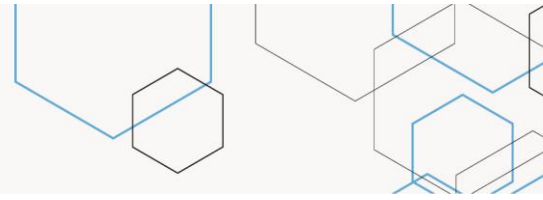


**Implante biodegradável de dexametasona no tratamento do Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF**



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](mailto:conitec@saude.gov.br)

## MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

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

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

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

## TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante.....  | 18 |
| <b>Tabela 2.</b> Classificação da qualidade da evidência.....  | 19 |
| <b>Tabela 3.</b> Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec.....   | 20 |
| <b>Tabela 4.</b> Qualidade das evidências (GRADE).....   | 27 |
| <b>Tabela 5.</b> Resultado da análise de custo-efetividade e razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante..... | 29 |
| <b>Tabela 6.</b> Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada que apresentaram variação da razão de custo-efetividade incremental maior que 1%. .....        | 30 |
| <b>Tabela 7.</b> Parâmetros variados para a ASP.....   | 31 |
| <b>Tabela 8.</b> Estimativa epidemiológica da população elegível, apresentada pelo demandante. ....  | 32 |
| <b>Tabela 9.</b> Estimativa por demanda aferida da população elegível ao tratamento, apresentada pelo demandante. ....   | 33 |
| <b>Tabela 10.</b> Características dos estudos incluídos na avaliação da evidência científica.....  | 43 |
| <b>Tabela 11.</b> Estratégias de busca apresentadas pelo demandante. ....  | 48 |
| <b>Tabela 12.</b> Impacto orçamentário incremental no cenário base, de acordo com o demandante.....  | 62 |
| <b>Tabela 13.</b> Impacto orçamentário incremental para a estimativa epidemiológica no cenário por protocolo, de acordo com o demandante.....                              | 62 |
| <b>Tabela 14.</b> Impacto orçamentário incremental para a estimativa por demanda aferida no cenário por protocolo, de acordo com o demandante.....                         | 62 |

## QUADROS

|  |    |
|--|----|
| <b>Quadro 1.</b> Classificações clínicas da retinopatia diabética.....   | 9  |
| <b>Quadro 2.</b> Classificação do edema macular diabético. ....  | 12 |
| <b>Quadro 3.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....   | 16 |
| <b>Quadro 4.</b> Apresentação de preços disponíveis para a dexametasona (Ozurdex® – Allergan). ....  | 17 |
| <b>Quadro 5.</b> Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.....   | 20 |
| <b>Quadro 6.</b> Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....   | 28 |
| <b>Quadro 7.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadores de edema macular diabético, em que tratamento com anti-VEGF falhou..... | 35 |
| <b>Quadro 8.</b> Estratégias de busca realizadas nas bases de dados .....  | 41 |
| <b>Quadro 9.</b> Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e metanálise incluídos neste parecer.....                                       | 45 |
| <b>Quadro 10.</b> Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos neste parecer.....   | 47 |
| <b>Quadro 11.</b> Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – metanálise e estudo MEAD .....   | 52 |

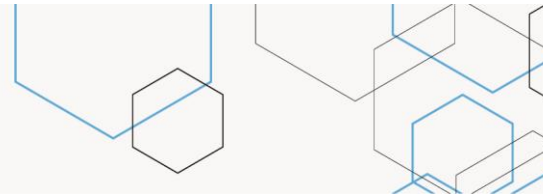
## FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Olho saudável versus olho com alterações oculares em função de retinopatia diabética. .... | 10 |
| <b>Figura 2.</b> Diagrama de Tornado. ....  | 30 |
| <b>Figura 3.</b> Plano de custo-efetividade incremental.....  | 31 |
| <b>Figura 4.</b> Fluxograma do processo de seleção dos estudos. ....  | 42 |
| <b>Figura 5.</b> Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste parecer. .... | 46 |
| <b>Figura 6.</b> Fluxograma de elaboração da qualidade da evidência ....                                    | 60 |
| <b>Figura 7.</b> Fluxograma de elaboração da qualidade da evidência. Ministério da Saúde, 2014 .....        | 61 |



