análise de custo-efetividade e razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante..... | 34 |
| Tabela 6. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada que apresentaram variação da razão de custo-efetividade incremental maior que 1%. | 35 |
| Tabela 7. Parâmetros variados para a ASP..... | 36 |
| Tabela 8. Estimativa epidemiológica da população elegível, apresentada pelo demandante. | 37 |
| Tabela 9. Estimativa por demanda aferida da população elegível ao tratamento, apresentada pelo demandante. | 38 |
| Tabela 10. Características demográficas dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião | 47 |
| Tabela 11. Impacto orçamentário nos diferentes cenários, apresentados pelo demandante, para incorporação do implante biodegradável de dexametasona. | 50 |
| Tabela 12. Economia esperada com a incorporação do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®)..... | 51 |
| Tabela 13. Número de injeções, consultas e OCT por ano e por medicamento..... | 52 |
| Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião. | 54 |
| Tabela 15. Características dos estudos incluídos na avaliação da evidência científica..... | 68 |
| Tabela 16. Estratégias de busca apresentadas pelo demandante. | 73 |
| Tabela 17. Impacto orçamentário incremental no cenário base, de acordo com o demandante..... | 87 |
| Tabela 18. Impacto orçamentário incremental para a estimativa epidemiológica no cenário por protocolo, de acordo com o demandante..... | 87 |
| Tabela 19. Impacto orçamentário incremental para a estimativa por demanda aferida no cenário por protocolo, de acordo com o demandante..... | 87 |



Sumário

| | | |
|----------|--|----|
| 1. | APRESENTAÇÃO | 9 |
| 2. | CONFLITOS DE INTERESSE..... | 9 |
| 3. | RESUMO EXECUTIVO | 10 |
| 4. | CONTEXTO | 13 |
| 4.1. | Aspectos clínicos e epidemiológicos | 13 |
| 4.1.1. | Patogênese da doença | 15 |
| 4.2. | Diagnóstico | 15 |
| 4.3. | Classificação da doença | 16 |
| 4.4. | Tratamento recomendado | 17 |
| 4.5. | Tratamento não medicamentoso..... | 18 |
| 4.6. | Tratamento medicamentoso..... | 19 |
| 5. | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA..... | 21 |
| 6. | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 23 |
| 6.1. | Evidências apresentadas pelo demandante..... | 23 |
| 6.2. | Avaliação crítica das evidências | 24 |
| 6.3. | Evidência clínica..... | 25 |
| 6.3.1. | Qualidade metodológica dos estudos..... | 26 |
| 6.3.2. | Qualidade da evidência | 27 |
| 6.3.2.1. | BCVA (melhor acuidade visual corrigida)..... | 27 |
| 6.3.2.2. | EFC (espessura foveal central)..... | 28 |
| 6.3.2.3. | PIO (pressão intraocular)..... | 29 |
| 6.3.2.4. | ESC (espessura do subcampo central) | 29 |
| 6.3.2.5. | EMC (espessura macular central) | 29 |
| 6.3.2.6. | Morfologia da retina e grau de retinopatia diabética | 30 |
| 6.3.2.7. | Segurança | 31 |
| 6.3.2.8. | Considerações..... | 31 |
| 7. | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 33 |
| 7.1. | Avaliação econômica | 33 |
| 7.2. | Análise de impacto orçamentário | 37 |
| 8. | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS..... | 40 |
| 9. | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 41 |
| 10. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 42 |
| 11. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 43 |
| 12. | CONSULTA PÚBLICA..... | 44 |



| | |
|---|----|
| 12.1. Contribuições técnico-científicas | 44 |
| 12.2. Contribuições de experiência ou opinião | 54 |
| 12.3. Avaliação global das contribuições | 59 |
| 13. RECOMENDAÇÃO FINAL | 60 |
| 14. DECISÃO | 61 |
| 15. REFERÊNCIAS | 62 |
| Apêndice 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec | 66 |
| Apêndice 2. Fluxograma de seleção da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec | 67 |
| Apêndice 3. Características dos estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec | 68 |
| Apêndice 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos | 70 |
| Anexo 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante | 73 |
| Anexo 2. Características, relevância e limitações dos estudos incluídos pelo demandante no dossiê | 77 |
| Anexo 3. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante | 85 |
| Anexo 4. Fluxograma de graduação da evidência utilizado pelo demandante | 86 |
| Anexo 5. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante | 87 |

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 12/02/2020, pela Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®), para o tratamento de Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com agente anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®).

Indicação: Tratamento do edema macular diabético (EMD) após falha a terapia prévia com agentes anti-VEGF.

Demandante: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA.

Contexto: O edema macular diabético (EMD) é a principal alteração responsável por perda irreversível de acuidade visual em pacientes com diabetes mellitus (DM) que desenvolveram retinopatia diabética (RD). O EMD é caracterizado por inchaço na região central do olho resultado da ruptura da barreira sanguínea-retiniana e do acúmulo de líquido nas camadas intrarretinianas da mácula. A prevenção primária do EMD é o manejo ideal da doença, considerando a associação direta da prevalência do diabetes e da RD. As estratégias de tratamento consistem inicialmente no controle sistêmico da glicemia, da hemoglobina glicada (HbA1c), de lipídeos séricos, da função renal, estabilização da pressão sanguínea e controle do índice de massa corporal, associado à prática de exercícios físicos e alimentação adequada. O estágio da doença é determinante para a escolha do método de tratamento e o sucesso do tratamento é avaliado pela acuidade visual, pelo estadiamento da classificação da RD e pela análise dos exames complementares. Atualmente a terapia considerada padrão-ouro no tratamento do EMD consiste no uso do fator de crescimento endotelial anti-vascular (anti-VEGF), mas em caso de insucesso terapêutico o emprego de corticoides em forma de implantes de liberação controlada tem sido utilizado.

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?

Evidências científicas: Dez publicações (uma revisão sistemática, dois ensaios clínicos e sete estudos observacionais) foram apresentados no relatório. De acordo com a metanálise, de qualidade metodológica moderada, há um ganho de 20 letras na BCVA (melhor acuidade visual corrigida) de pacientes tratados com o implante biodegradável de dexametasona, após um seguimento médio de avaliação de seis meses. A maioria dos estudos observacionais apontam melhora da BCVA em relação ao *baseline* do estudo. Os ensaios clínicos apresentaram um risco de viés moderado e um deles descreveu os achados anatômicos do estudo MEAD, avaliando as principais alterações morfológicas em relação ao *baseline* da ESCR, volume macular, área de espessamento da retina, vazamento macular, perda capilar macular e gravidade da retinopatia diabética. O implante de dexametasona atrasou o tempo de início da progressão do EMD em \pm 12 meses, o que ao final do estudo, reduziu a espessura do subcampo central da retina (ESCR) em média 117,3 e 127,8 μ m nos grupos tratados com dexametasona *versus* 62,1 μ m nos olhos tratados com simulação (tratamentos $p < 0,001$ vs. simulação). Entre os desfechos secundários avaliados estão: aumento da PIO, alterações da EFC, ESC e EMC, além de alterações do grau de retinopatia diabética. Os principais eventos adversos relatados em pacientes sob tratamento foram: descolamento de retina, inflamação da câmara anterior; dor ocular; queratite ou opacidade vítrea; e insurgência da catarata.

Avaliação econômica: Foi conduzido um estudo de custo-efetividade e análises de sensibilidade univariada e probabilística. O tratamento com o implante biodegradável de dexametasona foi comparado com um procedimento simulado, ou não tratamento, num horizonte temporal de três anos. Para a indicação proposta, a incorporação da dexametasona resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) estimada de R\$ 54.568,99 por paciente e inclui custos de aquisição do medicamento, de administração, além de custos com visitas e de avaliação de eventos adversos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Dois cenários foram avaliados para estimar o impacto orçamentário (AIO) da incorporação da dexametasona. O cenário base foi representado por um impacto total de R\$ 1,76 bilhões em uma estimativa epidemiológica e um total de R\$ 159,61 milhões em uma estimativa por demanda aferida, enquanto o cenário por protocolo foi representado por uma economia acumulada total de R\$ 39,11 milhões em uma estimativa epidemiológica e R\$ 3,50 milhões em uma estimativa por demanda aferida, ambos os cenários em um horizonte temporal de 5 anos.

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

Medicines Consortium) recomendam o uso do implante de dexametasona para tratamento de deficiência visual decorrente do EMD em pacientes pseudofácicos ou que são considerados não responsivos a terapia não corticoide.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi detectada uma tecnologia, a fluocinolona acetonida, também um corticoide cuja via de administração é a mesma do implante biodegradável de dexametasona. Os estudos sobre a tecnologia atualmente estão em fase 4. Além disso, foi detectado no horizonte o medicamento aganirsen, um oligonucleotídeo, inibidor do gene IRS1, que está em fase 2 de pesquisa clínica para a indicação.

Considerações: A evidência disponível é baseada em estudos clínicos randomizados e estudos observacionais que comparam o período pré-dexametasona e pós-dexametasona. Comparada ao procedimento simulado a dexametasona demonstrou melhora dos desfechos observados (BCVA, EFC, PIO, ESC, EMC, morfologia da retina, alterações no grau de RD e segurança), no entanto, a qualidade das evidências foi considerada baixa. Limitações importantes também foram identificadas na ACE e na AIO, indicando provável superestimação dos valores no âmbito no SUS.

Decisão preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do implante biodegradável de dexametasona para tratamento de pacientes com edema macular diabético não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF. Considerou-se que as evidências apresentadas são insuficientes para os desfechos analisados, visto baixo nível de certeza apresentado. Além disso, do ponto de vista econômico, o uso de parâmetro inadequado no modelo ocorreu por parte do demandante, pois a dexametasona tem indicação apenas para pacientes não responsivos à terapia prévia com antiangiogênicos, dessa forma não cabe a comparação dos custos com o medicamento aflibercepte, considerando que não são tecnologias substitutas. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 50/2020 foi realizada entre os dias 15/09/2020 a 05/10/2020. Foram recebidas 400 contribuições, sendo 152 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 248 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as 152 contribuições técnico-científicas, apenas 05 foram analisadas, pois 147 se tratavam de duplicatas, contribuições em branco, desprovidas de teor científico ou que tratavam de experiência ou opinião. As 05 contribuições consideradas para análise discordaram da recomendação preliminar da Conitec, tendo como justificativas: rápida resposta terapêutica da tecnologia, melhor responsividade em comparação à terapia com anti-VEGF, bons resultados clínicos em casos de oclusões vasculares, olhos fácicos e uveítes inflamatórias, opção terapêutica em caso de contraindicação aos anti-VEGF ou dificuldade de seguimento. Dentre as 248 contribuições de experiência ou opinião recebidas, apenas 123 foram analisadas, pois 125 se tratavam de duplicatas ou contribuições em branco. Dentre as 123 analisadas, 105 discordaram da recomendação preliminar da Conitec, tendo como argumentações: o implante de dexametasona se trata de única terapia corticoide pós falha terapêutica aos anti-VEGF, pois o aumento de citocinas, em alguns casos, só são controladas pelo corticoide; o implante ser menos oneroso que o custo social quando há perda irreversível de visão dos pacientes; e restrição de uso, no SUS, de um medicamento já disponível no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). O demandante e fabricante da tecnologia enviou nova proposta de preço para incorporação com 25% de desconto, junto à nova análise de custo-efetividade e impacto orçamentário, que foram apresentados aos membros do plenário. Além desta, outras contribuições analisadas foram importantes para a complementação do relatório, especialmente por trazer as expectativas de adesão ao procedimento, por profissionais e pacientes.

Recomendação final: Os membros do plenário presentes na 92ª reunião ordinária da Conitec, no dia 04 de novembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, do implante biodegradável de dexametasona para tratamento de pacientes com edema macular diabético não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF. Foi considerado que ainda há alguns aspectos não esclarecidos sobre a prática clínica no cuidado do EMD, como o limiar de ineficácia ou insucesso terapêutico com anti-VEGF e que faltam evidências científicas que indiquem se a tecnologia avaliada seria substitutiva para os anti-VEGF ou se deveria ser criada uma segunda linha para o cuidado do EMD. Reiterou-se que as evidências avaliadas no relatório técnico não foram consideradas robustas o suficiente para a tomada de decisão em favor da incorporação do implante biodegradável de dexametasona em casos de ineficácia

terapêutica com anti-VEGF, que foi a proposta apresentada pelo demandante. Ademais, não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise das evidências apresentadas no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 570/2020.

Decisão: Não incorporar o implante biodegradável de dexametasona no tratamento do edema macular diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 58, publicada no Diário Oficial da União nº 228, seção 1, página 716, em 1º de dezembro de 2020.

4. CONTEXTO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Diabetes *mellitus* (DM) é uma condição crônica complexa e multicausal que ocorre quando há níveis séricos elevados de glicose (hiperglicemia) resultado da diminuição ou não produção de insulina ou da ineficácia do organismo de utilizar a insulina, um hormônio produzido no pâncreas, essencial para o metabolismo de proteínas e gorduras (1).

O DM pode ser classificado em dois tipos principais: DM1 é caracterizado por uma reação auto-imune na qual o sistema imunológico ataca as células beta produtoras de insulina do pâncreas, resultando em pouca ou nenhuma produção de insulina. A causa do DM1 não é conhecida e não é evitável até os dias atuais. O DM2 é a forma mais comum de diabetes, compreendendo aproximadamente 90% dos casos totais em todo o mundo, e é resultante do uso ineficaz de insulina pelo organismo. As principais causas associadas ao DM2 são o excesso de peso corporal e a inatividade física (1,2).

Se não controlado, o déficit crônico de insulina ou a falha do controle do DM podem causar danos a muitos órgãos a longo prazo, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos, levando a complicações de saúde incapacitantes e risco de vida (1). As complicações crônicas microvasculares englobam a retinopatia diabética (RD), nefropatia e a neuropatia diabética. Já as complicações crônicas macrovasculares são resultantes de alterações dos vasos de médio e grande calibre e são as causadoras diretas de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e lesões isquêmicas em membros (3,4).

Dentre as complicações crônicas microvasculares mais comuns, a RD está presente em um terço dos pacientes com DM e seu desenvolvimento é resultado direto de um quadro de hiperglicemia crônica que pode danificar e até obstruir vasos sanguíneos que nutrem a retina (**Quadro 1**) (5).

Quadro 1. Classificações clínicas da retinopatia diabética.

| |
|--|
| Retinopatia diabética não proliferativa |
| - Leve: somente microaneurismas; - Moderada: microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia severa; - Severa: qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none">• Hemorragias nos quatro quadrantes da retina;• Dilatações venosas em um quadrante;• Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante. |
| - Muito severa: presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa severa. |
| Retinopatia diabética proliferativa |
| Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea. |

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 (6).

A prolongada má circulação sanguínea da retina e da mácula leva ao desenvolvimento de fatores de crescimento para novos vasos sanguíneos anormais (neovascularização) e tecido cicatricial na superfície da retina, hemorragias, aneurismas, exsudatos algodonosos e duros caracterizando o estágio da doença conhecido como retinopatia diabética proliferativa (RDP) (**Figura 1**). A RD pode levar a complicações visuais como descolamento de retina e obstrução do sistema de drenagem do olho, e em casos extremos ou na ausência de tratamento, à perda completa da visão (5).

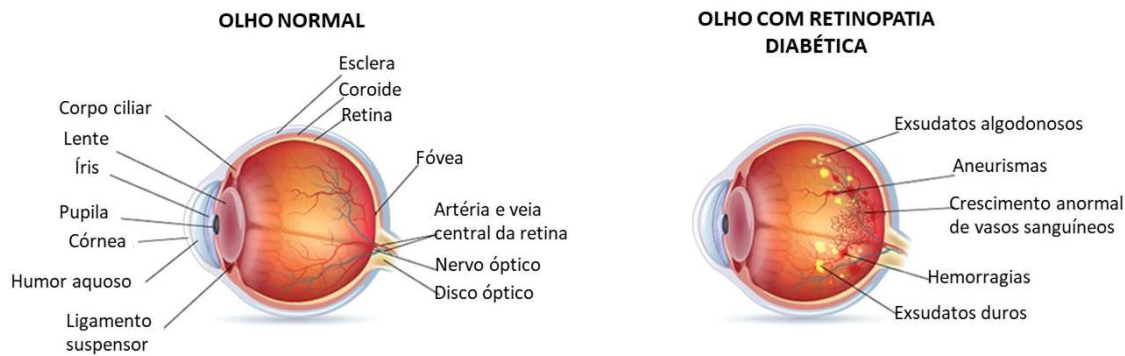


Figura 1. Olho saudável versus olho com alterações oculares em função de retinopatia diabética. Adaptado de International Eyecare Center (7).

Com base em uma análise de 35 estudos realizados em todo o mundo entre 1980 e 2008, a prevalência da RD em pacientes diabéticos foi estimada em 35%, sendo 12% de casos com ameaça à perda de visão (8). Já em 2019, uma revisão sistemática da incidência de RD com base em estudos da Ásia, América e África indicou que a incidência anual da doença variou de 2,2% para 12,7% (9).

Segundo o Conselho Brasileiro de Oftalmologia a RD é responsável por 4,8% dos 37 milhões de casos de cegueira devido a doenças oculares em todo o mundo, o que equivale a 1,8 milhão de pessoas (10), e de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), estima-se que a RD afete cerca de 35 a 40% dos pacientes com DM, aproximadamente 4 milhões de pessoas no Brasil (6).

O estudo TODAY (11) descreve uma prevalência de 13,7% de retinopatia após 5 anos de DM2, o estudo SEARCH (12) aponta uma porcentagem de 42% de prevalência após cerca de 7 anos de DM2. O tempo de evolução do DM e o controle glicêmico inadequado aumenta o risco de RD, sendo diagnosticada em mais de 90% dos pacientes com DM1 e em 60% daqueles com DM2, após 20 anos de doença sistêmica (6).

A principal causa de perda visual entre pacientes diabéticos com RD é uma condição conhecida como edema macular diabético (EMD), caracterizado por inchaço na região central do olho, resultante da ruptura da barreira sanguínea-retiniana e do acúmulo de líquido nas camadas intrarretinianas da mácula, região que promove a visão nítida necessária para a leitura e o reconhecimento de rostos (5).

A presença e a gravidade do EMD não estão diretamente relacionadas com o grau da RD, podendo ser diagnosticada a qualquer estágio da RD e evoluir de forma independente. Ao passo em que pacientes com RD de grau leve podem ter EMD com importante diminuição de visão, pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa acuidade visual sem EMD, o que torna mandatória a avaliação oftalmológica regular (6).

Geralmente o EMD não apresenta sinais ou sintomas em seu estágio inicial, mas com o passar do tempo a visão se torna borrada e distorcida e, se não diagnosticado e tratado corretamente, pode evoluir para perda irreversível de acuidade visual. Portanto, pacientes diabéticos precisam consultar endocrinologista e oftalmologista periodicamente, para manter o controle da glicemia e para que sejam tomados os devidos cuidados com a saúde ocular (13).

Entre outras patologias oculares como catarata e glaucoma, o EMD tem uma prevalência de 7% entre pacientes com DM (6), e a duração do diabetes é identificado como principal fator de risco para desenvolvimento do EMD (14).

4.1.1. Patogênese da doença

O processo inflamatório relacionado ao estresse oxidativo da RD exerce papel chave na patogênese da doença. O aumento oxidativo resultante do quadro de hiperglicemia crônica promove inflamação, perda das células endoteliais, aumento da permeabilidade microvascular e o recrutamento de neutrófilos (15). Há aumento dos níveis retinianos de mediadores pró-inflamatórios, como citocinas, óxido nítrico e prostaglandinas, além do VEGF. Níveis elevados de interleucina intra-oculares ((IL) 1-beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) também podem ser observados, principalmente em fases avançadas da doença (16,17).

Nesse cenário, corticosteroides apresentam um importante efeito anti-inflamatório e antiedematoso, uma vez que possuem como alvo não somente a síntese de mediadores pró-inflamatórios envolvidos no EMD, mas também a redução da síntese de VEGF. Adicionalmente, corticosteroides bloqueiam a via do ácido araquidônico por meio da inibição da fosfolipase A2, o que regula a síntese de tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas. Conseqüentemente, observa-se a melhora da barreira hematorretiniana, aumento da densidade e atividade das junções estreitas no endotélio retiniano e melhora da oxigenação retiniana (18).