## Sumário

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 1.       | APRESENTAÇÃO .....  | 6  |
| 2.       | CONFLITOS DE INTERESSE.....   | 6  |
| 3.       | RESUMO EXECUTIVO .....  | 7  |
| 4.       | INTRODUÇÃO .....  | 9  |
| 4.1.     | Aspectos clínicos e epidemiológicos .....   | 9  |
| 4.2.     | Diagnóstico .....   | 11 |
| 4.3.     | Classificação da doença.....  | 12 |
| 4.4.     | Tratamento recomendado .....  | 13 |
| 4.5.     | Tratamento não medicamentoso.....   | 13 |
| 4.6.     | Tratamento medicamentoso.....   | 14 |
| 5.       | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....  | 16 |
| 6.       | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....   | 18 |
| 6.1.     | Evidências apresentadas pelo demandante.....  | 18 |
| 6.2.     | Avaliação crítica das evidências .....  | 19 |
| 6.3.     | Evidência clínica.....  | 20 |
| 6.3.1.   | Qualidade metodológica dos estudos .....  | 21 |
| 6.3.2.   | Qualidade da evidência .....  | 22 |
| 6.3.2.1. | BCVA (melhor acuidade visual corrigida).....  | 22 |
| 6.3.2.2. | EFC (espessura foveal central).....   | 23 |
| 6.3.2.3. | PIO (pressão intraocular).....  | 24 |
| 6.3.2.4. | ESC (espessura do subcampo central) .....   | 24 |
| 6.3.2.5. | EMC (espessura macular central) .....   | 24 |
| 6.3.2.6. | Morfologia da retina e grau de retinopatia diabética .....  | 25 |
| 6.3.2.7. | Segurança .....   | 26 |
| 7.       | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....   | 28 |
| 7.1.     | Avaliação econômica.....  | 28 |
| 7.2.     | Análise de impacto orçamentário .....   | 32 |
| 8.       | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....  | 34 |
| 9.       | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....  | 34 |
| 10.      | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 35 |
| 11.      | REFERÊNCIAS .....   | 37 |
|          | Apêndice 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec.....    | 41 |
|          | Apêndice 2. Fluxograma de seleção da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec.....      | 42 |
|          | Apêndice 3. Características dos estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec .....            | 43 |
|          | Apêndice 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos .....  | 45 |
|          | Anexo 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante .....                           | 48 |
|          | Anexo 2. Características, relevância e limitações dos estudos incluídos pelo demandante no dossiê ..... | 52 |
|          | Anexo 3. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante.....                               | 60 |
|          | Anexo 4. Fluxograma de graduação da evidência utilizado pelo demandante.....                            | 61 |
|          | Anexo 5. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....                               | 62 |



## 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<sup>®</sup>), para o tratamento de Edema Macular Diabético em pacientes que falharam 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 declararam não possuir 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  $\mu$ m nos grupos tratados com dexametasona *versus* 62,1  $\mu$ 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.

## 4. INTRODUÇÃO

### 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).

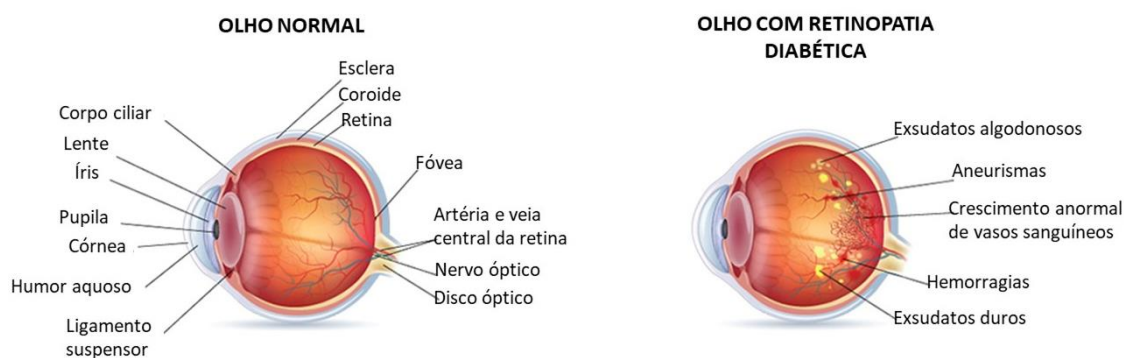
Dentre as complicações crônicas microvasculares mais comuns, a RD está presente em um terço dos pacientes com DM e seu desenvolvimento é resultado direto de um quadro de hiperglicemia crônica que pode danificar e até obstruir vasos sanguíneos que nutrem a retina (**Quadro 1**) (5).

*Quadro 1. Classificações clínicas da retinopatia diabética.*

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

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

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 (6).

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 (7). 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% (8).

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 (9), 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 (10).

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 (10).

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 (10).

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 (10), e a duração do diabetes é identificado como principal fator de risco para desenvolvimento do EMD (14).

#### 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 (10,15,16). 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 (10).

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 (17). 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 (18).

### 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 (19):

- Espessamento da retina a 500  $\mu\text{m}$  ou no centro da mácula;
- Exsudatos duros dentro de 500  $\mu\text{m}$  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 (20).

Uma escala internacional de gravidade de doenças clínicas, baseada na classificação do estudo *Early Treatment Diabetic Retinopathy* (19) 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 (21).

#### 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 (22).

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 (10).

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

#### 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 (19,23):

- 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 (24). 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 (19). A redução do campo visual e alteração na adaptação claro/escuro são identificados como possíveis efeitos adversos (10).



**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 mal sucedidos. Os casos em que há indicações na RD são (10):

- 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 (25).

#### 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 (26). 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 (27). Sabendo disso, vários ensaios clínicos randomizados prospectivos demonstraram a superioridade da injeção intravítrea sobre o tratamento de fotocoagulação a laser (28-30). A terapia com anti-VEGF é atualmente considerada o padrão-ouro no tratamento do EMD (22).

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 (10):

- 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.

A literatura tem resultados contraditórios acerca do tratamento com anti-VEGF. Alguns estudos mostram uma diminuição da eficácia intravítrea explicada pelo aumento da depuração da molécula (31,32). Também foi sugerido que o efeito dessa terapia pode ser temporário e precise de doses de reforço, e ainda, que sua coadministração com outras terapias possa ter melhor performance no tratamento do EMD (33). 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 (34,35), 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 (36).

**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 (10).

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 (37).

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 (38).

## 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 (38).

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 (38).

*Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.*

|   |   |
|---|---|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento   |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Dexametasona  |
| <b>Nome comercial</b>                     | Ozurdex®  |
| <b>Apresentação</b>                       | 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)   |
| <b>Detentor do registro</b>               | Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA  |
| <b>Fabricante</b>                         | Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA  |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | 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.  |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Tratamento de edema macular diabético após falha terapêutica a agentes anti-VEGF  |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | 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

**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 Fábrica 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).

| <b>APRESENTAÇÃO</b>   | <b>Preço proposto para a incorporação*</b> | <b>Preço Fábrica (ICMS 18%)**</b> | <b>Preço praticado em compras públicas***</b> |
|---|--|-----------------------------------|---|
| 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.*

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>População</b>                | Pacientes adultos com edema macula diabético após falha à terapia com agente anti-VEGF   |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Implante biodegradável de dexametasona   |
| <b>Comparação</b>               | Placebo  |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.<br>Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental |
| <b>Tipo de estudo</b>           | 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) (

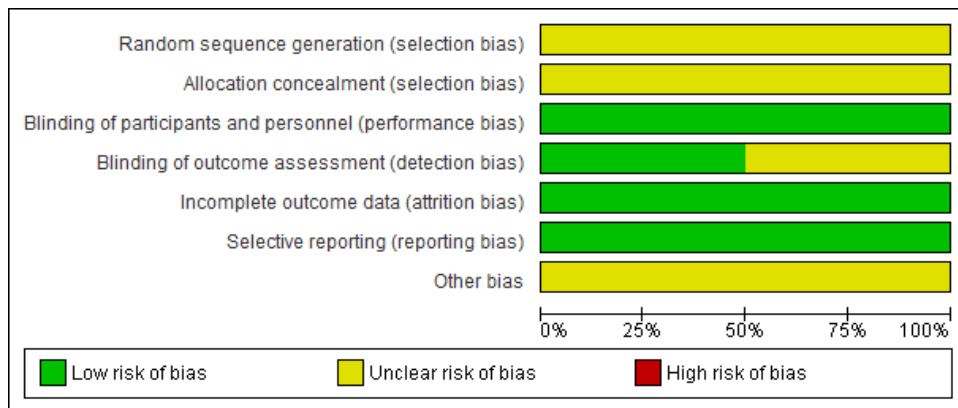
**Quadro 9.** Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e metanálise incluídos neste parecer.

|                 |            |
|-----------------|------------|
| <b>Domínios</b> | 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             |
| <b>Qualidade</b>  | <b>Moderada</b> |

Avaliação realizada pelo site: [http://www.amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](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 5.** Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste parecer.

**Quadro 10.** Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos neste parecer.



|                                | Parâmetros   | AKINCIOĞLU,<br>2017 | BUSCH,<br>2018 | CASTRO-<br>NAVARRO,<br>2019 | CHATZIRALLI,<br>2017 | LAZIC,<br>2014 | NALÇACI,<br>2019 | PACELLA,<br>2016 |
|--------------------------------|--|---------------------|----------------|-----------------------------|----------------------|----------------|------------------|------------------|
| <b>Seleção</b>                 | 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 | ¬                   | ¬              | ¬                           | ¬                    | ¬              | ¬                | ¬                |
| <b>Comparabilidade</b>         | Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise                           | *                   | *              | *                           | *                    | ¬              | ¬                | ¬                |
| <b>Desfecho</b>                | Avaliação do desfecho  | *                   | *              | *                           | *                    | *              | *                | *                |
|                                | Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos                              | *                   | *              | *                           | *                    | ¬              | *                | *                |
|                                | Adequação de acompanhamento da coorte  | ¬                   | *              | *                           | *                    | ¬              | *                | *                |
| <b>Total (máximo 9 pontos)</b> |  | 6                   | 7              | 7                           | 7                    | 4              | 6                | 6                |
| <b>Qualidade</b>               |  | Alta                | Alta           | Alta                        | Alta                 | Baixa          | Baixa            | Baixa            |

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

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 o 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 (40).

**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 $\geq 5$ ou $\geq 10$ 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 $\geq 15$ 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**.

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.*

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>População</b>                | Pacientes adultos com edema macula diabético após falha à terapia com agente anti-VEGF                                       |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Implante biodegradável de dexametasona   |
| <b>Comparação</b>               | Placebo  |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Eficácia, efetividade e segurança  |
| <b>Tipo de estudo</b>           | Meta-análises, 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 (41). O fluxograma de seleção dos estudos encontra-se detalhado no **Apêndice 2**.

Foram incluídos uma revisão sistemática (42), dois ensaios clínicos (43,44) e sete estudos observacionais (41,45-50).

### 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 (51), *Risk of Bias* da Cochrane (52) e *Newcastle-Ottawa Scale* (53), para revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais, respectivamente.

De acordo com o AMSTAR (51), 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) (44) apresentou um risco de viés moderado, enquanto o ensaio de Augustin e colaboradores (2015) (43) 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* (53) foi aplicada aos estudos observacionais que tiveram as seguintes pontuações: quatro (49), seis (41,45,50) e sete (46-48) 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 (54):

- 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 (41,49,50) e quatro estudo foram avaliados de alta qualidade (45-48).

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 e estudos observacionais. Quando da presença de ECR no conjunto de estudos e tendo em vista que o número de eventos é significativamente superior àqueles dos estudos observacionais, e que estas coortes possuem limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo, considerou-se a evidência com maior peso na avaliação da qualidade de cada desfecho.