Além da inflamação, a alteração do mecanismo de drenagem fisiológico, a quebra da barreira hematorretiniana e a quebra da barreira retiniana externa são outros mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do EMD para os quais a corticoterapia intravítrea demonstrou bons resultados (19-21).

4.2. Diagnóstico

É consenso a recomendação de exames periódicos e rastreamento de doenças oculares a todos os pacientes com DM e, considerando que a RD tem um período assintomático, diagnóstico e tratamento precoces proporcionam melhores resultados visuais, menor custo econômico e social, além de melhor prognóstico em longo prazo.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a avaliação oftalmológica periódica para o manejo de retinopatias em pacientes com DM2 deve ser realizada imediatamente após o diagnóstico de diabetes e o intervalo de monitoramento não deve ser superior a 1 ano (6,22,23). Já em pacientes com DM1, recomenda-se começar as avaliações após 3 a 5 anos do início do diabetes ou depois do início da puberdade. Gestantes com diabetes devem realizar acompanhamento oftalmológico desde o início da gravidez (6).

Embora o padrão-ouro para o diagnóstico de EMD seja a fotografia estereoscópica de fundo de olho, a indicação de exames é determinada pelo médico oftalmologista de acordo com a gravidade das alterações retinianas e o tratamento de cada paciente. Um exame oftalmológico completo deve ser realizado em todos os pacientes com DM, para verificação da melhor acuidade visual corrigida (BCVA). Faz-se ainda, um mapeamento de retina sob dilatação pupilar indireta, biomicroscopia em lâmpada de fenda e tonometria (24). Entre os exames complementares mais comumente aplicados estão:

- Retinografia simples;
- Angiofluoresceinografia da retina;
- Tomografia de coerência óptica da retina;
- Ultrassonografia.

Na prática clínica, a biomicroscopia é frequentemente empregada e pode ser útil, especialmente quando há espessamento retiniano significativo, enquanto nos casos iniciais ou limítrofes é considerado o método mais sensível. A angiofluoresceinografia da retina, embora não seja necessária para o diagnóstico do EMD, fornece uma avaliação qualitativa do vazamento vascular, ajuda na identificação de lesões tratáveis e é essencial para avaliar a presença de um aumento da zona avascular foveal (25).

4.3. Classificação da doença

O termo *edema macular clinicamente significativo* foi cunhado para caracterizar a gravidade do EMD em focal ou difuso de acordo com o espessamento da retina ou a presença de exsudatos duros dentro da mácula (26):

- Espessamento da retina a 500 μm ou no centro da mácula;
- Exsudatos duros dentro de 500 μm do centro da mácula, se associados ao espessamento da retina adjacente;
- Zona ou zonas de espessamento da retina com pelo menos a extensão da área de um disco, se localizado dentro do diâmetro de um disco do centro da mácula.

O EMD focal é caracterizado pela presença de áreas de espessamento da retina localizadas, derivadas do vazamento focal de microaneurismas individuais ou de grupos de microaneurismas e o EMD difuso é caracterizado por um espessamento mais amplo da mácula secundária e permeabilidade anormal generalizada do leito capilar da retina que parece estar difusamente dilatada, resultado de danos extensivos em capilares, microaneurismas e arteríolas (27).

Uma escala internacional de gravidade de doenças clínicas, baseada na classificação do estudo *Early Treatment Diabetic Retinopathy* (25) da RD e nos dados coletados em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, foi proposta com o objetivo de melhorar a comunicação entre oftalmologistas e médicos da atenção primária envolvidos no atendimento ao paciente diabético com EMD (**Quadro 2**).

Quadro 2. Classificação do edema macular diabético.

| Gravidade do edema macular diabético | Achados na oftalmoscopia sob dilatação pupilar |
|---|---|
| Edema macular aparente ausente | Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior |
| Edema macular aparente presente | Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior |
| Edema macular presente | Edema macular leve: algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal |
| | Edema macular moderado: espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas ainda não atingindo seu centro |
| | Edema macular grave: espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula |

Fonte: Wilkinson, 2003 (27).

4.4. Tratamento recomendado

Considerando que há uma associação direta da prevalência do diabetes ao quadro de RD, a prevenção primária do EMD é o manejo ideal da doença.

As estratégias de tratamento consistem inicialmente no controle sistêmico da glicemia, da hemoglobina glicada (HbA1c), de lipídeos séricos, da função renal, na estabilização da pressão sanguínea e no controle do índice de massa corporal, associado à prática de exercícios físicos e alimentação adequada (28).

O estágio da doença é determinante para a escolha do método ou a combinação de métodos empregados no tratamento do EMD e o sucesso do tratamento é avaliado pela acuidade visual, pelo estadiamento da classificação da RD e pela análise dos exames complementares (6).

No SUS as terapias disponíveis para o tratamento de EMD são as baseadas na terapia a laser, como a fotocoagulação e pan-fotocoagulação. Atualmente, a terapia a laser é utilizada principalmente no tratamento de pacientes com EMD com envolvimento de centro da mácula e comprometimento visual, no entanto, não apresenta recomendação no cenário de resposta insuficiente à terapia anti-VEGF. Já o tratamento cirúrgico é recomendado apenas nos casos mais graves da doença (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 ótico e outras alterações da interface vitreoretiniana) (6).

4.5. Tratamento não medicamentoso

Fotocoagulação a laser: Essa terapia impede a perda de visão em 90% dos casos quando iniciada nas fases não proliferativa avançada ou proliferativa inicial da RD e consiste no uso do calor do laser para selar os vasos sanguíneos da retina. Já em pacientes com RD proliferativa de alto risco, a perda de visão grave é reduzida em 50% dos casos. Utilizada desde os anos 80 foi indicada para as situações de tratamento de (26,29):

- RD proliferativa;
- RD proliferativa de alto risco;
- Presença de neovascularização da íris ou do ângulo da câmara anterior;
- RD não proliferativa 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.

Em 2013, essa terapia permanecia como padrão-ouro de tratamento para pacientes com edema macular e retinopatia proliferativa (30). Embora eficaz na redução da perda visual moderada em 50% dos casos em três anos em comparação com pacientes não tratados, esse tratamento é ineficaz na melhoria da visão e apresenta complicações significativas a longo prazo, incluindo crescimento das cicatrizes com escotomas e redução do campo visual (26). A redução do campo visual e alteração na adaptação claro/escuro são identificados como possíveis efeitos adversos (6).

Vitrectomia via *pars plana*: Essa técnica cirúrgica remove o gel vítreo aliviando a tração da mácula e é indicada em casos mais graves. Também pode ser necessária para corrigir a visão quando outros tratamentos para o EMD são malsucedidos. Os casos em que há indicações na RD são (6):

- 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.

A vitrectomia oferece estabilização da doença a longo prazo por décadas, principalmente no tratamento de RD proliferativa, o que torna a modalidade de tratamento particularmente atraente do ponto de vista de custo e conformidade, principalmente em pessoas com diabetes mais jovens e em idade ativa. Outras técnicas cirúrgicas incluem: endolaser/endodiatermia, membranectomia, troca fluido-gasosa, infusão de gás expansor e implante de silicone intravítreo (31).



4.6. Tratamento medicamentoso

Fator de crescimento endotelial vascular: Há cerca de uma década, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um importante mediador da quebra da barreira sanguínea da retina, foi reconhecido como um alvo terapêutico no EMD (32). Considerando que os níveis intra-oculares de VEGF estão aumentados no EMD, foi levantada a hipótese de que terapias alternativas ou adjuvantes usando inibidores de VEGF (anti-VEGF) poderiam ser benéficas na reversão da perda de visão por edema macular (33). Sabendo disso, vários ensaios clínicos randomizados prospectivos demonstraram a superioridade da injeção intravítrea sobre o tratamento de fotocoagulação a laser (34-36). A terapia com anti-VEGF é atualmente considerada o padrão-ouro no tratamento do EMD (28).

O procedimento é indolor e consiste na aplicação de gotas anestésicas seguidas de uma agulha fina e curta usada para injetar medicação no gel vítreo. O tratamento bloqueia a atividade do VEGF e retarda o progresso do EMD. É uma terapia utilizada como tratamento adjuvante pré, intra e pós-operatório na realização de vitrectomia, e no tratamento da RD nas seguintes situações (6):

- RD proliferativa sem descolamento tradicional de retina;
- Presença de neovascularização da íris ou do ângulo da câmara anterior;
- Hemorragia vítrea sem descolamento tracional de retina.

Embora raros, alguns efeitos adversos podem ser relatados: ocorrência de infecção ocular, aumento da pressão intraocular, formação de catarata, hemorragia intraocular e descolamento de retina.

Alguns estudos mostram uma diminuição da eficácia intravítrea no tratamento com anti-VEGF, em olhos vitrectomizados, explicada pelo aumento da depuração dessa molécula (37,38). Nessa situação, o efeito da terapia parece ser temporário e necessita de doses de reforço, no entanto, a coadministração com outras terapias, como a terapia a laser demonstra boa performance no tratamento do EMD (39). Outros autores sugerem que o tratamento com anti-VEGF não fornece melhora visual em mais de 40% dos olhos e o edema residual permanece em 31-66% dos olhos tratados (40,41) e que o risco cardiovascular em pacientes com EMD tratados com anti-VEGF aumentou quando em tratamento mensal por mais de 2 anos, resultando em aumento significativo no risco de morte e no risco de acidente vascular cerebral (42).

Implante intravítreo farmacológico de liberação controlada: O implante intravítreo é um corticoesteroide (esteroide) empregado no tratamento do EMD refratário ou não responsivo ao uso de antiangiogênicos ou como primeira escolha ou em olhos já previamente vitrectomizados. Os efeitos adversos têm ocorrência muito baixa, destacando-se: o aumento da pressão intraocular, formação de catarata, infecção ocular, hemorragia intraocular e descolamento de retina (6).

Acredita-se que os ganhos visuais limitados ou a resolução do EMD em pacientes naïve estejam relacionados à sua patogênese, que inclui a quebra da barreira sanguínea da retina e um aumento na concentração de inúmeras citocinas

e outros mediadores inflamatórios. Os corticoesteroides afetam os níveis de VEGF, mas adicionalmente são moduladores potentes desses mediadores inflamatórios e, como tal, podem ser usados para tratar o EMD (43).

Com o reconhecimento do papel da inflamação na progressão da RD e no desenvolvimento de EMD, os implantes de liberação controlada propõem reduzir o número de injeções intravítreas necessárias na maioria dos casos tratados (44).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A dexametasona (**Quadro 3**) é um corticoide que inibe diversas citosinas inflamatórias, o que suprime a inflamação e conseqüentemente reduz o edema, a deposição de fibrina, a dilatação capilar e a migração de células inflamatórias (45).

O implante de dexametasona (bastonete de 0,45 mm de diâmetro e até 6,5 mm de comprimento) é colocado por meio de injeção intravítrea (45).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

| | |
|---|---|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Dexametasona |
| Nome comercial | Ozurdex® |
| Apresentação | 0,7 MG IMPL IVIT BL APL CT (embalagem contendo 1 aplicador de uso único com 1 implante para uso intravítreo contendo 0,7 mg de dexametasona em forma de bastão) |
| Detentor do registro | Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA |
| Fabricante | Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA |
| Indicação aprovada na Anvisa | O implante biodegradável de dexametasona é indicado para o tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC); tratamento de processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como uveítes de origem não infecciosa; tratamento de edema macular diabético. |
| Indicação proposta | Tratamento de edema macular diabético após falha terapêutica a agentes anti-VEGF |
| Posologia e Forma de administração | Apenas administração intravítrea. A posologia recomendada é de 0,7 mg de dexametasona (um implante) por olho. A melhora da acuidade visual inicia dentro dos dois primeiros meses após a aplicação e dura aproximadamente 30 a 90 dias após seu início, de acordo com a evolução do paciente. A reaplicação é recomendada a critério do médico segundo a evolução do paciente ou aproximadamente a cada seis meses. |

Fonte: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, bula de medicamento, Ozurdex®, 2015 (45)

Contraindicações: É contraindicado em pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas; hipersensibilidade à dexametasona ou a outros corticoides, ou a qualquer componente da fórmula; pacientes com glaucoma avançado; pacientes afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino; pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior, lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino.

Precauções: Risco de migração do implante; efeitos potenciais dos corticoides – o uso prolongado é associado a ocorrência de catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma e pode intensificar infecções oculares secundárias; gestação e lactação – categoria de risco C; não foi estudado em pacientes pediátricos; os pacientes podem apresentar borramento transitório da visão.

Eventos adversos: Tem-se como reações mais comuns/comuns a pressão ocular aumentada, hemorragia conjuntival, dor ocular, hiperemia conjuntival, hipertensão ocular, catarata, deslocamento de vítreo, aumento do lacrimejamento, catarata subcapsular e distúrbios visuais.

O demandante propõe o preço de R\$ 2.409,10 para a apresentação de 0,7 mg de dexametasona. Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo incluindo ICMS 18%, e a média ponderada das compras realizadas pelo DLOG e inseridas no BPS está apresentado no **Quadro 4**.

Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a dexametasona (Ozurdex® – Allergan). (maio de 2020).

| APRESENTAÇÃO | Preço proposto para a incorporação* | Preço Máximo de Venda ao Governo (ICMS 18%)** | Preço praticado em compras públicas*** |
|---|--|--|---|
| Implante biodegradável de dexametasona 0,7 mg de dexametasona | R\$ 2.409,10 | R\$ 2.409,10 | R\$ 2.873,57 |

*Preço apresentado pelo demandante.

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 28/04/2020. Acessado em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

*** Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 07/05/2020. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo fabricante Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®), para o tratamento de EMD após falha terapêutica com agentes anti-VEGF, visando avaliar a sua incorporação no 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 1**.

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante.

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

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

O demandante utilizou como comparador da análise o placebo, que consiste em um procedimento simulado ou não tratamento, que por sua vez compreende um período de pelo menos 6 meses sem tratamento com agente anti-VEGF. É recomendado que a estratégia de intervenção sob avaliação seja comparada à mais utilizada pelo SUS para a situação clínica em questão, mas neste caso, a terapia a laser ou fotocoagulação não compartilha o mesmo *momentum* na linha terapêutica da dexametasona, e por outro lado, os agentes anti-VEGF não são comparadores adequados pois o implante de dexametasona só é utilizado após a falha deles.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (**Anexo 1**), até janeiro de 2020, o demandante selecionou 13 referências (**Anexo 2**), como mostra o fluxograma de seleção no **Anexo 3**, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: 1) Critérios de inclusão: meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas envolvendo pacientes adultos com EMD, sem resposta ao tratamento com agentes anti-VEGF; 2) Critérios de exclusão: 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.

O demandante também realizou a avaliação da qualidade da força de evidência (**Tabela 2**) de acordo com o tipo de cada estudo incluído conforme o fluxograma presente no documento “Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde” para identificar potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (46).

Tabela 2. 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 baseline | () 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

O fluxograma do processo de graduação da qualidade da evidência utilizada pelo demandante de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde está disponível no **Anexo 3**.

6.2. Avaliação crítica das evidências

A Secretaria-Executiva (SE) da Conitec realizou a avaliação crítica e considerou adequado o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, critérios de elegibilidade e bases de dados pesquisadas.

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e critérios de elegibilidade. Os estudos considerados e os motivos de exclusão dos estudos não considerados para essa análise encontram-se no **Quadro 5** abaixo.

Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

| ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE | AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC | |
|--------------------------------------|--|--|
| | INCLUÍDOS | EXCLUÍDOS - MOTIVOS |
| KHAN, 2017 | X | |
| BOYER, 2014 | | Está incluído na revisão de Khan, 2017 |
| AUGUSTIN, 2015 | X | |
| DANIS, 2015 | X | |
| MATURI, 2016 | | Não atende ao acrônimo PICO (comparador): associação da dexametasona com bevacizumab |
| LAZIC, 2014 | X | |
| PACELLA, 2016 | X | |
| TOTAN, 2016 | | Está incluído na revisão de Khan, 2017 |
| AKINCIOĞLU, 2017 | X | |
| CHATZIRALLI, 2017 | X | |
| BUSCH, 2018 | X | |
| HATZ, 2018 | | Não atende ao PICO (tipo de estudo): relato/série de casos |
| CASTRO-NAVARRO, 2019 | X | |

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a SE considerou relevante a realização de nova busca por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO (**Tabela 3**) e a busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase e The Cochrane Library, entre 17/03/2020 e 03/04/2020. A estratégia de busca detalhada encontra-se no Erro! Fonte de referência não encontrada..

Tabela 3. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec.

| | |
|---------------------------------|---|
| População | Pacientes adultos com edema macula diabético após falha à terapia com agente anti-VEGF |
| Intervenção (tecnologia) | Implante biodegradável de dexametasona |
| Comparação | Placebo |
| Desfechos (Outcomes) | Eficácia, efetividade e segurança |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos) |

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foi incluído o seguinte estudo, além dos selecionados pelo demandante: Nalçaci, 2019 (47). O fluxograma de seleção dos estudos encontra-se detalhado no **Apêndice 2**.

6.3. Evidência clínica

Foram incluídos uma revisão sistemática (48), dois ensaios clínicos (49,50) e sete estudos observacionais (47,51-56).

6.3.1. Qualidade metodológica dos estudos

Para a avaliação da qualidade desses estudos foram utilizadas as seguintes ferramentas: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR* (57), *Risk of Bias da Cochrane* (58) e *Newcastle-Ottawa Scale* (59), para revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais, respectivamente.

De acordo com o AMSTAR (57), a metanálise de Khan e colaboradores (2017) obteve uma avaliação de qualidade moderada, considerando que não esclareceu os critérios para seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão e não discutiu com detalhamento os estudos incluídos.

O ensaio clínico randomizado de Danis e colaboradores (2016) (50) apresentou um risco de viés moderado, enquanto o ensaio de Augustin e colaboradores (2015) (49) teve um risco de viés avaliado como potencialmente baixo, de acordo com a ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane. Ambos não descrevem como foi o processo de randomização e alocação dos pacientes, o primeiro também não disponibiliza detalhamento sobre o cegamento durante a coleta dos desfechos. O suporte financeiro recebido pela indústria não é bem descrito em ambos os estudos.

A ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (59) foi aplicada aos estudos observacionais que tiveram as seguintes pontuações: quatro (55), seis (47,51,56) e sete (51-54) de um total de nove. Foi identificado que o desfecho de interesse estava presente desde o início do seguimento desses estudos.

Para acessar a qualidade, foi utilizado a conversão da seguinte forma (60):

- Alta qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio seleção, e 1 ou 2 estrelas no domínio comparabilidade, e 2 ou 3 estrelas no domínio desfecho;
- Média qualidade: 2 estrelas no domínio seleção, e 1 ou 2 estrelas no domínio comparabilidade, e 2 ou 3 estrelas no domínio desfecho;
- Baixa qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio seleção, ou 0 ou 1 estrela no domínio comparabilidade, ou 0 a 1 estrela no domínio desfecho;

De acordo com essa avaliação, três estudos apresentaram qualidade metodológica avaliada como baixa (47,55,56) e quatro estudos foram avaliados de alta qualidade (51-54).

No entanto, cabe ressaltar que a maioria dos estudos observacionais incluídos tinham outras limitações que não foram captadas pelo instrumento de avaliação da qualidade. Outro ponto a ser levantado refere-se à comparação das coortes, alguns estudos compararam os pacientes antes do início do uso da dexametazona (*baseline*) e depois de um período de uso da medicação. Em alguns casos, os pacientes fizeram uso de terapias prévias que incluíram diferentes combinações de corticoides, cirurgia ocular ou tratamento a laser. Assim, considerou-se que os estudos observacionais apresentaram limitações.

As características relevantes dos estudos incluídos são apresentadas no **Apêndice 3** e a avaliação da qualidade no **Apêndice 4**.

6.3.2. Qualidade da evidência

A qualidade das evidências foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (**Tabela 4**). O sumário dos resultados foi descrito adiante.

Para cada desfecho foi analisado um conjunto de estudos que incluiu ECRs ou estudos observacionais, avaliados separadamente.