#### 6.3.2.1. BCVA (melhor acuidade visual corrigida)

Na meta-análise de Khan e colaboradores (2017) (42) 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*) (19). 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 (45): 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 (43): 21,5% dos pacientes tratados com dexametasona *versus* 11,1% com simulação apresentaram ganho de  $\geq 15$  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 (47): 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  $\geq 5$  letras de acuidade foi de 70% e 52,7% nos pacientes naïve e não naïve, respectivamente ( $p = 0,1281$ ).
- CHATZIRALLI, 2017 (48): 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 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 (49): 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 (41): 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 (50): 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) (49) 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.

Akincioglu e colaboradores (2017) (45) 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 (55), que reportou um intervalo mínimo de 6 meses de resposta.

Já no estudo de Nalçaci e colaboradores (2019) (41) 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) (45) 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) (49), 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) (41) que descreveu um aumento da PIO de  $14,9 \pm 2,7 \text{ mmHg}$  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) (46) 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  $+ 18,3 \pm 145,9 \mu\text{m}$  no grupo anti-VEGF e  $- 92,8 \pm 173,6 \mu\text{m}$  (grupo dexametasona) ( $p < 0,001$ ). O valor médio da ESC no mês inicial do estudo era  $462,9 \mu\text{m}$  ( $124,7 \mu\text{m}$  de desvio padrão).

Já no estudo de Chatziralli e colaboradores (2017) (48) 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 ( $537,6 \pm 174,9 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,001$ ). No mês 12 do acompanhamento a ESC diminuiu significativamente em  $181 \mu\text{m}$ , enquanto a diminuição máxima foi observada no mês 1 ( $- 198 \mu\text{m}$ ).

### 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) (50) apresentaram os resultados apenas de forma gráfica ( $p < 0,001$ ). Já no estudo de Castro-Navarro e colaboradores (2019) (47) a EMC média foi de  $466,2 (189,7) \mu\text{m}$  e  $448,1 (110,7) \mu\text{m}$  nos pacientes naïve e não-naïve, respectivamente ( $p = 0,5830$ ); e diminuiu para  $339,3 (92,5) \mu\text{m}$  e



357,5 (79,1)  $\mu\text{m}$ , 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) (44) descreve os achados anatômicos do ensaio clínico MEAD (55) 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  $\pm 12$  meses, o que ao final do estudo reduziu a ESCR em média 117,3 e 127,8  $\mu\text{m}$  nos grupos tratados com dexametasona 0,7 e 0,35 mg *versus* 62,1  $\mu\text{m}$  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) (43) 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) (48) 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) (50) 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) (43) reportou eventos adversos relacionados à catarata em 70,3% dos pacientes fáticos basais no subgrupo tratado com dexametasona; 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).**

| № de participantes  | Risco de viés      | Inconsistência     | Evidência indireta | Imprecisão             | Outras considerações | Desfechos  | Certeza da evidência |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|----------------------|--|----------------------|
| <b>Melhor acuidade visual corrigida (BCVA)</b>              |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 288<br>(1 ECR e 7 observacionais)                           | grave <sup>a</sup> | não grave          | não grave          | grave <sup>d</sup>     | 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.  | ⊕⊕○○<br>BAIXA        |
| <b>Espessura foveal central (EFC)</b>                       |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 67<br>(3 observacionais)                                    | grave <sup>c</sup> | não grave          | não grave          | grave <sup>d</sup>     | nenhum               | Diminuição estatisticamente significativa da EFC em dois estudos, mantida até um mínimo de 5 meses de acompanhamento   | ⊕⊕○○<br>BAIXA        |
| <b>Pressão intraocular (PIO)</b>                            |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 67<br>(3 observacionais)                                    | grave <sup>c</sup> | não grave          | não grave          | grave <sup>d</sup>     | nenhum               | Aumento mínimo e estatisticamente não significativos até o mês 6, pós injeção do implante.   | ⊕⊕○○<br>BAIXA        |
| <b>Espessura do subcampo central (ESC)</b>                  |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 159<br>(2 observacionais)                                   | grave <sup>c</sup> | grave <sup>e</sup> | não grave          | não grave              | nenhum               | Reduções significativas foram reportadas até os 12 meses de acompanhamento, pós injeção do implante.   | ⊕⊕○○<br>BAIXA        |
| <b>Espessura macular central (EMC)</b>                      |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 116<br>(2 observacionais)                                   | grave <sup>c</sup> | não grave          | não grave          | grave <sup>f</sup>     | 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.                           | ⊕⊕○○<br>BAIXA        |
| <b>Morfologia da retina e grau de retinopatia diabética</b> |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 1115<br>(2 ECRs)  | grave <sup>a</sup> | 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.   | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA     |
| <b>Segurança (acompanhamento da PIO e EA)</b>               |                    |                    |                    |                        |                      |  |                      |
| 576<br>(1 ECR e 2 observacionais)                           | grave <sup>a</sup> | não grave          | não grave          | não grave <sup>b</sup> | 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. | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA     |

**Explicações:** a. Viés de seleção (geração de sequência aleatória; ocultação de alocação). O papel do suporte financeiro recebido pela indústria farmacêutica também não é bem descrito.

b. Os estudos observacionais têm população pequena para este desfecho, porém foi considerada a evidência do ECR que tem n e número de eventos maior.

c. Nos estudos observacionais há alto risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão, implicando prejuízo à comparabilidade entre os grupos.

d. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito (intervalo de confiança muito amplo).

e. Os estudos não são comparáveis para este desfecho devido às diferentes abordagens de mensuração e variação do acompanhamento dos pacientes

f. 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 (56) (**Quadro 6**).

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

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

Na análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante, o estudo de Augustin e colaboradores (43) foi utilizado como base para avaliação. O desfecho foi identificado como o percentual de pacientes com melhora de 15 ou mais letras na BCVA, que de acordo com o estudo base, 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 (43):

- 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          |
|--|---------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>CUSTO TOTAL</b>                             | <b>R\$11.709,33</b> | <b>R\$2.140,16</b>    | <b>R\$9.569,16</b>   |
| 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            |
| <b>EFICÁCIA</b>                                |                     |                       |                      |
| Melhora ≥15 letras em 3 anos                   | 24,19%              | 6,65%                 | 17,54%               |
| Acuidade Visual (Letras)                       | 51,31               | 49,84                 | 1,47                 |
| <b>RCEI: % de Melhora ≥15 letras em 3 anos</b> |                     |                       | <b>R\$ 54.568,99</b> |
| <b>RCEI: % Acuidade visual (Letras)</b>        |                     |                       | <b>R\$ 6.516,18</b>  |

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

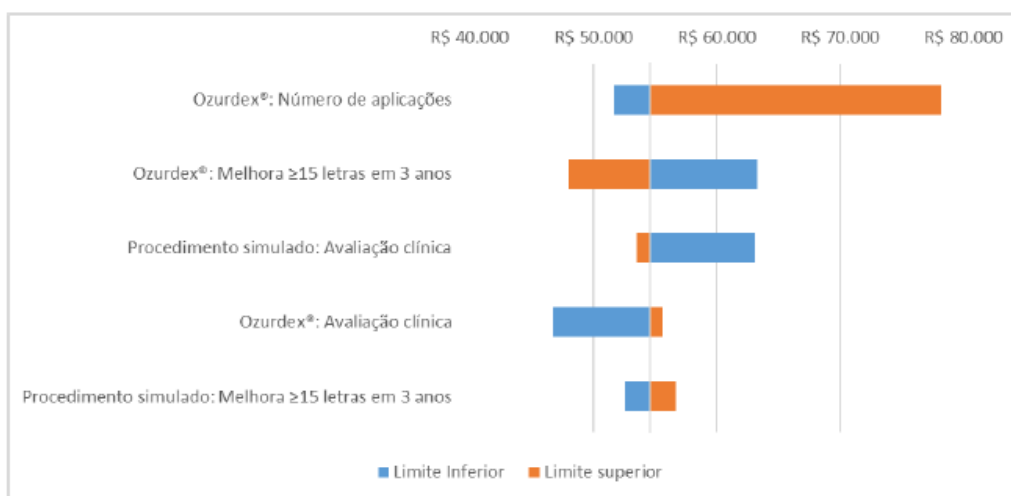
Na análise de sensibilidade univariada (ASU), os parâmetros na tabela abaixo (**Tabela 6**) apresentaram uma variação da RCEI maior do que 1%, e a variação desses parâmetros resultou em RCEI de R\$ 46.693,89 a R\$ 78.168,11 (**Figura 2**).



**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 |
|---|--------------|--------|--------|
| <b>Ozurdex®: Número de aplicações</b>                                       | 4,10         | 3,86   | 6,00   |
| <b>Ozurdex®: Melhora <math>\geq 15</math> letras na BCVA em 3 anos</b>      | 28,00%       | 25,20% | 30,80% |
| <b>Procedimento simulado: Avaliação clínica</b>                             | 16,00        | 3,20   | 17,60  |
| <b>Ozurdex®: Avaliação clínica</b>  | 16,00        | 4,10   | 17,60  |
| <b>Procedimento simulado: Melhora <math>\geq 15</math> letras em 3 anos</b> | 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 (43), diferindo da indicação da bula para 6 aplicações semestrais ao longo de 3 anos, que resultaria maior RCEI de acordo com a ASU.

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) (43) 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  $< 0$ ).

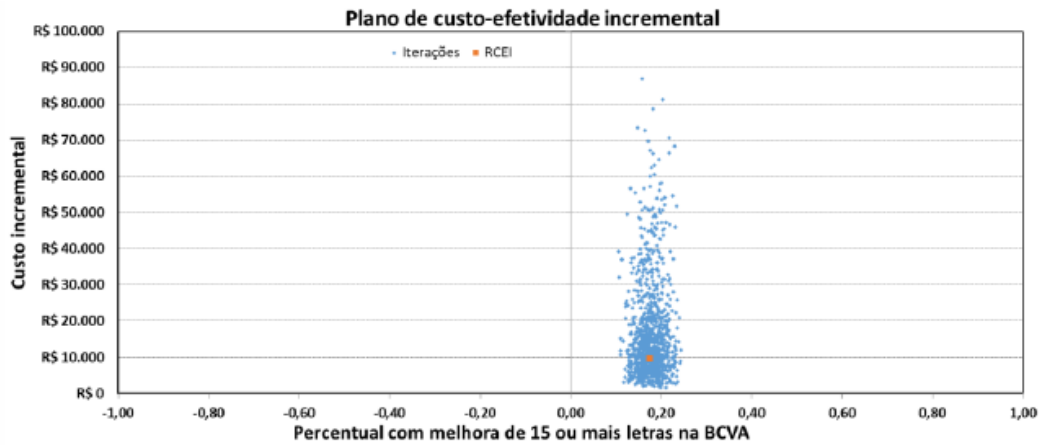


Figura 3. Plano de custo-efetividade incremental.