6.3.2.1. BCVA (melhor acuidade visual corrigida)

Na meta-análise de Khan e colaboradores (2017) (48) a melhora da acuidade visual corrigida (BCVA) é relatada como desfecho primário pós tratamento com implante intravítreo de dexametasona. Soma-se um total de 3859 pacientes adultos com EMD e histórico de terapia subótima com anti-VEGF nos 15 estudos selecionados, que incluíram três ensaios clínicos randomizados e doze estudos não randomizados. O período médio de seguimento dos pacientes nos estudos foi de 6 meses (variação: 3 meses a 36 meses) e o valor médio de melhora visual de acordo com o LogMAR (logaritmo do ângulo mínimo de resolução) foi de 0,471 (0,305 – 0,637) em todos os 15 estudos. O que significa um ganho visual equivalente a quatro linhas de acordo com a escala de Snellen, ou vinte letras de acordo com a tabela do ETDRS (*Early Treatment Of Diabetic Retinopathy Study*) (25). No entanto, a avaliação da heterogeneidade dos estudos reportou um valor de I^2 igual a 90,4%. Três estudos foram identificados como *outliers* indicando um grau de viés considerável nessa metanálise. A interpretação desses resultados deve ser conduzida com cautela.

Outros estudos incluídos no relatório apresentaram resultados semelhantes à metanálise em relação ao BCVA:

- AKINCIOĞLU, 2017 (51): a melhora do BCVA foi significativa apenas no primeiro mês ($0,54 \pm 0,41$ LogMAR) ($p < 0,0001$, Wilcoxon) após a injeção do implante, em relação ao *baseline*, que apresentou um valor médio do BCVA de $0,68 \pm 0,38$ LogMAR (variação de 0,10-1,80).
- AUGUSTIN, 2015 (49): 21,5% dos pacientes tratados com dexametasona *versus* 11,1% com simulação apresentaram ganho de ≥ 15 letras do *baseline* ao final do estudo ($p = 0,002$), a alteração média da BCVA do *baseline* ao final do estudo foi +3,2 letras *versus* +1,5 letras ($p = 0,024$), respectivamente.
- CASTRO-NAVARRO, 2019 (53): o BCVA de pacientes naïve melhorou significativamente de 58,8 letras (16,4) no *baseline* para 70,4 (11,2), 66,9 (13,6) e 69,3 letras (12,5) aos 2,4 e 6 meses de acompanhamento, respectivamente ($p < 0,0001$, ETDRS). Nos pacientes não-naïve o BCVA melhorou significativamente de 61,8 letras (13,6) para 66,2 (12,7), 65,6 (14,8) e 64,8 letras (15,5) aos 2,4 e 6 meses de acompanhamento, respectivamente ($p = 0,0016$, ETDRS). No final do estudo, a proporção de pacientes que ganharam ≥ 5 letras de acuidade foi de 70% e 52,7% nos pacientes naïve e não naïve, respectivamente ($p = 0,1281$).
- CHATZIRALLI, 2017 (54): no *baseline* o BCVA médio foi de $52,0 \pm 13,4$ letras ($p = 0,001$) ETDRS (20/80 linhas de Snellen), no final de 12 meses de acompanhamento 53,7% dos pacientes ($n = 54$) ganharam em média 5,2 letras (aproximadamente uma linha de Snellen), 29,6% ganharam letras 10 letras ou mais e 14,8% ganharam



15 letras ou mais, enquanto 33,3% dos pacientes permaneceram estáveis, não apresentando melhora ou piora da acuidade visual.

- LAZIC, 2014 (45): a média do BCVA aumentou significativamente de 0,29 linhas (escala Snellen) para 0,39 linhas ($p = 0,0381$) em 2 meses de tratamento. Nos meses 1,3 e 4 a média do BCVA aumentou 0,34 linhas ($p = 0,24$), 0,38 linhas ($p = 0,07$) e 0,31 linhas ($p = 0,65$), respectivamente.
- NALÇACI, 2019 (47): o BCVA basal de $1,04 \pm 0,35$ LogMAR que melhorou para $0,86 \pm 0,31$ LogMAR no 1 mês após a injeção, mas sem significância estatística ($p = 0,056$).
- PACELLA, 2016 (56): o BCVA foi analisado *post-hoc*, o valor médio em T0 (mês inicial) foi de $16,54 \pm 10,85$ letras. A resposta ao tratamento foi avaliada independentemente de sexo, idade e comorbidades e mostrou efeito significativo do tratamento ($p < 0,0001$), onde os valores de ETDRS aumentaram significativamente em T1, T3, T4, T9 e T15 ($p < 0,001$). Apesar de um aumento estatisticamente significativo em relação ao *baseline*, T6, T12 e T18 demonstraram uma tendência a retornar para as condições basais observadas.

6.3.2.2. EFC (espessura foveal central)

No estudo de Lazic e colaboradores (2014) (55) a EFC média no *baseline* foi de $462 \mu\text{m}$ (228 a $732 \mu\text{m}$), seguida por uma redução significativa da média nos meses 1, 2 e 3 para $366 \mu\text{m}$ (203– $615 \mu\text{m}$; $p = 0,0343$), $346 \mu\text{m}$ (211 - $812 \mu\text{m}$; $p = 0,0288$) e $355 \mu\text{m}$ (182 - $745 \mu\text{m}$; $p = 0,0370$), respectivamente, em relação aos valores basais. No mês 4 a média diminuiu para $427 \mu\text{m}$ (295– $812 \mu\text{m}$; $p = 0,50$) em comparação com o *baseline*, mas não foi uma mudança significativa.

Ainda de acordo com o estudo, a redução significativa da EFC nos meses 1, 2 e 3 não se correlacionou com a melhora significativa da BCVA nos três intervalos correspondentes, o que pode ser explicado por danos funcionais irreversíveis causados pelo edema.

Akincioğlu e colaboradores (2017) (51) reportaram uma EFC média de $506,76 \pm 166,7 \mu\text{m}$ no *baseline*, que diminuiu para $341,36 \pm 146,2 \mu\text{m}$ em 1 mês de tratamento ($p < 0,0001$, teste t pareado). A redução estatisticamente significativa foi mantida durante os 4 meses seguintes.

É importante destacar que os resultados de ambos os estudos não são consistentes quanto à duração do efeito da dexametasona relatada no estudo MEAD (61), que reportou um intervalo mínimo de 6 meses de resposta.

Já no estudo de Nalçaci e colaboradores (2019) (47) a EFC foi significativamente menor em todas as medições mensais em comparação com o valor basal de $682,2 \pm 229,2 \mu\text{m}$, com uma média de $336,5 \pm 186,7 \mu\text{m}$ no M1 ($p < 0,001$) e $520,4 \pm 232,5 \mu\text{m}$ no M6 ($p = 0,019$).



6.3.2.3. PIO (pressão intraocular)

Elevações da PIO foram consideradas mínimas nos três estudos em que foi avaliada como desfecho. Akincioğlu e colaboradores (2017) (51) reportaram elevação da PIO maior ou igual a 10 mmHg a partir do *baseline* em 28% dos pacientes, que foram tratados com terapia tópica. No estudo de Lazic e colaboradores (2014) (55), após 4 meses, a PIO média aumentou para 16,25 mmHg (variação de 14 a 18 mmHg; $P = 0,24$), mas não significativamente comparada com ao *baseline* de 15,38 mmHg (variação de 12 a 19 mmHg), corroborando com o estudo de Nalçaci e colaboradores (2019) (47) que descreveu um aumento da PIO de $14,9 \pm 2,7$ mmHg no *baseline* para 25-30 mmHg em 3 meses após o procedimento. Mudanças não foram significativas até o mês 6 após a injeção do implante.

6.3.2.4. ESC (espessura do subcampo central)

Reduções significativas foram reportadas por ambos os estudos que avaliaram a ESC durante o tratamento com o implante intravítreo de dexametasona. Busch e colaboradores (2018) (52) conduziram um estudo que comparou as alterações da ESC em dois grupos, um tratado com anti-VEGF e outro com implante de dexametasona. Aos 12 meses de acompanhamento a alteração média da ESC foi de $+ 18,3 \pm 145,9$ μm no grupo anti-VEGF e $- 92,8 \pm 173,6$ μm (grupo dexametasona) ($p < 0,001$). O valor médio da ESC no mês inicial do estudo era 462,9 μm (124,7 μm de desvio padrão).

Já no estudo de Chatziralli e colaboradores (2017) (54) as alterações observadas na média de ESC mostram uma evolução ao longo do tempo (coeficiente = - 5.23, 95% CI = - 7.93 - 3.56, $p = 0.001$), ilustrando que houve uma redução estatisticamente significativa em todos os momentos de coleta dos dados se comparados aos valores basais ($537,6 \pm 174,9$ μm , $p = 0,001$). No mês 12 do acompanhamento a ESC diminuiu significativamente em 181 μm , enquanto a diminuição máxima foi observada no mês 1 (- 198 μm).

6.3.2.5. EMC (espessura macular central)

Em ambos os estudos que avaliaram a EMC foi observada uma tendência das medidas a retornarem a níveis basais 6 meses após a injeção de dexametasona. Pacella e colaboradores (2016) (56) apresentaram os resultados apenas de forma gráfica ($p < 0,001$). Já no estudo de Castro-Navarro e colaboradores (2019) (53) a EMC média foi de 466,2 (189,7) μm e 448,1 (110,7) μm nos pacientes naïve e não-naïve, respectivamente ($p = 0,5830$); e diminuiu para 339,3 (92,5) μm e 357,5 (79,1) μm , respectivamente ($p = 0,0004$ e $p < 0,0001$). No entanto, as alterações da EMC foram significativamente maiores em pacientes com descolamento seroso de retina (DSR) que em pacientes com EMD, o que pode ter relação com a espessura menor da mácula em pacientes com DSR no *baseline* do estudo.

6.3.2.6. Morfologia da retina e grau de retinopatia diabética

O estudo de Danis e colaboradores (2016) (50) descreve os achados anatômicos do ensaio clínico MEAD (61) e avalia alterações em relação ao *baseline* da espessura do subcampo central da retina (ESCR), volume macular, área de espessamento da retina, vazamento macular, perda capilar macular e gravidade da retinopatia diabética.

O implante de dexametasona atrasou o tempo de início da progressão do edema em ± 12 meses, o que ao final do estudo reduziu a ESCR em média 117,3 e 127,8 μm nos grupos tratados com dexametasona 0,7 e 0,35 mg *versus* 62,1 μm nos olhos tratados com simulação (tratamentos $p < 0,001$ vs. simulação). Da mesma forma, os grupos tratados com dexametasona a 0,7 mg e 0,35 mg apresentaram maiores reduções em relação ao *baseline* no volume macular, sendo $-1,06 \pm 2,22$ e $-1,14 \pm 1,75$, respectivamente, *versus* $-0,31 \pm 1,62$ para o grupo de procedimento simulado ($p < 0,001$ para ambas as doses).

Quanto ao espessamento da área central da retina, o tratamento com dexametasona mostrou ao final do estudo maior redução em relação ao *baseline* de pacientes no grupo tratamento, sendo registradas reduções médias de 2,75 e 2,93 (área do disco) nos tratamentos de 0,7 e 0,35 mg de dexametasona, respectivamente, *versus* redução de 1,49 no grupo de procedimento simulado (ambos $p < 0,001$).

Após 3 anos de acompanhamento, mais olhos tratados com o implante de dexametasona 0,7 e 0,35 mg apresentaram melhora (embora pequena) no grau de edema macular ($p < 0,05$ vs. simulado). A partir do terceiro mês em diante, a proporção de olhos do estudo com espessamento de retina $> 250 \mu\text{m}$ foi menor nos grupos tratados que no grupo de tratamento simulado. Na visita final do estudo, o declínio na proporção de olhos estudados nessa categoria foi maior com o implante de 0,7 mg, de 94,5% no *baseline* para 60,2%, e o implante de 0,35 mg, de 94,8% para 58,7%, do que com procedimento simulado, que foi de 95,9% basais para 71,6%.

No ensaio clínico randomizado de Augustin e colaboradores (2015) (49) a variação média da espessura central da retina do *baseline* ao final do estudo foi de $-126,1 \mu\text{m}$ no grupo tratamento *versus* $-39,0 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) no grupo simulado.

Algumas potenciais limitações desses ensaios clínicos não puderam ser identificadas pela ferramenta nem reportadas pelos próprios autores, sendo: a falta de ajuste no controle glicêmico e da pressão arterial, que pode afetar a avaliação da espessura macular, resultando em uma menor reprodutibilidade das medidas de espessura obtidas. Problemas na medição da espessura da ESCR como a variação diurna natural da espessura macular nos olhos com EMD. Esses fatores podem explicar por que os desfechos de vazamento macular e perda capilar macular tiveram pequenas reduções nos grupos tratamentos e não se mostraram estatisticamente significativos.

6.3.2.7. Segurança

Chatziralli e colaboradores (2017) (54) avaliaram a segurança da dexametasona através do monitoramento da PIO de 54 pacientes com EMD refratária ao uso de anti-VEGF. Após 12 meses de seguimento o grupo não demonstrou aumento estatisticamente significativo do desfecho em comparação ao *baseline*. Um aumento moderado e transitório da PIO foi observado no mês 1 em 5,6% dos pacientes (PIO \geq 21 mmHg), seguido por uma diminuição progressiva. Esses pacientes receberam medicamento para baixar a PIO e nenhum necessitou de cirurgia de correção de glaucoma. Um evento adverso relatado no estudo foi o descolamento de retina em um paciente (1,9%), que de acordo com os pesquisadores deve-se ao quadro de miopia que ele apresentava, um fator adicional no descolamento de retina. Uma limitação potencial desse estudo é a falta de um grupo controle, considerando que pacientes que não recebem tratamento com dexametasona não foram incluídos.

Já no estudo de Pacella e colaboradores (2016) (56) a avaliação da segurança fez-se pela insurgência de diferentes efeitos colaterais indesejados correlacionados à administração do implante de dexametasona, incluindo: inflamação da câmara anterior; dor ocular; queratite ou opacidade vítrea; aumento da PIO e insurgência da catarata; o monitoramento desses efeitos foi realizado mensalmente. Efeitos colaterais relacionados à intervenção cirúrgica (endoftalmite; perfuração do olho; hemorragia conjuntival e efeitos sistêmicos relacionados à droga) também foram monitorados. Com excessão dos valores ligeiramente aumentados da PIO em 5 pacientes (\geq 21 mm Hg) tratado com sucesso com medicamentos betabloqueadores, durante os 18 meses de acompanhamento do estudo não foram registrados efeitos colaterais graves em resposta às injeções repetidas do implante de dexametasona.

O ensaio clínico de Augustin e colaboradores (2015) (49) reportou eventos adversos relacionados à catarata em 70,3% dos pacientes fáticos basais no subgrupo tratado com dexametasona (n = 247) e previamente tratados com anti-VEGF; os ganhos de visão foram restaurados após a cirurgia de catarata.

6.3.2.8. Considerações

Na Tabela 4, a seguir, são apresentadas a análise de qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), bem como um compilado das principais considerações acerca da análise supracitada.

Tabela 4. Qualidade das evidências (GRADE).

| No de participantes | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Desfechos | Certeza da evidência | Importância |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--|----------------------|-------------|
| Melhor acuidade visual corrigida (BCVA) | | | | | | | | |
| 237 (6 observacionais) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | Resultados semelhantes à metanálise, melhora do BCVA e aumento do número de letras/linhas de acuidade significativa em todos os estudos, relação ao baseline. | ⊕⊕○○ BAIXA | Crítico |
| 25 (tratamento) / 26 (controle) (1 ECR) | grave ^b | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | | ⊕⊕○○ BAIXA | Crítico |
| Espessura foveal central (EFC) | | | | | | | | |
| 67 (3 observacionais) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | Diminuição estatisticamente significativa da EFC em dois estudos, mantida até um mínimo de 5 meses de acompanhamento | ⊕⊕○○ BAIXA | Importante |
| Pressão intraocular (PIO) | | | | | | | | |
| 67 (3 observacionais) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | Aumento mínimo e estatisticamente não significativos até o mês 6, pós injeção do implante. | ⊕⊕○○ BAIXA | Importante |
| Espessura do subcampo central (ESC) | | | | | | | | |
| 159 (2 observacionais) | grave ^a | grave ^d | não grave | não grave | nenhum | Reduções significativas foram reportadas até os 12 meses de acompanhamento, pós injeção do implante. | ⊕⊕○○ BAIXA | Importante |
| Espessura macular central (EMC) | | | | | | | | |
| 116 (2 observacionais) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | Foi observada uma tendência das medidas a retornarem a níveis basais 6 meses após a injeção do implante. As alterações foram significativamente maiores em pacientes com descolamento seroso de retina (DSR) que em pacientes com EMD. | ⊕⊕○○ BAIXA | Importante |
| Morfologia da retina e grau de retinopatia diabética | | | | | | | | |
| 1115 (2 ECRs) | grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | O implante atrasou o tempo de início da progressão do edema em ± 12 meses. Após 3 anos, mais olhos tratados com o implante demonstraram melhora no grau de edema macular versus procedimento simulado. | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Importante |
| Segurança (acompanhamento da PIO e EA) | | | | | | | | |
| 86 (2 observacionais) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | O monitoramento da PIO após 12 meses não demonstrou aumento significativo em relação ao baseline. Os principais EA relatados foram: descolamento de retina, inflamação da câmara anterior; dor ocular; queratite ou opacidade vítrea; e insurgência da catarata. | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Importante |
| 247 (tratamento) / 261 (controle) (1 ECR) | grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Importante |

Explicações: a. Há alto risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão, implicando prejuízo à comparabilidade entre os grupos; b. Viés de seleção (geração de sequência aleatória; ocultação de alocação). O papel do suporte financeiro recebido pela indústria farmacêutica também não é bem descrito; c. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostragem e/ou número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança); d. Os estudos não são comparáveis para este desfecho devido às diferentes abordagens de mensuração e variação do acompanhamento dos pacientes; e. Resultados de um estudo foi apresentado apenas graficamente, não é possível realizar análises estatísticas.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) com o objetivo de determinar a relação custo-efetividade do implante biodegradável de dexametasona no tratamento do EMD em pacientes sem resposta à terapia prévia com agente anti-VEGF, na perspectiva do SUS.

A ACE foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (62) (**Quadro 6**).

Quadro 6. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---|--|--|
| Tipo de estudo | Custo-efetividade | Adequado à proposta de incorporação. |
| Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador) | Intervenção: implante de dexametasona biodegradável | Adequado à proposta de incorporação. |
| | Comparador: procedimento simulado. | |
| População em estudo e subgrupos | Pacientes adultos com EMD após falha à terapia com agente anti- VEGF. | Adequado à proposta de incorporação. |
| Desfecho(s) de saúde utilizados | Percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA | Adequado à proposta de incorporação. |
| Horizonte temporal | 3 anos | Adequado à proposta de incorporação. |
| Taxa de desconto | 5% ao ano no caso base para custos e benefícios | Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. |
| Perspectiva da análise | Sistema Único de Saúde | Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. |
| Medidas da efetividade | Pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA | Adequado à proposta de incorporação. |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | Custo de aquisição do medicamento, custo de tratamento, consultas, exames e manejo de eventos adversos | Adequado à proposta de incorporação. |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Reais. | Adequado à proposta de incorporação. |
| Método de modelagem | Modelo de Markov | Adequado à proposta de incorporação. |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Análise de sensibilidade univariada e probabilística (método de Monte Carlo). | Adequado à proposta de incorporação. |

Na análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante, desenvolveu-se um modelo analítico no software Microsoft Excel® para simular os desfechos e custos associados ao tratamento do EMD em pacientes com resposta insuficiente à terapia prévia com agente anti-VEGF. O estudo de Augustin e colaboradores (2015) (49), 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.

O desfecho principal foi identificado como o percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA, que de acordo com o estudo base (49), foi alcançado por 28% dos pacientes em uso de dexametasona e 7,7% dos pacientes no grupo de procedimento simulado ao final dos três anos de acompanhamento. Em relação aos eventos adversos, foram considerados eventos oculares sérios, hipertensão ocular e catarata, relatados no estudo base da avaliação.