De acordo com a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (56), 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 (40): 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 (57), 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 (58). 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:

|                       | 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**               |  |

\*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:

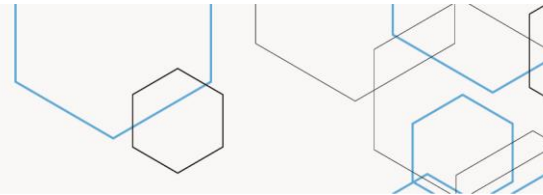
- Estimativa epidemiológica: R\$ 343,05 a 360,17 milhões do primeiro ao quinto ano, representando um impacto total de R\$ 1,76 bilhões em 5 anos
- Demanda aferida: impacto de R\$ 32 milhões ao ano e um acumulado de R\$ 159,61 milhões em 5 anos.

### 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 (59). 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)*<sup>2</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>3</sup> e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>4</sup>. Foram encontradas as seguintes análises:

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

O NICE (2015) recomenda o implante de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético apenas se: 1) o implante deve ser usado em um olho com uma lente intra-ocular (pseudofácica) e 2) o paciente não responde ao tratamento com não corticoide ou se o tratamento é inadequado (59).

- *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 (60).

- *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 (61).

## 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]*).

---

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

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

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

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 7.** 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 acetonida  | Corticoide        | Intravítrea          | Fase 4 <sup>a</sup> | ANVISA e EMA<br>Sem registro<br>FDA<br><u>Registrado (2014)</u> |

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://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*. <sup>a</sup> 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](http://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  $\pm$  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 (42) 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-VEGF1. 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. 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](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. 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.
7. 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](https://www.who.int/blindness/publications/TADDS_ENG.pdf)>. Acesso em: 29/04/2020.
8. 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.
9. Ottaiano JAA, et al. As Condições de Saúde Ocular no Brasil 2019 - Conselho Brasileiro de Oftalmologia. 2019. 104 p.
10. 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.
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. Motta MMS, coblantz J, Melo LGN. Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético. *Rev Bras Oftalmol*. 2009;68(1):59–63.
16. 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.
17. Antonetti DA, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14: 240–248.
18. ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766–85.
19. Bandello F, et al. Diabetic macular edema. In: *Macular Edema*. Karger Publishers, 2017;102-138.
20. Wilkinson CP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003;110(9); 1677-1682.
21. Bandello F, et al. Management of Diabetic Retinopathy. *Karger*. 2017;60:165–74.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Qaum T, et al. VEGF-initiated bloodretinal barrier breakdown in early diabetes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2001, 42(10); 2408–2413.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Laugesen CS, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(1): 28–32.
31. Lee SS, et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(4):2135–2138.
32. 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.
33. Bressler NM, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for centralinvolved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257–69.
34. 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.
35. 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.
36. Iverson SM, CLARK WL. Update on the Management of Diabetic Macular Edema. *US Ophthalmic Rev*. 2017;10(01):52.
37. 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.
38. 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.eyJqdGkiOiIiXMDcxODMyMm5iZil6MTU4ODE4MDgwMSwiZXhwIjoxNTg4MTgxMTAxXzQ.sHL4KOhgBE3hxpOGMezF1MT3a4addewrzkXOVzsmcktJBFFqXa2Ahgvfp29N8DhbeYZMPSF9kEEXu-L-HMupiQ/?Authorization=Guest>>. Acesso em: 28/04/2020.
39. 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.
40. Nalçaci S, et al. Dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema resistant to anti-VEGF therapy. *Turkish journal of ophthalmology*, 2019;49(29):73.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Akincioğlu D, et al. Outcomes of intravitreal dexamethasone implant in the treatment of recalcitrant diabetic macular edema. *Turkish journal of ophthalmology*, 2017;47(5), 274.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Sterne JA, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019:366.
52. 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.
53. 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/>>.
54. 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.
55. 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
56. Conitec. Relatório de Recomendação nº 278. Aflibercepte para edema macular diabético. Junho/2019.
57. 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.
58. 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
59. National Institute For Health And Care Excellence (NICE). Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance, 2015. Disponível em <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta349/resources/dexamethasone-intravitreal-implant-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82602616240069>>. Acesso em: 21/04/2020.

60. Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). Dexamethasone (Ozurdex). Common Drug Review, 2018. Disponível em <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0535\\_Ozurdex\\_Oct-26-18.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0535_Ozurdex_Oct-26-18.pdf)>. Acesso em: 21/04/2020.
61. Scottish Medicines Consortium (SMC). Dexamethasone 700 mg intravitreal implant in applicator (Ozurdez). Product Update, 2015. Disponível em <[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1558/dexamethasone\\_ozurdez\\_final\\_april\\_2015\\_updated\\_060515\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1558/dexamethasone_ozurdez_final_april_2015_updated_060515_for_website.pdf)>. Acesso em: 21/04/2020.

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

**Quadro 81.** 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

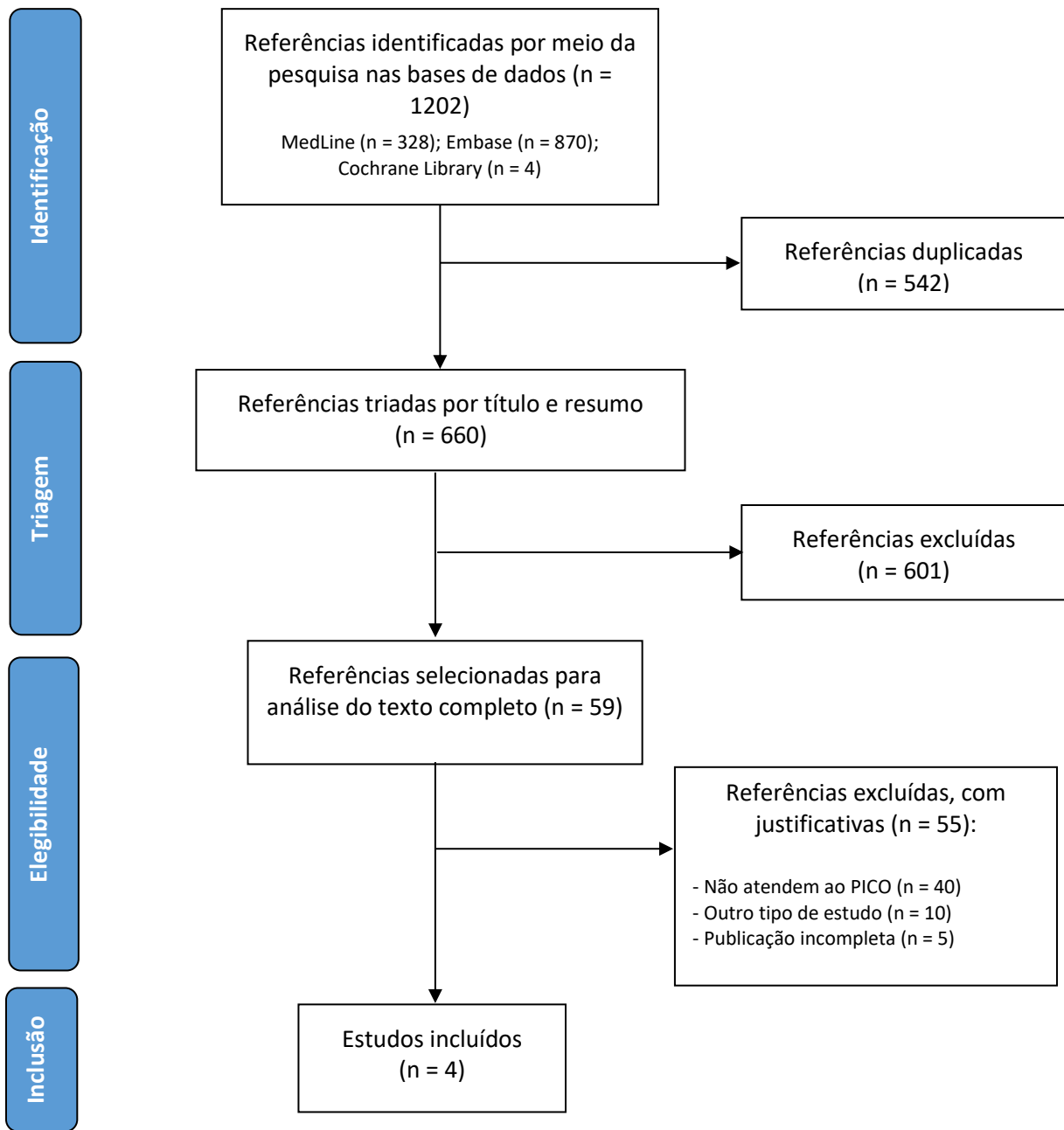


Figura 4. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



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

**Tabela 10.** 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 $\geq 15$ 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 $\geq 18$ 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 $\geq 18$ 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-<br>NAVARRO,<br>2019 | Observacional<br>retrospectivo | Pacientes com DM tipo 1 ou 2 e EMD,<br>previamente tratados com corticoides | Olhos naïve vs. olhos tratados<br>com implante intravítreo de<br>dexametasona | 6 meses  | BCVA e EMC            |
| CHATZIRALLI,<br>2017        | Observacional<br>prospectivo   | Pacientes com EMD refratária ao tratamento<br>com anti-VEGF                 | Pré vs. Pós implante intravítreo<br>de dexametasona                           | 12 meses | BCVA, ESC e segurança |
| NALÇACI,<br>2019            | Observacional<br>retrospectivo | Pacientes com EMD resistentes ao tratamento<br>com anti-VEGF                | Pré vs. Pós implante intravítreo<br>de dexametasona                           | 6 meses  | BCVA, PIO e EFC       |
| PACELLA,<br>2016            | Observacional<br>retrospectivo | Pacientes com EMD resistentes ao tratamento<br>com anti-VEGF                | Pré vs. Pós implante intravítreo<br>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;

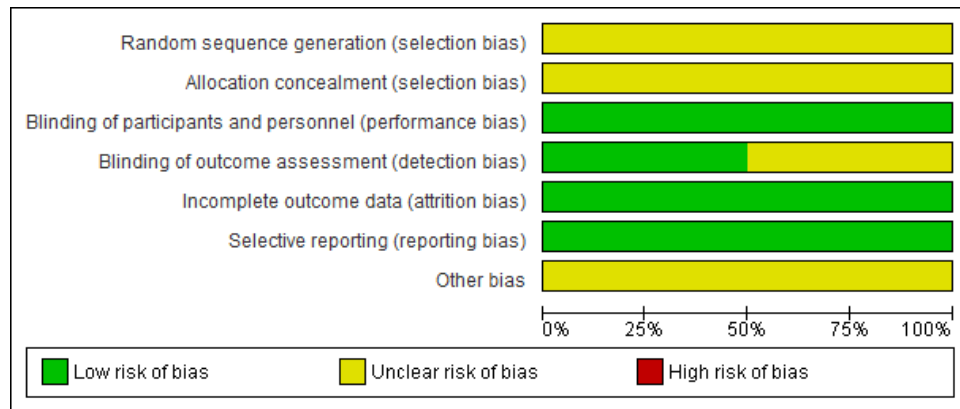
## Apêndice 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Quadro 9. Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e metanálise incluídos neste parecer.

| <b>Domínios</b>   | <b>KHAN, 2017</b> |
|---|-------------------|
| 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               |
| <b>Qualidade</b>  | <b>Moderada</b>   |

Avaliação realizada pelo site: [http://www.amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](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 5.** Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste parecer.