Quanto aos custos, foram considerados: o custo de aquisição do medicamento (R\$ 2.409,10); custo de administração do medicamento (R\$ 82,28), de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP); custos médicos, que foram baseados no Relatório de Recomendação da Conitec nº 278 (57) (consulta e exames); e custo de manejo de eventos adversos (deslocamento de retina, hemorragia intraocular, endoftalmite, hipertensão ocular e catarata) também extraídos do SIGTAP.

Para o cálculo apresentado foram consideradas as seguintes frequências (49):

- Número de aplicações: sendo de 4,1 aplicações em três anos;
- Número de visitas para avaliação de eficácia: 16 visitas em três anos (uma visita a cada 1,5 meses);
- Avaliação de eventos adversos: 12,30 visitas em três anos.

O demandante concluiu que o medicamento é capaz de promover um aumento significativo no percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA (24,19% versus 6,65%) a um custo incremental de R\$ 9.569,16. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 54.568,99 / % de melhora de 15 letras ou mais em três anos e R\$ 6.516,18 / % de acuidade visual (**Tabela 5**).

Tabela 5. Resultado da análise de custo-efetividade e razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

| 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 | | | |
| 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.

Na análise de sensibilidade univariada (ASU), os parâmetros na tabela abaixo (**Tabela 6**) apresentaram uma variação da RCEI maior do que 1%, e a variação desses parâmetros resultou em RCEI de R\$ 46.693,89 a R\$ 78.168,11 (**Figura 2**).

Tabela 6. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada que apresentaram variação da razão de custo-efetividade incremental maior que 1%.

| 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*).

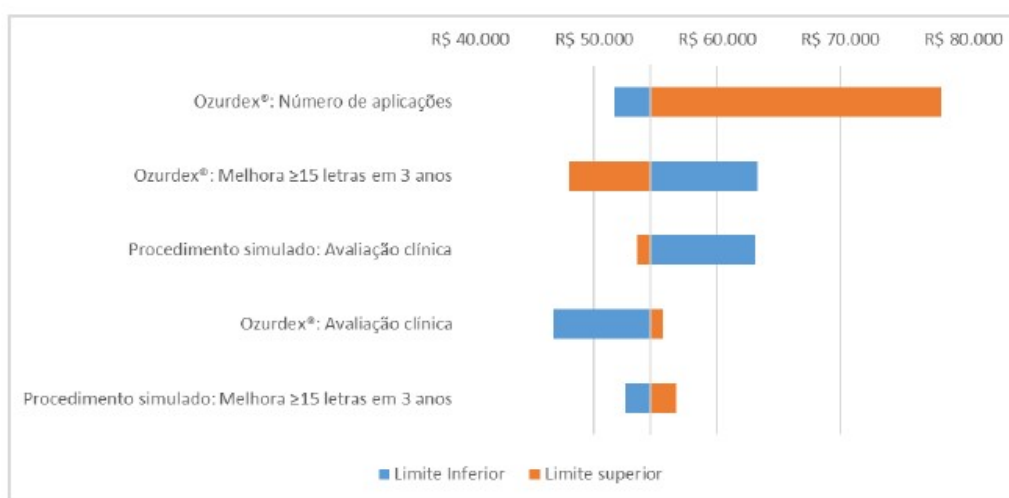


Figura 2. Diagrama de Tornado.

O parâmetro com maior impacto apresentado pela análise de sensibilidade foi o número de aplicações do implante de dexametasona. No cenário base o número de aplicações consideradas foi em média de 4,10 durante os 3 anos de acompanhamento do estudo (49), diferindo da indicação da bula para 6 aplicações semestrais ao longo de 3 anos, que resultaria maior RCEI de acordo com a ASU. O demandante informou que os parâmetros de custo não foram testados pois foram estudados parâmetros referentes à quantidade de aplicações de cada medicamento que impactam diretamente em custo.

A **Figura 3** representa a análise de sensibilidade probabilística (ASP), onde se variou os parâmetros basais de acordo com o desvio padrão apresentado no estudo de Augustin e colaboradores (2015) (49) e os demais arbitrariamente em 10%. 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);
- Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

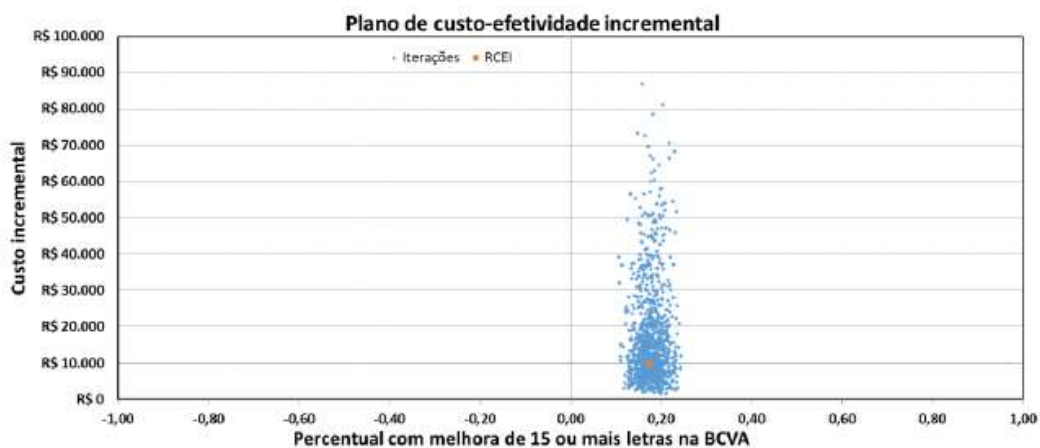


Figura 3. Plano de custo-efetividade incremental.

De acordo com a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (62), é interessante relatar o percentual de pontos que ficaram dispostos em cada um dos quadrantes do gráfico de dispersão. Entretanto, a análise foi considerada adequada considerando que a maioria das iterações se encontram no mesmo quadrante que a RCEI.

Das mil iterações variadas na ASP, todas apresentaram incremento de custo e um maior percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA para o implante biodegradável de dexametasona (**Tabela 7**).

Tabela 7. 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 |
| 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*).

Limitações: O demandante não detalhou os pressupostos do modelo econômico, apenas cita que o estudo de Augustin e colaboradores (2015) fornece os valores para as estimativas calculadas. Considerando que a principal função de um modelo na análise econômica é fornecer informações para a tomada de decisão, é fundamental que a sua descrição contemple dois requisitos básicos, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (46): i) transparência: que consiste em descrever claramente a estrutura do modelo, suas equações, valores de parâmetros e pressupostos; ii) validação: que incide em demonstrar, por meio da testagem do modelo, se os resultados projetados estão de acordo com o que é visto na realidade. Além disso, no cenário base o número de aplicações do implante foi de 4,1 em três anos e difere da indicação em bula, que é de 6 doses. Já na ASP, o demandante também não deixou claro quais as premissas utilizadas.

7.2. Análise de impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar a quantidade de recursos financeiros/orçamentários necessários para viabilizar a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento de pacientes com EMD sem resposta a terapia prévia com agentes anti-VEGF, sob a perspectiva no SUS no âmbito federal, num horizonte temporal de 5 anos.

População elegível

A partir das estimativas epidemiológica e por demanda aferida do Relatório de Recomendação nº 278 (63), da Conitec, o demandante quantificou a população para suas análises, aplicando uma taxa de 31,6% de pacientes com EMD persistente após 24 semanas de tratamento com o aflibercepte (64). As tabelas 8 e 9 apresentam tais estimativas.

Tabela 8. Estimativa epidemiológica da população elegível, apresentada pelo demandante.

| 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 |
| 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 |

Fonte: Dossiê da empresa.

Tabela 9. Estimativa por demanda aferida da população elegível ao tratamento, apresentada pelo demandante.

| 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 |

Fonte: Dossiê da empresa.

Cenários

O demandante calculou o impacto orçamentário (IO) utilizando dois cenários distintos:

- **Cenário base:** comparação do cenário atual (sem tratamento) *versus* o cenário alternativo – pós-incorporação (com o implante de dexametasona);
- **Cenário por protocolo:** protocolo atual (pacientes tratados com aflibercepte) *versus* protocolo proposto (pacientes que usarão dexametasona após falha ao aflibercepte).

Cenário base

Aplicações do medicamento: foram consideradas duas aplicações do implante de dexametasona ao ano, de acordo com indicação semestral da bula, incluindo o custo da injeção intravítrea, extraído do SIGTAP.

Market-share: foi considerado que 100% dos pacientes elegíveis usariam o implante de dexametasona já no primeiro ano.

Cenário por protocolo

Aplicações do medicamento: o demandante considerou que os pacientes em uso contínuo de aflibercepte receberiam 9; 5; 4,5; 4,5 e 3,4 aplicações nos cinco anos, respectivamente, enquanto que os sem resposta ao aflibercepte receberiam seis aplicações de aflibercepte no primeiro ano e uma de dexametasona, seguidas de duas de dexametasona anuais nos anos seguintes.

Market-share: foi considerado que 100% dos pacientes elegíveis usariam o implante de dexametasona já no primeiro ano.

Custos

Para os distintos cenários do IO, o demandante considerou os seguintes custos:

Quadro 7. Custos considerados para cálculo do impacto orçamentário.

| | Custo unitário do implante por olho | Custo por aplicação | Custo anual por olho (ano 1) | Custo anual por olho (ano 2 em diante) |
|-----------------------|--|----------------------------|-------------------------------------|---|
| Cenário base | R\$ 2.409,10* | R\$ 82,28 | R\$ 4.982,76** | R\$ 4.982,76 |
| Cenário por protocolo | | | R\$ 9.942,18*** | |

* Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG); onerado de ICMS a 18%;

**No cenário base são consideradas duas aplicações do implante de dexametasona por ano (uma a cada seis meses) já no primeiro ano, como recomendado em bula.

***No cenário por protocolo são consideradas 6 aplicações de aflibercepte no primeiro ano e uma do implante de dexametasona (falha pós anti-VEGF); a partir do segundo ano são consideradas duas aplicações do implante de dexametasona, apenas. O valor do aflibercepte utilizado para o cálculo da IO consta no Relatório de Recomendação nº278/junho 2019 da Conitec.

Vale ressaltar que o demandante utiliza o termo “custo por paciente”, que na prática significa “custo por olho do paciente”.

Resultados

Cenário base:

- Estimativa epidemiológica: R\$ 343,05 a 360,17 milhões do primeiro ao quinto ano, representando um impacto total de R\$ 1,76 bilhões em 5 anos
- Demanda aferida: impacto de R\$ 32 milhões ao ano e um acumulado de R\$ 159,61 milhões em 5 anos.

Cenário por protocolo:

- Estimativa epidemiológica: economia de R\$ 39,11 milhões em 5 anos.
- Demanda aferida: economia acumulada de R\$ 3,50 milhões em 5 anos.

As tabelas com os resultados detalhados da análise apresentada pelo demandante encontram-se no **Anexo 5**.

Limitações: Não foi apresentada pelo demandante nenhuma análise de sensibilidade da AIO como orienta a diretriz de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (65). A análise de sensibilidade por cenários é o modelo recomendado pois pode ajudar a mitigar as incertezas na estimação dos parâmetros do modelo. No entanto, é sabido que a falta de estudos epidemiológicos do EMD no Brasil é um fator que limita essa AIO, dessa forma, as premissas utilizadas pelo demandante para a estimativa da população considerando como população elegível 100% das pessoas com a condição clínica parece adequada, mas é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja superestimado na perspectiva do SUS. Outro erro de parametrização do modelo a ser considerado foi a comparação dos custos entre dexametasona e aflibercepte, pois a primeira tecnologia teria indicação apenas na falha terapêutica da segunda, não sendo, portanto, tecnologias substitutas comparáveis.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do implante de dexametasona por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*², *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*³ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁴. Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*:

O NICE (2015) recomenda o implante biodegradável de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético nas seguintes situações:

- 1) em olho com uma lente intra-ocular (pseudofácico);
- 2) o paciente não responde ao tratamento com não corticoide ou se o tratamento é insuficiente.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*:

Em 2018, o CADTH recomendou o não reembolso do implante de dexametasona em pacientes adultos com edema macular diabético pseudofácicos.

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*:

A agência recomendou o implante de dexametasona ao sistema de saúde escocês para o tratamento de pacientes adultos com deficiência visual devido a edema macular diabético que são pseudofácicos ou que são considerados não responsivos a terapia não corticoide.

² Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

³ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado implante biodegradável de dexametasona (tecnologia objeto de análise deste relatório).

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* [EMA]) e a agência Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (*U.S. Food and Drug Administration* [FDA]).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada **uma tecnologia** para o tratamento de pacientes portadores de edema macular diabético, em que tratamento com anti-VEGF falhou (**Quadro 7**).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadores de edema macular diabético, em que tratamento com anti-VEGF falhou.

| Nome do princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos clínicos | Aprovação para o tratamento de edema macular diabético |
|-------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|---|
| Fluocinolona acetona | Corticoide | Intravítrea | Fase 4 ^a | ANVISA e EMA Sem registro FDA <u>Registrado (2014)</u> |

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 29/5/2020.

Legenda: VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular; ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*. ^a Estudo concluído.

Além disso, foi detectado no horizonte o medicamento aganirsen, um oligonucleotídeo inibidor do gene IRS1, que está em fase 2 de pesquisa clínica para a indicação, em apresentação tópica (colírio ou emulsão ocular).

É importante informar que as patentes do medicamento Implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) são:

| Número da Patente | Data de expiração |
|---------------------|-------------------|
| PI 0314288-4 | 23/05/2027 |
| BR 12 2015 016901-1 | 05/06/2028 |
| PI 0513849-3 | 24/09/2029 |

Fonte: www.gov.br/inpi/pt-br.]

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A indicação de incorporação do implante biodegradável de dexametasona, proposta pelo demandante, é para uma nova linha terapêutica para o edema macular diabético, considerando o momento para indicação clínica dessa tecnologia.

Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético, é baseada principalmente em estudos clínicos randomizados e estudos observacionais. Em sua maioria, os desfechos analisados são provenientes de análise em dois momentos distintos, o período pré-dexametasona e outro pós-dexametasona, considerando que o comparador (placebo) foi o não tratamento ou um procedimento simulado.

Quanto aos desfechos analisados, a média de melhora da BCVA em seis dos sete estudos observacionais analisados concorda com a meta-análise, que houve um aumento estatisticamente significativo do número de letras/linhas de acuidade visual em relação ao *baseline* após um acompanhamento médio de 6 meses. Em relação aos desfechos secundários analisados, observou-se: uma diminuição da EFC até 4 meses de tratamento, o que difere um pouco do estudo pivotal, que reportou um intervalo de resposta de até 6 meses; houve um aumento mínimo da PIO estatisticamente não significativo até o sexto mês pós injeção do implante de dexametasona; reduções significativas da ESC foram reportadas até 12 meses pós injeção do implante; uma tendência das medidas de EMC retornarem aos valores basais 6 meses após a injeção do implante também foi observada; o início da progressão do edema macular atrasou em ± 12 meses e após 3 anos mais olhos tratados com o implante demonstraram melhora no grau de edema macular *versus* procedimento simulado. Com relação aos principais eventos adversos relatados foram: descolamento de retina, inflamação da câmara anterior; dor ocular; queratite ou opacidade vítrea; e insurgência da catarata.

Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE, cujo modelo foi alimentado por um ECR (49) em um horizonte temporal de 3 anos. De acordo com a análise apresentada a dexametasona é capaz de promover um aumento significativo no percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA (24,19% *versus* 6,65%) a um custo incremental de R\$ 9.569,16, RCEI de R\$ 54.568,99/% de melhora de 15 letras ou mais e R\$ 6.516,18/% de acuidade visual.

A AIO foi estimada em dois cenários: o cenário base foi representado por um impacto total de R\$ 1,76 bilhões em uma estimativa epidemiológica e um total de R\$ 159,61 milhões em 5 anos em uma estimativa por demanda aferida; o cenário por protocolo foi representado por uma economia acumulada total de R\$ 39,11 milhões em uma estimativa epidemiológica e R\$ 3,50 milhões em uma estimativa por demanda aferida, também em um horizonte temporal de 5 anos.

Há algumas limitações identificadas na ACE (não elucidação do modelo utilizado) e AIO (não houve análise de sensibilidade; premissas utilizadas nas estimativas da população), o que provavelmente ocasione a superestimação do cálculo na perspectiva do SUS.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do implante biodegradável de dexametasona para tratamento de pacientes com edema macular diabético não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF.

O demandante propõe uma nova linha de tratamento do EMD, após a ausência de resposta ao anti-VEGF. Considerou-se que há incertezas nas evidências apresentadas em relação aos desfechos analisados. Além disso, do ponto de vista econômico, o uso de parâmetro inadequado no modelo ocorreu por parte do demandante, pois a dexametasona tem indicação apenas para pacientes não responsivos à terapia prévia com antiangiogênicos, dessa forma não cabe a comparação dos custos com o medicamento aflibercepte, considerando que não são tecnologias substitutas.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 50/2020 foi realizada entre os dias 15/09/2020 a 05/10/2020. Foram recebidas 400 contribuições, sendo 152 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 248 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

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

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

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1. Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas e analisadas 152 contribuições técnico-científicas, no entanto, apenas 05 foram discutidas a seguir, pois 147 se tratavam de duplicatas (n = 26), contribuições em branco (n = 40), desprovidas de teor científico ou que tratavam de experiência ou opinião (n = 81). As 05 contribuições consideradas para análise discordaram da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia.

[Perfil dos participantes](#)

Em relação ao perfil dos participantes, 01 contribuição analisada foi enviada por pessoa física, identificada como profissional de saúde, do sexo feminino, auto declarada de cor ou etnia branca, faixa etária de 40 a 59 anos de idade e residente da região sudeste. Quatro contribuições foram identificadas como pessoas jurídicas, sendo 02 de

grupo/associação/organização de pacientes, 01 de sociedade médica e 01 da empresa fabricante da tecnologia avaliada, todas procedentes da região sudeste do país.

Evidência clínica

Entre as 05 contribuições, foram destacados os seguintes argumentos, alusivos à evidência clínica acerca do implante biodegradável de dexametasona: rápida resposta terapêutica, melhor responsividade em comparação à terapia com anti-VEGF, bons resultados clínicos em casos de oclusões vasculares, olhos fáticos e uveítes inflamatórias, opção terapêutica em caso de contraindicação aos anti-VEGF ou dificuldade de seguimento.

No geral, as contribuições enviaram material já analisado no relatório ou fora do escopo de evidência científica (eficácia, efetividade e segurança) da tecnologia analisada ou do escopo de evidência econômica. A inclusão ou exclusão do material destas contribuições, nesta análise crítica, podem ser consultados no **Quadro 9** do tópico “Estudos Anexados ao formulário técnico-científico”.

A seguir, são analisadas contribuições de evidência clínica em que cabem argumentação técnica da SE da Conitec.

Quadro 9. Contribuição sobre evidência clínica do demandante e avaliação da SE da Conitec.

| Assunto | Decisão da SE |
|---|--|
| <p>Trecho documento técnico da Allergan, sobre evidência clínica do implante: [...] “Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes para avaliação e manejo da RD⁵, dentre as opções atualmente disponíveis no SUS, a fotocoagulação a laser não apresenta recomendação no cenário de resposta insuficiente à terapia anti-VEGF, e o tratamento cirúrgico é recomendado apenas nos casos mais graves da doença (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 ótico e outras alterações da interface vitreoretiniana).</p> <p>Sendo assim, no cenário do SUS, pacientes que apresentam resposta insuficiente à terapia com anti-VEGF atualmente não contam com nenhuma outra alternativa terapêutica, podendo evoluir com perda progressiva da visão e cegueira irreversível.”</p> | <p>Acatado para aprimoramento da redação do relatório de recomendação. A referência citada foi consultada.</p> |
| <p>Trecho documento técnico da Allergan, sobre corticosteroides e inflamação: “Atualmente sabe-se que a inflamação relacionada ao estresse oxidativo da RD exerce papel chave na patogênese da doença. O aumento oxidativo devido à hiperglicemia crônica promove inflamação, perda das células endoteliais, aumento da permeabilidade microvascular e o recrutamento de neutrófilos. [12]. Há aumento dos níveis retinianos de mediadores pró-inflamatórios, como citocinas, óxido nítrico e prostaglandinas, além do VEGF. Ainda, observa-se níveis elevados intra-oculares de interleucina (IL) 1-beta (IL-1β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 em paciente diabéticos, principalmente em fases avançadas da doença. [13,14]</p> <p>Nesse cenário, corticosteroides apresentam um importante efeito anti-inflamatório e antiedematoso, uma vez que possuem como alvo não só a síntese de mediadores pró-inflamatórios envolvidos no EMD (IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1, TNF-α, VEGF, HGF, entre outros), mas também a diminuição da síntese de VEGF [15], enquanto que os agentes anti-VEGF agem apenas no Fator de Crescimento Endotelial. Adicionalmente, corticosteroides bloqueiam a via do ácido araquidônico por meio da inibição da fosfolipase A2, o que regula a síntese de tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas. Consequentemente, observa-se a melhora da barreira hemato-</p> | <p>Acatado para aprimoramento da redação do relatório de recomendação. As referências citadas foram consultadas.</p> |

⁵ Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. p. 369–73.

retiniana, aumento da densidade e atividade das junções estreitas no endotélio retiniano e melhora da oxigenação retiniana. [15]
 Destaca-se que além da inflamação, a alteração do mecanismo de drenagem fisiológico, quebra da barreira hemoretiniana e a quebra da barreira retiniana externa são outros mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do EMD para os quais a corticoterapia intravítrea apresenta benefício comprovado. [16–18]”

Cabe breve descrição acerca dos demais pontos contidos na contribuição em forma de documento técnico enviado pelo demandante, Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA. O referido documento reforça que a proposta de incorporação do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) consiste na proposta de tratamento de pacientes adultos com EMD após resposta insuficiente à terapia com agente anti-VEGF e trás um racional das evidências já apresentadas no dossiê apreciado pela Secretaria-Executiva da Conitec, portanto, nenhuma nova evidência foi adicionada à análise crítica discutida na 89ª Reunião Ordinária da Conitec, quando da apreciação inicial do tema.

Avaliação econômica

Apenas uma contribuição sobre avaliação econômica foi computada. O demandante, Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, enviou suas considerações (**Quadro 10**) acerca das limitações apontadas pela SE da Conitec referente ao modelo econômico apresentado preliminarmente e, além disso, submeteu à apreciação desta Secretaria uma nova proposta de preço para incorporação do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) (**Quadro 11**). A nova análise de custo-efetividade é apresentada a seguir (**Tabela 10**).

Quadro 10. Considerações do demandante sobre os questionamentos da SE da Conitec, no relatório preliminar.

| Assunto | Decisão da SE |
|--|---|
| <p>Horizonte temporal: “Foi considerado o horizonte de tempo de 3 anos, pois este foi o tempo de acompanhamento do estudo clínico principal de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona), Augustin et al., 2015. Assim, de forma conservadora, e a fim de se evitar qualquer tipo de extrapolação matemática, realizou-se a análise de custo-efetividade para até 3 anos, evitando que questionamentos fossem feitos acerca de como é o comportamento do dado de eficácia após este horizonte de tempo.”</p> | <p>Acatado, as considerações a respeito do horizonte temporal adotado foram adicionadas ao relatório.</p> |
| <p>Premissas de variação e número de aplicações do implante da análise de sensibilidade: “A análise de sensibilidade testou todos os parâmetros de eficácia. Os parâmetros de custo não foram testados pois foram estudados parâmetros referentes à quantidade de aplicações de cada medicamento que impactam diretamente em custo. Desta forma, entendemos que os parâmetros testados foram suficientes para englobar todas as possíveis dispersões do modelo.</p> <p>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, onde foi reportada uma quantidade média de 4,1 aplicações em 3 anos (Augustin et al., 2015).</p> <p>Na análise de sensibilidade, considerou-se a recomendação da posologia em bula, uma aplicação aproximadamente a cada 6 meses, resultando em 6 aplicações em 3 anos. A bula indica que a reaplicação é recomendada a critério médico segundo a evolução do paciente ou recorrência do edema macular ou do processo inflamatório ou aproximadamente a cada 6 meses.”</p> | <p>Acatado parcialmente, o detalhamento acerca dos pressupostos adotados e motivação de uso foram esclarecidos, no entanto, a SE da Conitec entende que os pressupostos adotados no cenário base devem ser variados na análise de sensibilidade para ajudar a mitigar as incertezas na estimação dos parâmetros do cenário base, o que não ocorreu nos resultados apresentados.</p> |
| <p>Detalhamento dos pressupostos do modelo: “Desenvolveu-se um modelo analítico no software Microsoft Excel® para simular os desfechos e custos associados ao tratamento do EMD em pacientes com resposta</p> | <p>Acatado, o detalhamento acerca dos pressupostos adotados e</p> |

| <p>insuficiente 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 (Augustin et al., 2015).”</p> | <p>motivação de uso foram esclarecidos. As considerações acerca do assunto foram adicionadas no relatório.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------|--|--|--|------------------------------|--------|-------|--------|--------------------------|-------|-------|------|
| <p>Resultados em 3 anos: “Destaca-se 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. Logo, o resultado de efetividade incremental incluindo a taxa de desconto de 5% ao ano está apresentado a seguir.”</p> | <p>Acatado parcialmente. A SE da Conitec acatou o detalhamento feito pelo demandante, sobre a taxa de desconto do estudo anual apresentada, no entanto, entende que a taxa do cenário base deveria também ser empregada na análise de sensibilidade, ao invés da soma da taxa de desconto para os três anos.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Resultados</th> <th>Ozurdex®</th> <th>Procedimento simulado</th> <th>Incremental</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">EFICÁCIA</td> </tr> <tr> <td>Melhora ≥15 letras em 3 anos</td> <td>24,19%</td> <td>6,65%</td> <td>17,54%</td> </tr> <tr> <td>Acuidade Visual (Letras)</td> <td>51,31</td> <td>49,84</td> <td>1,47</td> </tr> </tbody> </table> | | Resultados | Ozurdex® | Procedimento simulado | Incremental | EFICÁCIA | | | | Melhora ≥15 letras em 3 anos | 24,19% | 6,65% | 17,54% | Acuidade Visual (Letras) | 51,31 | 49,84 | 1,47 |
| Resultados | Ozurdex® | Procedimento simulado | Incremental | | | | | | | | | | | | | | |
| EFICÁCIA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Melhora ≥15 letras em 3 anos | 24,19% | 6,65% | 17,54% | | | | | | | | | | | | | | |
| Acuidade Visual (Letras) | 51,31 | 49,84 | 1,47 | | | | | | | | | | | | | | |

Quadro 11. Novo preço proposto para incorporação do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®), apresentado pelo demandante.

| APRESENTAÇÃO | Preço proposto anteriormente | Novo preço proposto para a incorporação | Desconto total |
|---|------------------------------|---|----------------|
| Implante biodegradável de dexametasona 0,7 mg de dexametasona | R\$ 2.409,10* | R\$ 1.808,86** | - 25% |

* Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG); onerado de ICMS a 18%;

** Preço proposto pelo demandante, onerado de ICMS a 18%.

Tabela 10. Resultado da análise de custo-efetividade e razão de custo efetividade incremental (RCEI) atualizados pelo demandante.

| RESULTADO (taxa de desconto de 5% ao ano) | | | |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| Resultados | Dexametasona | Sham | Incremental |
| CUSTO TOTAL | R\$9.583,44 | R\$2.140,16 | R\$7.443,27 |
| Tratamento | R\$6.697,92 | R\$0,00 | R\$6.697,92 |
| Acompanhamento | R\$1.963,02 | R\$1.939,70 | R\$23,32 |
| EAs | R\$922,50 | R\$200,47 | R\$722,04 |
| EFICÁCIA | | | |
| Melhora ≥15 letras em 3 anos | 24,19% | 6,65% | 17,54% |
| Acuidade Visual (Letras) | 51,31 | 49,84 | 1,47 |
| RCEI: Melhora ≥15 letras em 3 anos | | | R\$42.445,91 |
| RCEI: Acuidade Visual (Letras) | | | R\$5.068,54 |

De acordo com os resultados atualizados, o implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) é capaz de promover um aumento significativo no percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA (24,19% versus 6,65%) a um custo incremental de R\$ 7.443,27. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 42.445,91 / % de melhora de 15 letras ou mais em três anos e R\$ 5.068,54 / % de melhora na acuidade visual.

Apenas uma contribuição sobre o impacto orçamentário foi computada. O demandante, Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, enviou uma nova AIO, no âmbito do novo preço unitário proposto para incorporação da tecnologia avaliada. Os cenários do novo impacto orçamentário calculados são apresentados a seguir.

A análise do impacto orçamentário considera 02 cenários:

1. **Cenário base (Figura 4), que compara:**

- a. Alternativa de tratamento atual sem a incorporação de Ozurdex®: o paciente com resposta insuficiente ao aflibercepte, interrompe o tratamento e não trata mais, uma vez que não existe tratamento disponível no SUS para o paciente com resposta insuficiente ao aflibercepte, o custo considerado foi R\$ 0,00. O demandante destacou que este cenário não reflete a realidade, uma vez que por não existir terapia disponível no SUS para ser utilizada após a resposta insuficiente a terapia com anti-VEGF, os pacientes acabam sendo tratados com os agentes anti-VEGF para evitar dano maior à visão, mesmo com a resposta insuficiente.
- b. Alternativa de tratamento proposta com a incorporação de Ozurdex®: o paciente com resposta insuficiente ao aflibercepte, inicia o uso do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona). Neste cenário foram consideradas 2 aplicações anuais para 31,60% (6.316 pacientes) da população elegível ao tratamento com anti-VEGF (19.988).

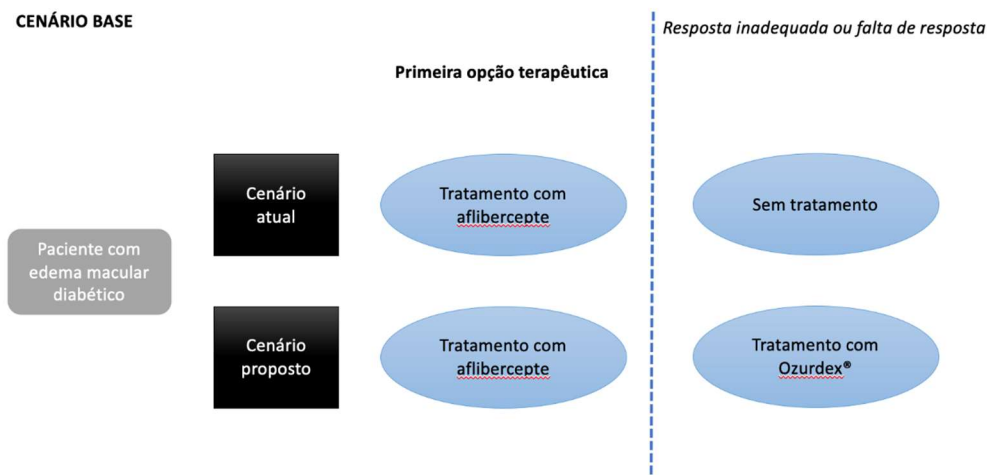


Figura 4: Cenário base proposto para análise de impacto orçamentário, na contribuição do demandante em consulta pública.

Resultado: o impacto orçamentário incremental é de R\$23.889.667 no ano 01, sendo R\$ 121 milhões em 5 anos, considerando o novo preço proposto para incorporação de R\$1.808,86 por 0,7mg de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).



2. **Cenário por protocolo (Figura 5), que compara:**

- a. Alternativa de tratamento proposta com a incorporação de Ozurdex®: o paciente com resposta insuficiente ao aflibercepte, inicia o uso do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®); considera o custo do implante, o custo do aflibercepte e da injeção intravítreo, de acordo com as premissas:
- De acordo com a prática clínica, dados de estudos clínicos, **a avaliação da resposta ao tratamento com anti-VEGF pode ser realizada no 1º ano de tratamento entre a 3ª e 6ª aplicação de anti-VEGF;**
 - Desta forma, consideramos que os **pacientes elegíveis** a terapia com o implante intravítreo **iniciariam o tratamento após a 6ª aplicação de anti-VEGF;**
 - Assim, para 31,60% (6.316 pacientes) da população elegível ao tratamento com anti-VEGF (19.988), adotou-se 6 aplicações de aflibercepte e uma aplicação de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) no primeiro ano de tratamento e duas aplicações anuais de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) nos anos seguintes;
 - E para 68,40% (13.672 pacientes) da população elegível ao tratamento com anti-VEGF (19.988) considerou-se que os pacientes seriam mantidos em tratamento contínuo com aflibercepte utilizando o número de aplicações anuais apresentado nos estudos PROTOCOLO T⁶ e ENDURANCE⁷, independente da resposta alcançada.
- b. Alternativa de tratamento atual sem a incorporação de Ozurdex®: o paciente que com resposta insuficiente ao aflibercepte, continuará usando o aflibercepte, uma vez que os pacientes não podem ficar desassistidos. Essa alternativa é mais realista, uma vez que, por não existir terapia disponível no SUS para ser utilizada após resposta insuficiente ao aflibercepte, os pacientes acabam continuando usando aflibercepte, mesmo que com resposta inadequada ou insuficiente. Considera o custo do aflibercepte e da injeção intravítreo.
- Nesta alternativa, os pacientes adotariam tratamento contínuo com aflibercepte, considerando o número de aplicações anuais apresentado nos estudos PROTOCOLO T⁵ e ENDURANCE⁶, independente da resposta alcançada;
 - Estes custos também foram aplicados para 100% da população elegível ao tratamento com anti-VEGF (19.988).

⁶ 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.

⁷ 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.

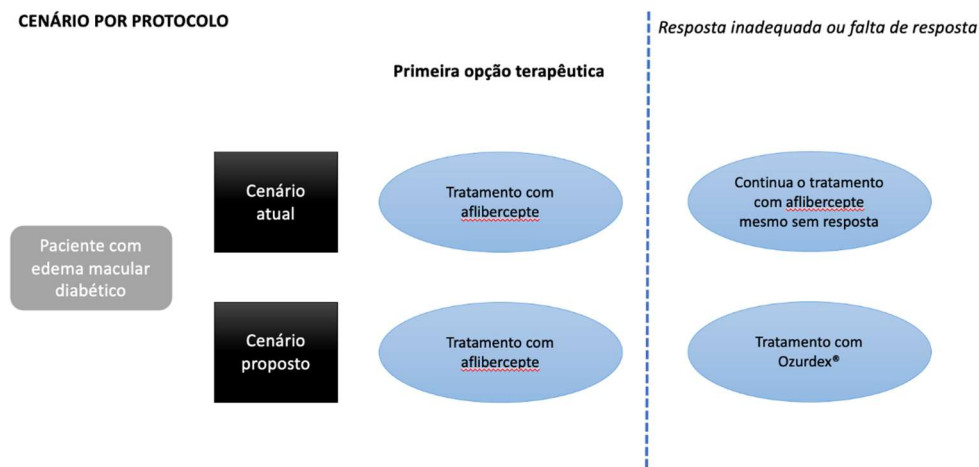
CENÁRIO POR PROTOCOLO


Figura 5: Cenário por protocolo proposto para análise de impacto orçamentário, na contribuição do demandante em consulta pública.

Resultado: a economia calculada para este cenário é de 45,6 milhões em 5 anos, considerando o novo preço proposto para incorporação de R\$1.808,86 por 0,7mg de Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona).

O demandante reforçou que, em ambos os cenários estudados, o implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) está sempre posicionado **após** resposta insuficiente ao aflibercepte.

Em resumo, os resultados do impacto orçamentário apresentado pelo demandante, foram:

Tabela 11. Impacto orçamentário nos diferentes cenários, apresentados pelo demandante, para incorporação do implante biodegradável de dexametasona.

| | Impacto por paciente (por olho)* | Impacto anual | Impacto em 5 anos |
|--|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| CENÁRIO BASE | | | |
| Alternativa de tratamento proposta com a incorporação de Ozurdex®: considera apenas o custo do Ozurdex® (implante biodegradável de dexametasona) e da injeção intravítreo. | R\$ 3.782,40 | R\$ 23.889.667,00 | R\$ 120.642.818,35* |
| Alternativa de tratamento atual sem a incorporação de Ozurdex®: não há alternativa disponível no SUS para a resposta insuficiente ao agente anti-VEGF (situação em que o paciente descontinua tratamento) | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Custo incremental | R\$ 3.782,40 | R\$ 23.889.667,00 | R\$ 120.642.818,35* |
| CENÁRIO POR PROTOCOLO | | | |
| Alternativa de tratamento atual sem a incorporação de Ozurdex®: considerando tratamento com aflibercepte para respondedores e não respondedores à terapia | R\$ 20.059,16 | R\$ 126.693.658,00* | R\$ 634.693.658,00 |
| Alternativa de tratamento proposta com a incorporação de Ozurdex®: considerando implante intravítreo de dexametasona para os pacientes com resposta insuficiente ao aflibercepte | R\$ 18.653,11 | R\$ 117.813.063,20* | R\$ 589.065.316,00 |
| Custo com pacientes não respondedores ao aflibercepte (31,6%) | R\$ 4.906,11 | R\$ 30.986.971,00* | R\$ 154.934.853,00 |
| Custo para pacientes respondedores ao aflibercepte (68,4%) | R\$ 13.747,00 | R\$ 86.826.092,00* | R\$ 434.130.462,00 |
| Economia | R\$ 1.406,05 | R\$ 8.880.859,40* | -R\$ 45.628.343,00 |

Legenda: * Valores calculados pela SE da Conitec, com base em valores anuais ou totais informados pelo demandante.

Uma contribuição além dos aspectos citados foi enviada pela empresa fabricante da tecnologia avaliada. Trata-se de uma análise comparativa do custo dos três primeiros anos de tratamento com o implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®), ranibizumabe e aflibercepte. Apesar destes medicamentos estarem posicionados para momentos diferentes do tratamento do edema macular diabético, considerou-se que podem ser utilizados em qualquer momento do tratamento a depender da escolha do médico. A seguir os resultados da análise, cujos custos anuais de tratamento consideram uma taxa de desconto de 5% ao ano, como recomendado pela diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde⁸.

Tabela 12. Economia esperada com a incorporação do implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®).

| Tipo de Custo | Ano | Medicamento | | |
|--|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | Ranibizumabe | Aflibercepte | Ozurdex |
| Custo unitário | | R\$ 1.095,00 | R\$ 1.100,00 | R\$ 1.808,86 |
| Injeção intravítreo | | R\$ 82,28 | R\$ 82,28 | R\$ 82,28 |
| Custo consulta + OCT | | R\$ 58,00 | R\$ 58,00 | R\$ 58,00 |
| Custo Anual de tratamento | Ano 1 | R\$ 9.407,87 | R\$ 10.604,39 | R\$ 4.478,28 |
| | Ano 2 | R\$ 5.035,61 | R\$ 5.906,10 | R\$ 4.265,03 |
| | Ano 3 | R\$ 3.727,99 | R\$ 5.118,62 | R\$ 4.061,93 |
| Custo total | | R\$ 18.171,48 | R\$ 21.629,11 | R\$ 12.805,24 |
| Diferença de custos (Ozurdex vs comparador) | | -R\$ 5.366,24 | -R\$ 8.823,86 | |

De acordo com esta análise, ao longo de três anos de tratamento, o implante biodegradável de dexametasona apresentaria uma economia de R\$5.366 e R\$8.823 em comparação com ranibizumabe e aflibercepte, respectivamente.

O número de doses por ano foi extraído dos estudos RESTORE⁹ para ranibizumabe e VISTA/VIVID¹⁰ para aflibercepte. Para o implante de dexametasona foram consideradas duas doses por ano, conforme recomendação de bula do produto.

Para ranibizumabe, o número de visitas foi estimado considerando visitas mensais durante os três anos, conforme estabelecido no estudo clínico RESTORE e aceito pela CONITEC no relatório de recomendação do produto¹¹.

⁸ Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=4:diretrizes-metodologicas-diretriz-de-avaliacao-economica-2-edicao>

⁹ Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr 1;118(4):615–25.

¹⁰ 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.

¹¹ Relatório nº549 de agosto de 2020, disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Ranibizumabe_EMD_549.pdf

De acordo com a bula de aflibercepte não é necessário realizar monitorização entre o intervalo das injeções. Portanto, foi considerado uma mesma frequência de consulta e OCT que a quantidade de injeções e visitas de monitoração do estudo VISTA/VIVID.

Foi considerado nos três casos o custo com consultas e tomografia de coerência óptica (OCT), no entanto, para o implante biodegradável de dexametasona foi considerada uma abordagem conservadora para o cálculo do número de visitas, estimando visitas mensais para avaliação da resposta ao tratamento, incluindo duas visitas para a injeção do implante.

A tabela a seguir resume os dados referentes a quantidade de injeções, consultas e OCT.

Tabela 13. Número de injeções, consultas e OCT por ano e por medicamento.

| | Medicamento | | |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------|
| | Ranibizumabe RESTORE | Aflibercepte VISTA/VIVID | Ozurdex Bula |
| Número de injeções | | | |
| Ano 1 | 7,4 | 8,6 | 2 |
| Ano 2 | 3,9 | 5 | 2 |
| Ano 3 | 2,9 | 4,6 | 2 |
| Número de visitas | | | |
| Ano 1 | 12 | 8,6 | 12 |
| Ano 2 | 12 | 5 | 12 |
| Ano 3 | 12 | 4,6 | 12 |

Outra contribuição, da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, indicou erros na numeração das referências e incorreções no texto de diferentes seções que contextualizam este relatório. A Secretaria-Executiva da Conitec agradece a colaboração e informa que todos os pontos foram analisados e corrigidos conforme necessidade. Na mesma contribuição, foi questionada a falta da triancinolona na seção de Monitoramento do Horizonte Temporal. A SE informa que não coube avaliação desta tecnologia pois não há indicação terapêutica de uso do produto em bula aprovada pela ANVISA para a condição clínica (EMD).

[Estudos anexados ao formulário técnico-científico](#)

Os estudos anexados nas contribuições do formulário técnico-científico estão dispostos no **Quadro 8**, com motivos de inclusão ou exclusão para análise.

Quadro 12. Referências de documentos anexados na consulta pública - formulário técnico-científico.

| Autor | Título | Situação |
|-------|--------|----------|
|-------|--------|----------|

| | | |
|------------------------------|---|---|
| Allergan, 2020 | Documento técnico de evidências clínicas e econômicas. | Acatado parcialmente, conforme análise descrita nos subtópicos “evidência clínica”, “avaliação econômica” e “impacto orçamentário” das contribuições técnico-científicas (Seção 12.1) |
| Bonet et al, 2014 | Poster presented at COPHy 2014. | Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – pôster |
| Boyer et al, 2014 | Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |
| Busch et al, 2018 | Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Cebeci e Kir, 2015 | Role of implants in the treatment of diabetic macular edema: focus on the dexamethasone intravitreal implant. | Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – revisão narrativa |
| Çevik et al, 2018 | Comparison of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Diabetic Macular Edema. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população |
| Escobar-Barranco et al, 2015 | Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |
| Fraser et al, 2016 | Bevacizumab or dexamethasone implants for DME: 2-year results (the BEVORDEX study). | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – comparador |
| Gonzalez et al, 2016 | Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. | Não incluído – tipo do estudo e intervenção não contemplam pergunta PICO – análise <i>post hoc</i> |
| Guigou et al, 2014 | Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |
| Guigou et al, 2014 | Guigou S, et al. Étude rétrospective du traitement par Ozurdex® dans l’œdème maculaire diabétique: MOZART study. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |
| Iglicki et al, 2019 | Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – comparador |
| Kidee et al, 2013 | Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – intervenção |
| Malclès et al, 2017 | Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. The Reldex Study. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população |
| Medeiros et al, 2013 | Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população |

| | | |
|-----------------------|--|---|
| Mello et al, 2019 | Effectiveness and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: A Real-World Experience. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população |
| Pacella et al, 2013 | Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |
| Rezkallah et al, 2018 | Evaluation of Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implants of Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes in a Real-World Study. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – população |
| Schmidt et al, 2017 | Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). | Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – revisão narrativa |
| Zhao et al, 2017 | Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – analisa associação do diabetes com glaucoma |

12.2. Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas e analisadas 248 contribuições de experiência ou opinião, no entanto, apenas 123 foram avaliadas, pois 125 se tratavam de duplicatas (n = 32) ou contribuições em branco (n = 93). Dentre as 123 contribuições, 118 foram de pessoas físicas e 05 de pessoas jurídicas, representadas por 02 Secretarias Estaduais de Saúde e 03 Grupos/associação/organização de pacientes. Sete contribuições informaram concordar com a decisão preliminar da Conitec, 11 não concordaram e não discordaram e 105 discordaram da decisão.

Perfil dos participantes

As características demográficas dos participantes, cujas contribuições foram analisadas (n = 123), estão descritas na tabela a seguir:

Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião.

| Características | Número absoluto | % |
|---------------------|-----------------|----|
| Sexo | | |
| Feminino | 80 | 68 |
| Masculino | 38 | 32 |
| Cor ou etnia | | |
| Amarelo | 4 | 3 |
| Branco | 83 | 70 |
| Indígena | 0 | 0 |
| Pardo | 28 | 24 |
| Preto | 3 | 3 |
| Faixa etária | | |
| Menor de 18 anos | 1 | 1 |

| | | |
|----------------------------|----|----|
| 18 a 24 anos | 5 | 4 |
| 25 a 39 anos | 37 | 31 |
| 40 a 59 anos | 52 | 44 |
| 60 anos ou mais | 23 | 20 |
| Regiões brasileiras | | |
| Norte | 2 | 2 |
| Nordeste | 28 | 23 |
| Sul | 14 | 11 |
| Sudeste | 70 | 57 |
| Centro-Oeste | 9 | 7 |

Discordaram da recomendação preliminar

Foram analisadas 105 contribuições que discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Os principais temas argumentados se referiram a: o implante de dexametasona se trata de única terapia corticoide pós falha terapêutica aos anti-VEGF, pois o aumento de citocinas, em alguns casos, só é controlada pelo corticoide; o implante ser menos oneroso que o custo social quando há perda irreversível de visão dos pacientes; e restrição de uso, no SUS, de um medicamento já disponível no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Algumas contribuições:

“O edema macular diabético é uma doença multifatorial e diversos paciente não respondem a terapia com anti-angiogênico e possuem componente anti-inflamatório importante; sendo nesses casos o corticoide a dorga de eleição. O implante biodegradavel de dexametasona tem excelente efeito, ale`m de ter menos efeitos colaterais em relação a pressão ocular comparado a outros anti-inflamatórios disponíveis para uso intraocular.” – Profissional de saúde

“Paciente que são não responsivo a anti-vegf, demonstrou melhora do EMD com o uso do implante de dexametasona” – Profissional de saúde

“Vários pacientes com edema macular diabetico apresentam não só VEGF elevado(neste caso neutralizado pelos anti-VEGFs), como também aumento das citocinas(neste caso o corticoide funciona melhor pois atua diminuindo também o VEGF), contribuindo de forma importante como tratamento eficaz nestes casos” – Paciente

Dentre as 105 contribuições, 26 participantes informaram ter alguma experiência com o medicamento, como profissional de saúde (n = 17), cuidador ou responsável (n = 4) ou paciente (n = 5). Em geral, os pontos positivos com o



uso do implante biodegradável de dexametasona, indicados por esses participantes, foram: boa adesão ao tratamento, considerando o número reduzido de aplicações do implante, melhora ou estabilização da acuidade visual e redução do avanço da retinopatia. Como pontos negativos, destacaram-se: volta da progressão da doença após um tempo do tratamento, risco de infecções no momento da aplicação do implante, aumento da pressão intraocular e do risco de progressão para quadro de catarata.

Concordaram com a recomendação preliminar

Sete contribuições indicaram concordar com a recomendação preliminar da Conitec, mas após análise notou-se que 05 dessas contribuições se confundiram a respeito do tema, pois a justificativa era a favor da incorporação do implante biodegradável de dexametasona.

As 02 contribuições a favor da recomendação preliminar versaram os seguintes comentários:

“O benefício do medicamento é muito pequeno e o custo extremamente caro . A terapêutica adequada é o laser” – Profissional de saúde

“Acho que precisa de muito mais testes, visto que os efeitos adversos são muitos e de grande impacto.” – Interessado no tema

Não concordaram e não discordaram da recomendação preliminar

Onze contribuições indicaram não concordar e não discordar da recomendação preliminar, sendo 10 de pessoas físicas e 01 de pessoa jurídica, representando uma Secretaria Estadual de Saúde. Apenas esta última contribuição versou argumentação suficiente para o contexto da análise:

“É possível ver a relevância do tratamento com o implante para os pacientes não responsivos a aflibercepte. Em relação aos estudos podemos perceber que mesmo o tratamento atual que é o VEGF possui contradições sobre os efeitos e, todavia está incorporado e tem trazido benefícios aos pacientes. Ter uma opção terapêutica para os pacientes não responsivos é trazer mais esperança a vida desses pacientes e diminuir as chances de processos judiciais. Todavia acredito que o demandante pode melhorar a apresentação de dados e pensar em revisar a proposta financeira pensando que em breve haverá no mercado um concorrente (fase 4) e que é interessante que ele seja incorporado. Por outro lado é importante deixar claros no

[Estudos anexados ao formulário de experiência ou opinião](#)

Os estudos anexados nas contribuições do formulário de experiência ou opinião estão dispostos no **Quadro 9**, com motivos de exclusão para análise.

Quadro 13. Referências de documentos anexados na consulta pública - formulário de experiência ou opinião.

| Autor | Título | Situação |
|----------------------------|---|--|
| Akincioglu, et al, 2017 | Outcomes of intravitreal dexamethasone implant in the treatment of recalcitrant diabetic macular edema. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Augustin et al, 2015 | Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: Subgroup analysis of the MEAD study. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Boyer et al, 2014 | Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |
| Busch et al, 2018 | Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Castro-Navarro et al, 2019 | Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Chatziralli et al, 2017 | Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema: Real-Life Data from a Prospective Study and Predictive Factors for Visual Outcome. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Danis et al, 2015 | Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: A pooled analysis of 3-year phase III trials. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Hatz et al, 2018 | Repeated Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Diabetic Macular Oedema Unresponsive to Anti-VEGF Therapy: Outcome and Predictive SD-OCT Features. | Não incluído – tipo do estudo não contempla pergunta PICO – caso-controle |
| Khan et al, 2017 | 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. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Lazic et al, 2014 | Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |
| Maturi et al, 2016 | Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study. | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – comparador |
| Pacella et al, 2016 | An eighteen-month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. | Estudo já contemplado na análise do relatório. |



| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| Pareja-Ríos e Bonaque-González, 2020 | Unilateral intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema: effect in the contralateral eye | Não incluído – estudo não contempla pergunta PICO – relato de caso do efeito no olho contralateral |
| Totan et al, 2016 | Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. | Não incluído – estudo analisado na revisão sistemática de Khan et al, 2017 |

Contribuição de especialista na CP nº 50

Após apreciação, pelo plenário da Conitec, das contribuições recebidas na Consulta Pública, houve apresentação do Dr. Mauro Goldbaum, diretor e representante da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, cuja opinião de especialista foi compartilhada com os membros do plenário, como forma de contribuição técnica-científica sobre o uso do implante biodegradável de dexametasona em pacientes com edema macular diabético. O especialista fez esclarecimento de três questões levantadas na apreciação inicial do tema, que ocorreu na 89ª reunião ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, foram elas:

1) A linha de tratamento para EMD sugerida pelo demandante é adequada?

2) Na situação de resultado terapêutico insatisfatório com antiangiogênicos (anti-VEGF), haveria indicação de laserterapia ou a vitrectomia?

3) O modelo econômico comparando com aflibercepte é adequado?

Fazendo uma explanação de como é a prática clínica no cuidado do EMD, a resposta para a questão 1 foi: Sim, o corticoide tem sido considerado como opção terapêutica de segunda linha (em caso de contra-indicação ao uso de anti-VEGF). A resposta para a questão 2 foi: Geralmente não, a laserterapia para EMD é principalmente usada em casos em casos que não têm envolvimento central da fóvea, em relação à vitrectomia os estudos pivotais para o tratamento do EMD sem tração vítreo-macular não têm demonstrado benefício terapêutico, apesar da melhora anatômica.

Como resposta à terceira questão, foi levantada a seguinte explanação: na prática clínica não há um conceito específico do que seria uma resposta terapêutica ineficaz com anti-VEGF, mas o especialista sugeriu que os termos ‘não-respondedores completos’ e ‘não-respondedores parciais’ caberiam melhor ao uso, pois em todos os pacientes há uma resposta terapêutica, mas por vezes essa melhora é menor que o esperado após tratamento. No entanto, o especialista relatou que na sua prática clínica praticamente todos os pacientes com os quais teve contato durante o tratamento, há algum tipo de resposta terapêutica, e que é muito raro algum paciente apresentar nenhuma resposta, o que para os profissionais é considerada como resposta menor que 20% de melhora da acuidade visual.

Fazendo um panorama geral sobre os mecanismos de ação de anti-VEGF e do implante biodegradável de dexametasona, o especialista esclareceu que este último bloqueia um número maior de citocinas que os anti-VEGF e,



portanto, este seria o fator que seria mais atraente para a incorporação do implante, com potencial de controle de inflamação mais importante em casos crônicos da condição clínica.

Em relação aos efeitos adversos avaliados, o especialista informou que o tempo e a frequência da monitorização do aumento de pressão intraocular de pacientes que são tratados com o implante (semestral) é menor que em caso de um paciente tratado com anti-VEGF (bimensal).

Por fim, em nome da SBRV, o especialista louvou a proposta do demandante para o processo de incorporação e fomentou a opinião desta sociedade, a favor da incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento de EMD.

12.3. Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de incorporação do implante biodegradável de dexametasona, para tratamento de edema macular diabético, foram consideradas importantes para a complementação do relatório, especialmente por trazer as expectativas de adesão ao procedimento, por profissionais e pacientes.

As contribuições analisadas foram majoritariamente contra a recomendação preliminar da Conitec, de não incorporação do medicamento no SUS. As argumentações destacaram os benefícios clínicos que o medicamento oferece em caso de terapêutica ineficaz com antiangiogênicos, com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema. O fabricante do medicamento, e demandante do processo de incorporação, enviou nova proposta de preço do medicamento, com redução de 25% do valor inicial. Além disso, foi realizada nova análise de impacto orçamentário, que considerou o cenário atual de tratamento para a condição clínica, que mantém o tratamento com agente anti-VEGF mesmo quando há resposta terapêutica ineficaz, e um cenário proposto em que o implante seria adotado pós ineficácia de um anti-VEGF. Nesse cenário, incorporação da tecnologia resultaria em uma economia calculada de 45,6 milhões em 5 anos. Foi feita comparação de um cenário hipotético que admite descontinuidade de tratamento de um paciente com resposta terapêutica ineficaz ao anti-VEGF a um cenário em que há incorporação do implante biodegradável de dexametasona, o que permitiu o cálculo de um impacto orçamentário incremental anual de R\$23.889.667, sendo R\$ 121 milhões em 5 anos.

Uma análise comparativa do custo dos três primeiros anos de tratamento com o implante biodegradável de dexametasona, ranibizumabe e aflibercepte também fez parte da contribuição do demandante. Essa análise admite que apesar destes medicamentos estarem posicionados para momentos diferentes do tratamento do edema macular diabético, eles podem ser utilizados em qualquer momento do tratamento a depender da escolha do médico. Portanto, ao longo de três anos de tratamento, o implante biodegradável de dexametasona apresenta uma economia de R\$5.366 e R\$8.823 em comparação com ranibizumabe e aflibercepte, respectivamente, por paciente (por olho).

Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise das evidências apresentadas no relatório.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do plenário presentes na 92ª reunião ordinária da Conitec, no dia 04 de novembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, do implante biodegradável de dexametasona para tratamento de pacientes com edema macular diabético não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF.

Foi considerado que ainda há alguns aspectos não esclarecidos sobre a prática clínica no cuidado do EMD, como o limiar de ineficácia ou insucesso terapêutico com anti-VEGF e que faltam evidências científicas que indiquem se a tecnologia avaliada seria substitutiva para os anti-VEGF ou se deveria ser criada uma segunda linha para o cuidado do EMD. Reiterou-se que as evidências avaliadas no relatório técnico não foram consideradas robustas o suficiente para a tomada de decisão em favor da incorporação do implante biodegradável de dexametasona em casos de ineficácia terapêutica com anti-VEGF, que foi a proposta apresentada pelo demandante. Ademais, não foram adicionadas na consulta pública referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 570/2020.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 58, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar o implante biodegradável de dexametasona no tratamento do edema macular diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.020752/2020-70, 0017760628.

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

Art. 1º Não incorporar o implante biodegradável de dexametasona no tratamento do edema macular diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

15. REFERÊNCIAS

1. IDF – International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. IDF, 2019. 176 p.
2. World Health Organization (WHO). Diabetes [Internet]. Key facts. 2018. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 29/04/2020
3. American Diabetes Association. Diabetes Care. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 [Internet]. 2019. Disponível em http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S139.abstract. Acesso em: 29/04/2020
4. Rodrigues TC, et al. Caracterização de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 do sul do Brasil: complicações crônicas e fatores associados. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(1):67–73.
5. ASRS – American Society of Retina Specialists. Retina Health Series - Diabetic retinopathy, 2016. Disponível em <<https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/3/diabetic-retinopathy>>. Acesso em: 29/04/2020.
6. DSBD – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 491 p. Disponível em <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 29/04/2020.
7. ICE – Internacional Eyecare Center [Internet]. What is diabetic retinopathy? 2020. Disponível em <<https://iec2020.com/eye-health/what-are-retinal-diseases>>. Acesso em: 02 de maio de 2020.
8. World Health Organization (WHO). TADDS: Tool for assessment of diabetes and diabetic retinopathy. Geneva; 2015. Disponível em <https://www.who.int/blindness/publications/TADDS_ENG.pdf>. Acesso em: 29/04/2020.
9. Sabanayagam C, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Feb;7(2):140–9; DOI:10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
10. Ottaiano JAA, et al. As Condições de Saúde Ocular no Brasil 2019 - Conselho Brasileiro de Oftalmologia. 2019. 104 p.
11. GROUP TS. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. Diabetes Care. 2013;36(6):1772-4.
12. Mayer-Davis EJ, et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. Diabet Med. 2012;29(9):1148-52.
13. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy. JAMA. 2017;298(2):902.
14. VARMA R, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1334–40.
15. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res. 2007;2007:43603.
16. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. J Diabetes Complications. 2001;15(5):257–9.
17. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. Mol Vis. 2013;19:1734–46.
18. Zur D, Igllicki M, Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Res. 2019;62(4):231–6.
19. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: Twelve-month study results. Ophthalmology. 2011;118(12):2453–60.
20. Omri S, Behar-Cohen F, Rothschild PR, Gélizé E, Jonet L, Jeanny JC, et al. PKC ζ mediates breakdown of outer blood-retinal barriers in diabetic retinopathy. PLoS One. 2013;8(11):e81600.

21. Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, Ambati J. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(1):1–12.
22. Motta MMS, coblantz J, Melo LGN. Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético. *Rev Bras Oftalmol.* 2009;68(1):59–63.
23. SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Avaliação e manejo da retinopatia no diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad; 2017. p. 300–4.
24. Antonetti DA, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14: 240–248.
25. ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology.* 1991;98:766–85.
26. Bandello F, et al. Diabetic macular edema. In: *Macular Edema.* Karger Publishers, 2017;102-138.
27. Wilkinson CP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology,* 2003;110(9); 1677-1682.
28. Bandello F, et al. Management of Diabetic Retinopathy. *Karger.* 2017;60:165–74.
29. DRSR – The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology.* 1981;88:583–600.
30. DSBD – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2014-2015). 149-153. Disponível em <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/012-Diretrizes-SBD-Retinopatia-Diabetica-pg149.pdf>>. Acesso em 07 de maio de 2020.
31. DRVS - The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol,* 1985;103:1644–52.
32. Qaum T, et al. VEGF-initiated bloodretinal barrier breakdown in early diabetes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science,* 2001, 42(10); 2408–2413.
33. Funatsu H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *American Journal of Ophthalmology,* 2002, 133(1);70–77.
34. Massin P, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-asked, multicentre phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399–2405.
35. Mitchell P, et al. RESTORE Study Group: The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology,* 2011;118:615–625.
36. Nguyen QD, et al. READ-2 Study Group: Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology,* 2010;117:2146–2151.
37. Laugesen CS, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(1): 28–32.
38. Lee SS, et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(4):2135–2138.
39. Razmjoo H, MREZA A, MEHDI T. Evaluation of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in treatment of diabetic macular edema. *Journal of Research in Medical Sciences,* 2012;17:79-82.
40. Bressler NM, 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.
41. Bressler NM, et al. Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in protocol T. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:93–100.
42. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1):21–29.

43. Iverson SM, CLARK WL. Update on the Management of Diabetic Macular Edema. *US Ophthalmic Rev.* 2017;10(01):52.
44. He Y, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC ophthalmology*, 2018;18(1):121.
45. Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA. Ozurdex (Implante Biodegradável para Uso Oftálmico) – Bula para o profissional de saúde, 2015. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiJxMDcxODMyMjIiZiI6MTU0ODE4MDgwMSwiZSwiZjoxNTg4MTgxMTAxXQ.sHL4KOhgBE3hxp0GMezF1MT3a4addewrzKXOVzsmDKtJBFFqXa2Ahgvfp29N8DhbeYZMPSF9kEEXu-L-HMupiQ/?Authorization=Guest>>. Acesso em: 28/04/2020.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2011). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 3 ed. Brasília.
47. Nalçacı S, et al. Dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema resistant to anti-VEGF therapy. *Turkish journal of ophthalmology*, 2019;49(29):73.
48. Khan Z, et al. 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 and Imaging Retina*, 2017;48(2), 160-166.
49. Augustin AJ, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC ophthalmology*, 2015;15(1), 150.
50. Danis R, et al. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. *British Journal of Ophthalmology*, 2015;100(6), 796-801.
51. Akincioglu D, et al. Outcomes of intravitreal dexamethasone implant in the treatment of recalcitrant diabetic macular edema. *Turkish journal of ophthalmology*, 2017;47(5), 274.
52. Busch C, 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 diabetologica*, 2018;55(8), 789-796.
53. Castro-navarro V, et al. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. *BMC ophthalmology*, 2019;19(1), 15.
54. Chatziralli I, et al. Dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema: real-life data from a prospective study and predictive factors for visual outcome. *Diabetes Therapy*, 2017;8(6), 1393-1404.
55. Lazic R, et al. Treatment of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor–Resistant Diabetic Macular Edema With Dexamethasone Intravitreal Implant. *Retina*, 2014;34(4), 719-724.
56. Pacella F, et al. An eighteen-month follow-up study on the effects of Intravitreal Dexamethasone Implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *International journal of ophthalmology*, 2016;9(10), 1427.
57. Shea BJ, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 2017;21:358.
58. Sterne JA, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019:366.
59. Wells G. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (Nos) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Ottawa Hospital Research Institute: Ottawa, ON, Canada, 2000.
60. Penson D.F.; KRISHNASWAMI, S.; JULES, A. et al. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); (Comparative Effectiveness Reviews, No. 88.) Appendix E, Quality of the Literature. 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/>>.
61. Boyer DS, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121(10), 1904-1914.

62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2014). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2 ed. Brasília
63. Conitec. Relatório de Recomendação nº 278. Aflibercepte para edema macular diabético. Junho/2019.
64. Bressler NM, 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 ophthalmology*, 2018;136(3), 257-269.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2012). Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1 ed. Brasília

Apêndice 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec

Quadro 14. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados

| Base | Estratégia de busca | Resultados | Data |
|------------------|---|------------|----------|
| MedLine | ((((("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" OR "diabetic macular edema")))) AND ("dexamethasone intravitreal implant" OR Ozurdex) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])))) | 324 | 17/03/20 |
| | ((((("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" OR "diabetic macular edema")))) AND ("dexamethasone intravitreal implant" OR Ozurdex) AND systematic [sb] | 4 | |
| Embase | 'macular edema'/exp AND ('dexamethasone implant'/exp OR ozurdex) | 870 | 03/04/20 |
| Cochrane Library | "Macular Edema" OR "diabetic macular edema" in Title Abstract Keyword AND "dexamethasone" OR "Ozuedex" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) | 4 | 17/03/20 |

Apêndice 2. Fluxograma de seleção da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec

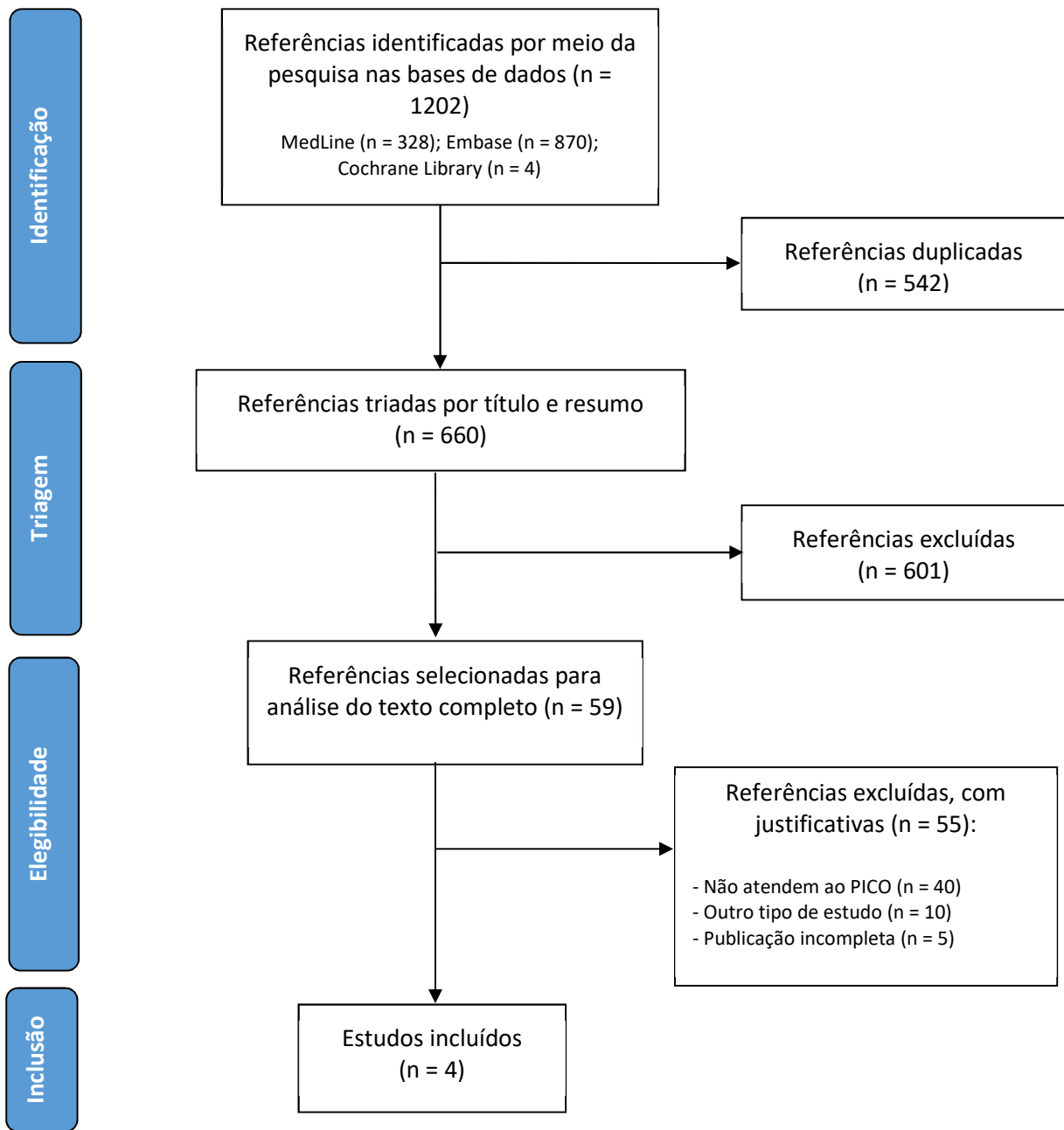
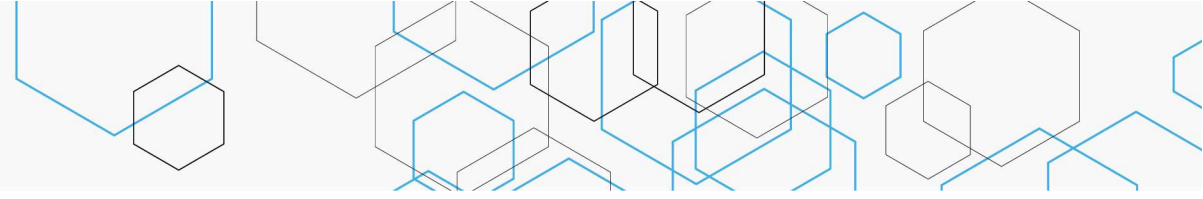


Figura 6. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Apêndice 3. Características dos estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec

Tabela 15. Características dos estudos incluídos na avaliação da evidência científica.

| Estudo | Delineamento | População | Comparação | Seguimento | Principais desfechos avaliados |
|------------------|--|--|---|---------------------------------|--|
| KHAN, 2017 | Revisão sistemática com metanálise | 15 estudos incluídos (Pacientes adultos com EMD e histórico de terapia subótima com anti-VEGF) | Dexametasona vs. Placebo (anti-VEGF) e Pré vs. Pós implante intravítreo de dexametasona | Média de 6 meses (3 – 36 meses) | BCVA |
| AUGUSTIN, 2015 | Ensaio clínico randomizado de fase III | Pacientes adultos com RD associada a EMD com envolvimento da fóvea, previamente tratados com terapia medicamentosa ou laser | Dexametasona vs. Procedimento simulado | 3 anos | Porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 15 letras na BCVA e espessura central da retina |
| DANIS, 2015 | Ensaio clínico randomizado de fase III | Pacientes adultos com RD associada a EMD com envolvimento da fóvea, previamente tratados com terapia medicamentosa ou laser | Dexametasona vs. Procedimento simulado | 3 anos | Alterações da linha de base na ESCR, volume macular, área de espessamento da retina, vazamento macular, perda capilar macular e gravidade da retinopatia diabética |
| LAZIC, 2014 | Observacional prospectivo | Pacientes com DM2 e EMD previamente tratada com bevacizumabe | Pré vs. Pós implante intravítreo de dexametasona | 4 meses | BCVA, EFC e PIO |
| AKINCIOĞLU, 2017 | Observacional retrospectivo | Pacientes ≥ 18 anos de idade com EMD recalcitrante, com pelo menos um olho com acuidade inicial $\leq 0,3$ do LogMAR devido ao EMD, EFC $\geq 300 \mu\text{m}$ por OCT de domínio espectral | Pré vs. Pós implante intravítreo de dexametasona | 12 meses | BCVA, EFC e PIO |
| BUSCH, 2018 | Observacional retrospectivo | Pacientes ≥ 18 anos de idade com DM tipos 1 ou 2 e EMD previamente tratado com anti-VEGF | Switch para implante intravítreo de dexametasona vs. anti-VEGF | 12 meses | Mudanças na acuidade visual e ESC |



| | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|---|---|----------|-----------------------|
| CASTRO- NAVARRO, 2019 | Observacional retrospectivo | Pacientes com DM tipo 1 ou 2 e EMD, previamente tratados com corticoides | Olhos naïve vs. olhos tratados com implante intravítreo de dexametasona | 6 meses | BCVA e EMC |
| CHATZIRALLI, 2017 | Observacional prospectivo | Pacientes com EMD refratária ao tratamento com anti-VEGF | Pré vs. Pós implante intravítreo de dexametasona | 12 meses | BCVA, ESC e segurança |
| NALÇACI, 2019 | Observacional retrospectivo | Pacientes com EMD resistentes ao tratamento com anti-VEGF | Pré vs. Pós implante intravítreo de dexametasona | 6 meses | BCVA, PIO e EFC |
| PACELLA, 2016 | Observacional retrospectivo | Pacientes com EMD resistentes ao tratamento com anti-VEGF | Pré vs. Pós implante intravítreo de dexametasona | 18 meses | BCVA, EMC e segurança |

Legenda: anti-VEGF: anti fator de crescimento endotelial vascular; BCVA: acuidade visual com melhor correção; RD: retinopatia diabética; EMD: edema macular diabético; DM 1 e 2: diabetes *mellitus* tipo 1 e 2; EFC: espessura foveal central; PIO: pressão intraocular; ESC: espessura do subcampo central; ESCR: espessura do subcampo central da retina; EMC: espessura macular central; LogMAR: logaritmo do ângulo mínimo de resolução; OCT: tomografia de coerência óptica;

Apêndice 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Quadro 15. Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e meta-análise incluídos neste parecer.

| Domínios | KHAN, 2017 |
|---|-------------------|
| As perguntas e os critérios de inclusão da pesquisa incluíram os componentes do PICO? | Sim |
| Havia protocolo de revisão? | Sim |
| Houve explicação da seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão? | Não |
| A estratégia de busca foi abrangente? | Sim |
| A seleção dos estudos foi em duplicata? | Sim |
| A extração de dados dos estudos foi em duplicata? | Sim |
| Há lista de estudos excluídos com as justificativas das exclusões? | Não |
| Houve detalhamento adequado dos estudos incluídos? | Não |
| A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi satisfatória? | Sim |
| Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos? | Sim |
| Se a metanálise foi realizada, os métodos para a combinação estatística foram adequados? | Sim |
| Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos incluídos sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências? | Sim |
| Houve discussão e interpretação do risco de viés dos estudos incluídos? | Sim |
| A heterogeneidade observada foi explicada e discutida? | Sim |
| Se eles realizaram uma síntese quantitativa, houve investigação adequada do viés de publicação e discussão do provável impacto nos resultados da revisão? | Sim |
| Os autores relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão? | Sim |
| Qualidade | Moderada |

Avaliação realizada pelo site: http://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Augustin 2015 | ? | ? | + | + | + | + | ? |
| Danis 2016 | ? | ? | + | ? | + | + | ? |

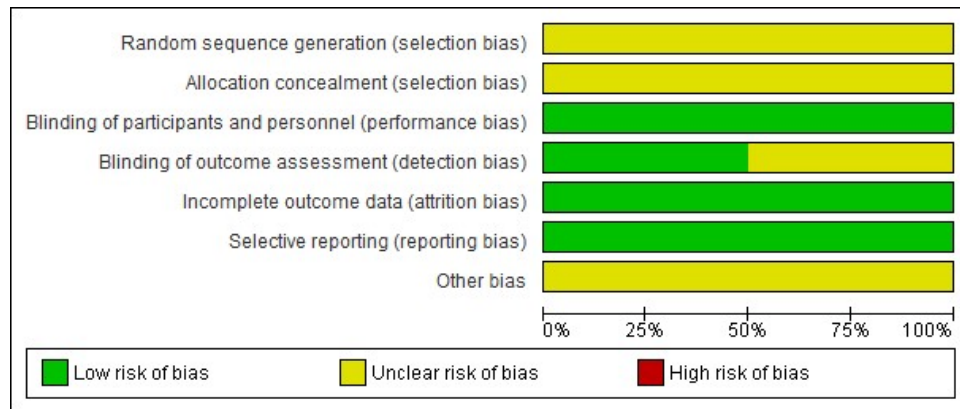


Figura 7. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste parecer.

Quadro 16. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos neste parecer.

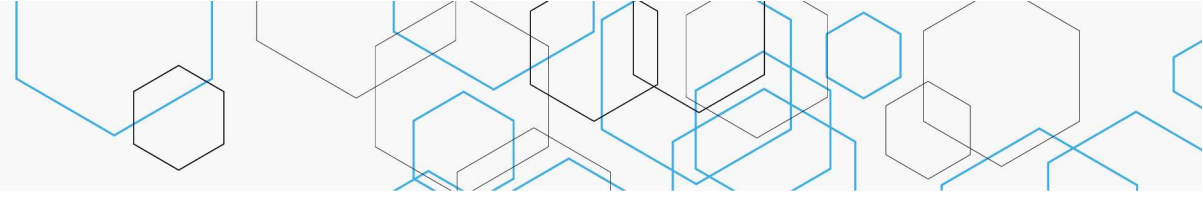
| Parâmetros | AKINCIOĞLU, 2017 | BUSCH, 2018 | CASTRO-NAVARRO, 2019 | CHATZIRALLI, 2017 | LAZIC, 2014 | NALÇACI, 2019 | PACELLA, 2016 |
|--------------------------------|--|-------------|----------------------|-------------------|-------------|---------------|---------------|
| Seleção | Representatividade da amostra na coorte exposta | * | * | * | * | * | * |
| | Seleção da coorte não exposta | * | * | * | * | * | * |
| | Determinação da exposição | * | * | * | * | * | * |
| | Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo | ¬ | ¬ | ¬ | ¬ | ¬ | ¬ |
| Comparabilidade | Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise | * | * | * | * | ¬ | ¬ |
| Desfecho | Avaliação do desfecho | * | * | * | * | * | * |
| | Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos | * | * | * | * | ¬ | * |
| | Adequação de acompanhamento da coorte | ¬ | * | * | * | ¬ | * |
| Total (máximo 9 pontos) | 6 | 7 | 7 | 7 | 4 | 6 | 6 |
| Qualidade | Alta | Alta | Alta | Alta | Baixa | Baixa | Baixa |

Legenda: * = preencheu o critério; ¬ = não preencheu o critério.

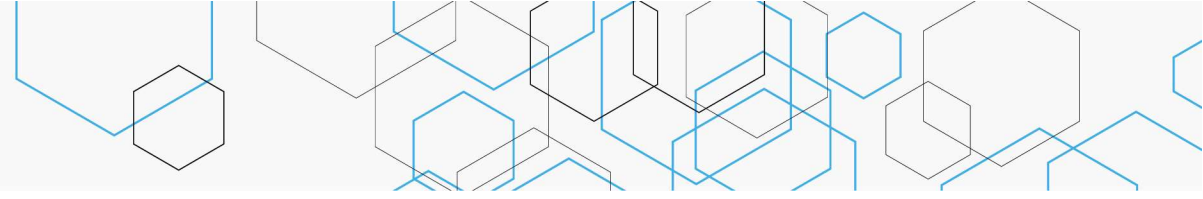
Anexo 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante

Tabela 16. Estratégias de busca apresentadas pelo demandante.

| Identificador | Filtro | Estratégia | N |
|---|--|---|------------|
| BIBLIOTECA COCHRANE | | | |
| Linha da patologia | (Macular Edema) | | |
| Linha da intervenção | (Dexamethasone OR Ozurdex) | | |
| Filtro para RS + ECR | - | | |
| Filtro para estudos observacionais | - | | |
| Filtro para estudos econômicos | - | | |
| ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES | | | |
| | | (Macular Edema) AND (Dexamethasone OR Ozurdex) | 13 |
| PUBMED | | | |
| Linha da patologia | ("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") | 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 | 237 |
| Linha da intervenção | ("dexamethasone intravitreal implant" OR "Ozurdex") | | |
| Filtro para RS + ECR | ((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 | | |



| | | | |
|--|--|---|-----|
| | <p>((“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>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>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”)</p> | 183 |
| <p>Filtro para estudos observacionais</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>Filtro para estudos econômicos</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 pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))</p> | <p>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.))</p> | 10 |
| LILACS | | | |
| <p>Linha da patologia</p> | <p>(“Macular Edema” OR “Edema Macular”)</p> | <p>ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES (“Macular Edema” OR “Edema Macular”) and (“Dexamethasone” OR “Dexametasona” OR “Ozurdex”)</p> | 8 |
| <p>Linha da intervenção</p> | <p>(“Dexamethasone” OR “Dexametasona” OR “Ozurdex”)</p> | | |



Filtro para RS + ECR -

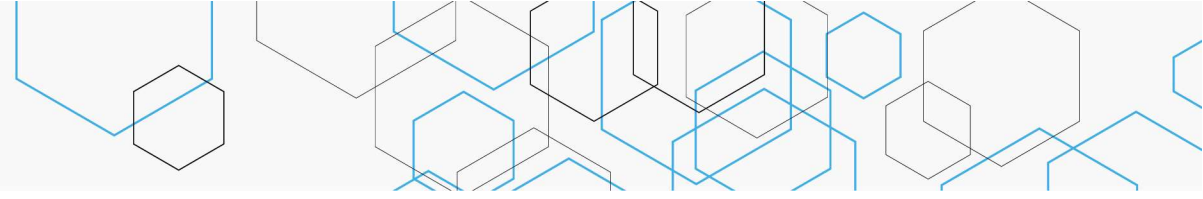
Filtro para estudos observacionais -

(mh:economía 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 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 "Economía da Farmácia" OR "Economía da Farmacología" OR "Economía Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and

Filtro para estudos econômicos

ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

(tw:("Macular Edema" OR "Edema Macular")) AND (tw:("Dexamethasone" OR "Dexametasona" OR "Ozurdex")) AND (tw:((mh:economía 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 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 "Economía da Farmácia" OR "Economía da Farmacología" OR "Economía Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and



"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"))

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

| | |
|---|----------------------------|
| Linha da patologia | (Macular Edema) |
| Linha da intervenção | (Dexamethasone OR Ozurdex) |
| Filtro para RS + ECR | - |
| Filtro para estudos observacionais | - |
| Filtro para estudos econômicos | - |

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES
(Macular Edema) AND (Dexamethasone OR Ozurdex)

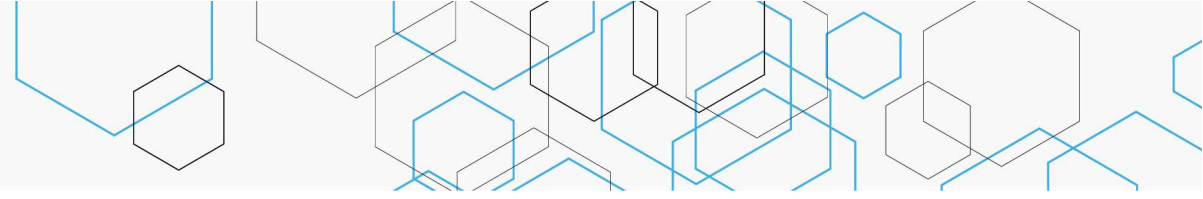
13

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

Anexo 2. Características, relevância e limitações dos estudos incluídos pelo demandante no dossiê

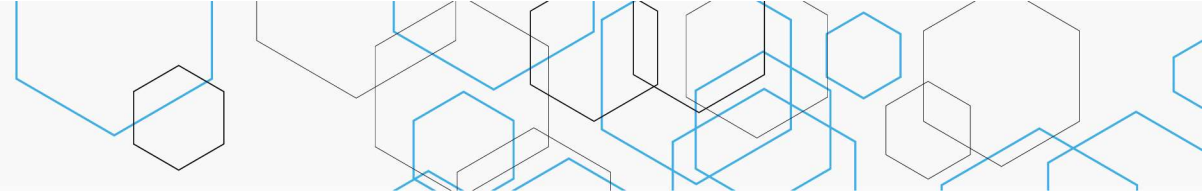
Quadro 17. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – meta-análise e estudo MEAD

| Autor, data | Khan et al., 2017 | MEAD (Maturi, 2016; Boyer, 2014; Augustin, 2015; Danis, 2016) |
|---|--|--|
| 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 | 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 baseline no olho avaliado</p> <p>Secundários: Variação média da BCVA em relação ao baseline durante o estudo, variação na BCVA em relação ao baseline em cada visita, 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.</p> <p>Segurança: EAs e alterações na PIO, achados biomicroscópicos e oftalmoscópicos, e medidas para o controle da diabetes</p> |
| Resultados | Ganho médio de quatro linhas (20 letras de ETDRS); • Tempo médio de acompanhamento de seis meses (amplitude: três a 36 meses); Heterogeneidade: $I^2=90,4$. | <p>População geral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A porcentagem de pacientes com melhora ≥ 15 letras em relação ao baseline 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. <p>População previamente tratada com anti-VEGF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: |



| | | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Desfecho</th> <th colspan="2">Anti-VEGF</th> </tr> <tr> <th>IID 0,7 mg n=25</th> <th>Procedimento simulado n=26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacientes com melhora na BCVA \geq 15 letras, em comparação ao baseline, ao final do estudo, %</td> <td>28,0</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>Média da variação na BCVA, em relação ao baseline, durante o estudo (DP), letras^a</td> <td>+4,2 (8,8)</td> <td>+1,6 (7,6)</td> </tr> <tr> <td>Média da variação na espessura central da retina, em comparação ao baseline, durante o estudo (DP), μm^a</td> <td>-130 (95)</td> <td>-42 (123)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a: Abordagem área sob a curva; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; DP: desvio padrão; IID: implante intravítreo de dexametasona.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes do grupo IID 0,7 mg apresentaram ganho de \geq 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. <p>Limitações.</p> | Desfecho | Anti-VEGF | | IID 0,7 mg n=25 | Procedimento simulado n=26 | Pacientes com melhora na BCVA \geq 15 letras, em comparação ao baseline, ao final do estudo, % | 28,0 | 7,7 | Média da variação na BCVA, em relação ao baseline, 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 baseline, durante o estudo (DP), μm^a | -130 (95) | -42 (123) |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|--|------|-----|---|------------|------------|---|-----------|-----------|
| Desfecho | Anti-VEGF | | | | | | | | | | | | | | | |
| | IID 0,7 mg n=25 | Procedimento simulado n=26 | | | | | | | | | | | | | | |
| Pacientes com melhora na BCVA \geq 15 letras, em comparação ao baseline, ao final do estudo, % | 28,0 | 7,7 | | | | | | | | | | | | | | |
| Média da variação na BCVA, em relação ao baseline, 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 baseline, durante o estudo (DP), μm^a | -130 (95) | -42 (123) | | | | | | | | | | | | | | |
| Limitações | Alta heterogeneidade entre os estudos | <ul style="list-style-type: none"> ● 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. | | | | | | | | | | | | | | |
| Nível de evidência/ Grau de recomendação | B/2A | 1B/A | | | | | | | | | | | | | | |

ECR: ensaio clínico randomizado; IID: implante intravítreo de dexametasona; EMD: edema macular diabético; OCT: Tomografia de coerência óptica; BCVA: melhor acuidade visual corrigida

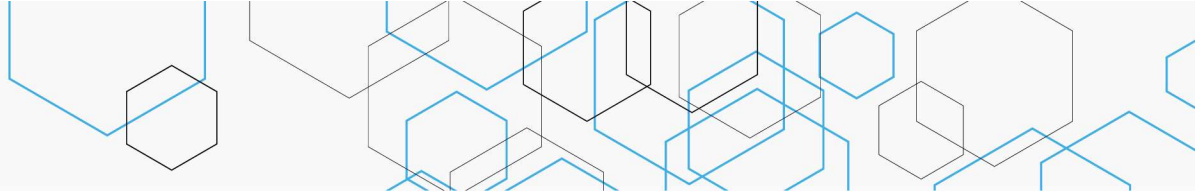


Quadro 17. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – estudos observacionais e não randomizados [continuação]

| Autor, data | Khan et al., 2017 | Lazic et al., 2014 | Pacella et al., 2016 |
|----------------------------------|--|---|---|
| País onde o estudo foi realizado | Turquia | Croácia | Itália |
| Desenho | Estudo retrospectivo 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 | 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>BCVA</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>EFC (µm)</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>VM (µm)</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>BCVA</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>Média EFC</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) | <p>BCVA</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>EMC</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 |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Seis meses: 12,1 ± 1,9 (p<0,001) PIO (mmHg) <ul style="list-style-type: none"> • 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) | <ul style="list-style-type: none"> • Em três meses: 355 µm (182 a 745 µm; p=0,0370) Pressão intraocular <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) • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Não foram relatados eventos inflamatórios, infecciosos, tromboembólicos, toxicidade ocular ou progressão maior para catarata. | <p>menores que no baseline, porém com uma tendência para aumento</p> Estrutura da camada retiniana por OCT <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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.



Quadro 17. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – estudos observacionais e não randomizados [continuação]

| Autor, data | Akincioğlu et al., 2017 | Chatziralli et al., 2014 | Busch et al., 2016 |
|----------------------------------|--|---|---|
| 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 $\leq 0,3$ 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 | Implante intravítreo de dexametasona | Implante intravítreo de dexametasona | Switch para implante intravítreo de dexametasona versus 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>EFC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline: média de $506,76 \pm 166,7$ μm • Diminuiu para $341,36 \pm 146,2$ 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 baseline ($p < 0,0001$; teste t pareado) • A redução média não foi estatisticamente significativa nos meses 5 e 6. <p>BCVA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline: $0,68 \pm 0,38$ LogMAR (amplitude de $0,10$ a $1,80$) | <p>BCVA</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>ESC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline: $537,6 \pm 174,9$ μm • 1º mês: -198 μm • 12º mês: -181 μm • Ao final do estudo, 57,4% dos pacientes apresentaram resolução total do edema macular <p>PIO (mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline: $13,3 \pm 1,4$ mmHg | <p>Acuidade visual</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 versus 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 versus anti-VEGF (OR: 3,71; IC 95%: 1,19 a 11,61; $p = 0,024$) |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Em um mês: melhora significativa para 0,54 ±0,41 LogMAR (p<0,0001, Wilcoxon) | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento sutil no primeiro mês, embora a mudança não tenha sido estatisticamente significante: 15,2 ± 2,3 (p = 0,047) | <ul style="list-style-type: none"> • Variação da acuidade visual no mês 12 em relação ao mês 3: +6,1 (DP: 10,6) com implante de dexametasona versus -0,4 (DP: 10,8) com anti-VEGF (grupo pareado) 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;

Quadro 17. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – estudos observacionais e não randomizados [continuação]

| Autor, data | Hatz et al., 2018 | Castro-Navarro et al., 2019 |
|----------------------------------|--|--|
| 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 | 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>Tempo médio para recorrência</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primeiro ciclo: $4,2 \pm 1,0$ meses • Segundo ciclo: $4,0 \pm 0,9$ meses • Terceiro ciclo: $4,3 \pm 1,2$ meses • Quarto ciclo: $4,1 \pm 0,5$ meses. <p>BCVA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melhora significativa de $7,0 \pm 8,4$ letras no mês 2 em relação ao baseline ($p < 0,001$) • Melhora de $5,1 \pm 6,9$ letras dentro do primeiro e segundo ciclo; <p>Espessura central da retina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa na média no mês 2 em relação ao baseline: o 1º ciclo: redução de 569 ± 251 a $375 \pm 199 \mu\text{m}$; $p < 0,001$; o 2º ciclo: redução 513 ± 241 a $379 \pm 183 \mu\text{m}$; $p < 0,001$; <p>Segurança</p> | <p>BCVA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes previamente tratados: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 61,8 (DP: 13,6) o Dois meses: 66,2 (DP: 12,7) o Quatro meses: 65,6 (DP: 14,8) o Seis meses: 64,8 (DP: 15,5) o Melhora significativa: $p < 0,0016$ por teste de Friedman <p>EMC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes previamente tratados: <ul style="list-style-type: none"> o Baseline: 448,1 (DP: 110,7) μm o Seis meses: 357,5 (DP: 79,1) μm o $P < 0,0001$. <p>Ganho de ≥ 5 e ≥ 10 letras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganho de ≥ 5 letras: <ul style="list-style-type: none"> o Pacientes previamente tratados: 52,7% • Ganho de ≥ 10 letras: |

| | | |
|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento significativo da pressão intraocular dois meses após o 1º implante de dexametasona: de $15,1 \pm 3,3$ mmHg para $18,1 \pm 5,4$ mmHg ($p < 0,001$) • No baseline, 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. | o Pacientes previamente tratados: 29,1% |
| Limitações | <p>Desenho retrospectivo. Pequeno tamanho amostral. Curto período de acompanhamento.</p> | <p>Desenho retrospectivo. Centro único. Pequeno tamanho amostral. 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

Anexo 3. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante

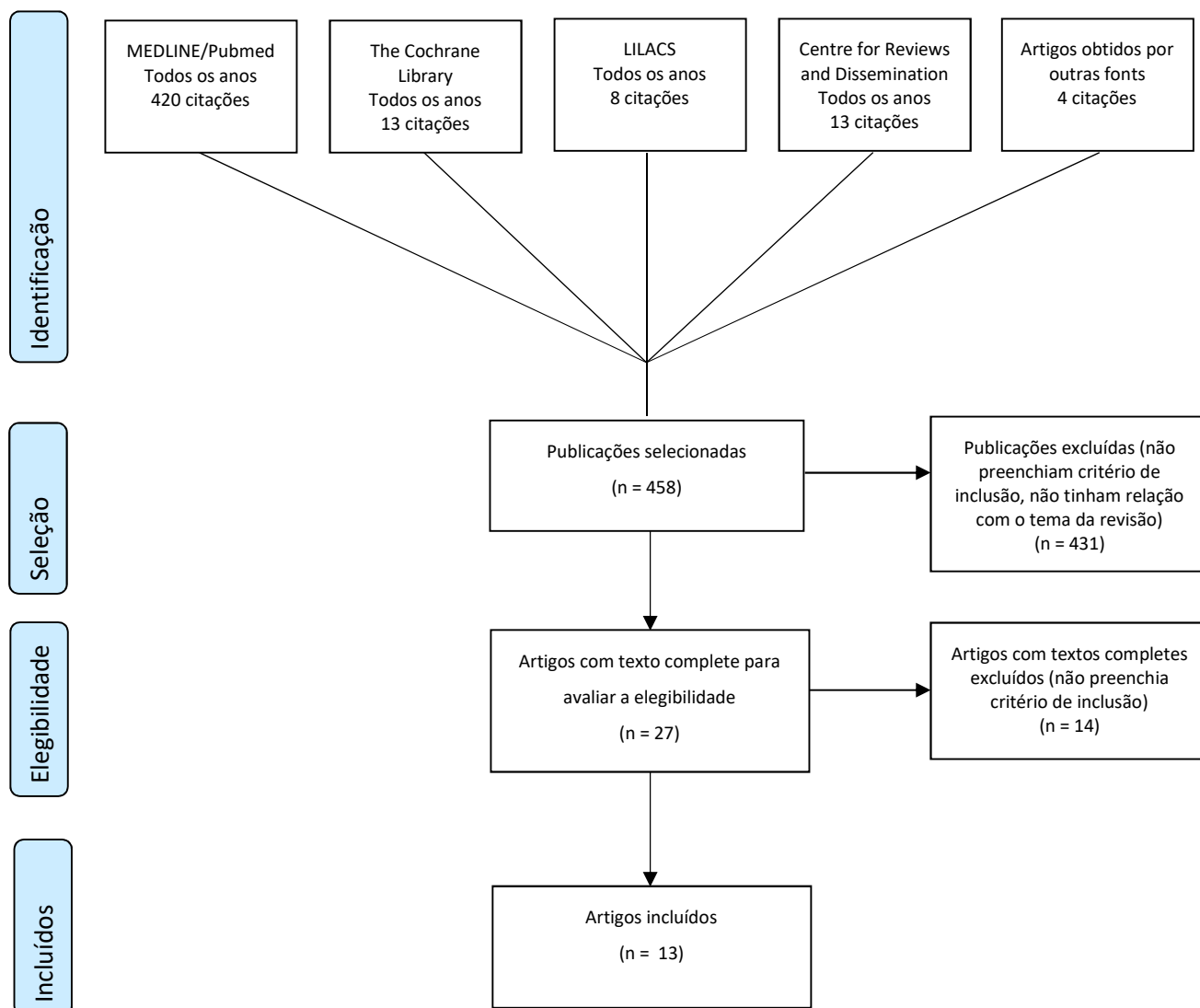


Figura 8. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

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

Anexo 4. Fluxograma de graduação da evidência utilizado pelo demandante

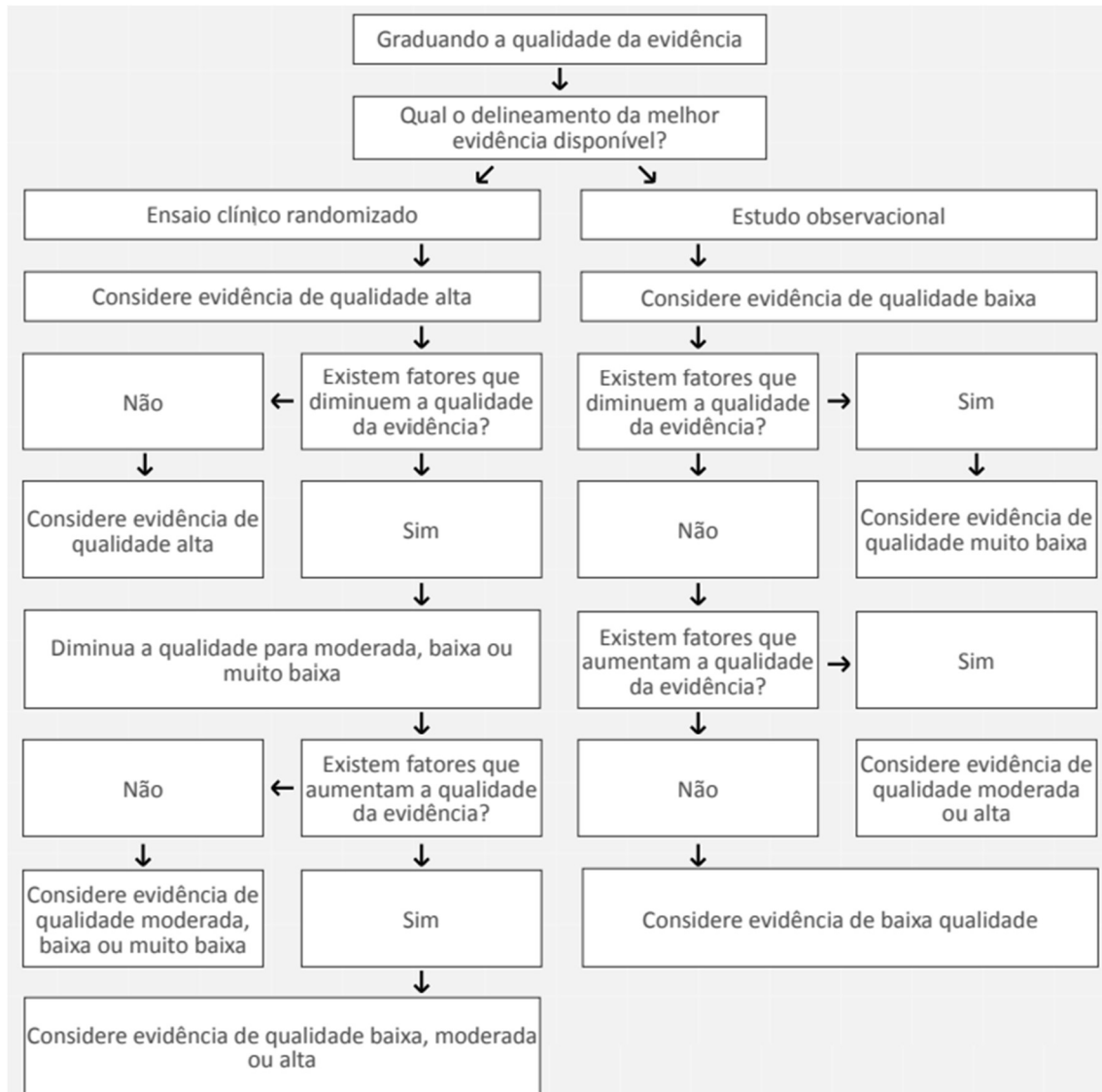


Figura 9. Fluxograma de elaboração da qualidade da evidência. Ministério da Saúde, 2014 (46)

Anexo 5. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Tabela 17. Impacto orçamentário incremental no cenário base, de acordo com o demandante

| 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 |

Tabela 18. Impacto orçamentário incremental para a estimativa epidemiológica no cenário por protocolo, de acordo com o demandante

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

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental para a estimativa por demanda aferida no cenário por protocolo, de acordo com o demandante.

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