*Quadro 10. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos neste parecer.*

| Parâmetros                     | AKINCIOĞLU,<br>2017  | BUSCH,<br>2018 | CASTRO-<br>NAVARRO,<br>2019 | CHATZIRALLI,<br>2017 | LAZIC,<br>2014 | NALÇACI,<br>2019 | PACELLA,<br>2016 |
|--------------------------------|--|----------------|-----------------------------|----------------------|----------------|------------------|------------------|
| <b>Seleção</b>                 | 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 | ¬              | ¬                           | ¬                    | ¬              | ¬                | ¬                |
| <b>Comparabilidade</b>         | Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise                           | *              | *                           | *                    | *              | ¬                | ¬                |
| <b>Desfecho</b>                | Avaliação do desfecho  | *              | *                           | *                    | *              | *                | *                |
|                                | Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos                              | *              | *                           | *                    | *              | ¬                | *                |
|                                | Adequação de acompanhamento da coorte  | ¬              | *                           | *                    | *              | ¬                | *                |
| <b>Total (máximo 9 pontos)</b> | 6  | 7              | 7                           | 7                    | 4              | 6                | 6                |
| <b>Qualidade</b>               | 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 11.** Estratégias de busca apresentadas pelo demandante.

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



|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <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><b>ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA OBSERVACIONAL</b><br/>         (“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> <p style="text-align: right;"><b>183</b></p>   |
| <p><b>Filtro para estudos observacionais</b></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><b>Filtro para estudos econômicos</b></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><b>ESTRATÉGIA 3 - BUSCA ECONÔMICA</b><br/>         (“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> <p style="text-align: right;"><b>10</b></p> |
| <b>LILACS</b>                                    |  |  |
| <p><b>Linha da patologia</b></p>                 | <p>(“Macular Edema” OR “Edema Macular”)</p>  | <p><b>ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES</b></p>   |
| <p><b>Linha da intervenção</b></p>               | <p>(“Dexamethasone” OR “Dexametasona” OR “Ozurdex”)</p>  | <p>(“Macular Edema” OR “Edema Macular”) and (“Dexamethasone” OR “Dexametasona” OR “Ozurdex”)</p> <p style="text-align: right;"><b>8</b></p>  |

Filtro para RS + ECR -

Filtro para estudos observacionais -

(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de 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 da Vida" OR "Valor de la Vida" OR "Valoración 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 Farmacéutica" 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:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de 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 da Vida" OR "Valor de la Vida" OR "Valoración 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 Farmacéutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and

1

"Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoconomía 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**

-

**ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Macular Edema) AND (Dexamethasone OR Ozurdex)

**13**

**Filtro para estudos observacionais**

-

**Filtro para estudos econômicos**

-

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 11. Resumo dos estudos incluídos na análise crítica pelo demandante – metanálise e estudo MEAD

| Autor, data                             | Khan et al., 2017  | MEAD (Maturi, 2016; Boyer, 2014; Augustin, 2015; Danis, 2016)  |
|---|--|--|
| <b>País onde o estudo foi realizado</b> | -  | 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  |
| <b>Desenho</b>                          | Revisão sistemática com meta-análise.  | ECR de fase III, multicêntrico, mascarado, controlado por procedimento simulado  |
| <b>População</b>                        | 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   |
| <b>Intervenção</b>                      | Implante intravítreo de dexametasona.  | II D 0,7 mg, IID 0,35 mg e procedimento simulado   |
| <b>Desfechos</b>                        | Variação da BCVA   | <p><b>Primário:</b> Porcentagem de pacientes com melhora de <math>\geq 15</math> letras na BCVA em relação ao baseline no olho avaliado</p> <p><b>Secundários:</b> 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 <math>\geq 20/40</math> a cada visita do estudo, e variação média da espessura central da retina por OCT durante o estudo, em relação ao baseline.</p> <p><b>Segurança:</b> EAs e alterações na PIO, achados biomicroscópicos e oftalmoscópicos, e medidas para o controle da diabetes</p>  |
| <b>Resultados</b>                       | 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><b>População geral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A porcentagem de pacientes com melhora <math>\geq 15</math> letras em relação ao baseline foram 22,2%, 18,4% e 12,0% (<math>p \leq 0,018</math>), para IID 0,7 mg, IID 0,35 mg e grupo procedimento simulado, respectivamente;</li> <li>• Início de ação significativamente mais rápido foi observado para os grupos tratados com IID 0,7 mg (<math>p &lt; 0,001</math>) e IID 0,35 mg (<math>p = 0,005</math>), quando comparados ao grupo procedimento simulado;</li> <li>• A porcentagem de pacientes com BCVA <math>\geq 20/40</math>, foi significativamente superior nos grupos tratados com IID, quando comparados ao grupo procedimento simulado (<math>p \leq 0,048</math>);</li> <li>• A média da redução na espessura central da retina, em relação ao baseline, foi de <math>-111,6 \pm 134,1 \mu\text{m}</math> para o IID 0,7 mg, <math>-107,9 \pm 135,8 \mu\text{m}</math> para o IID 0,35 mg e <math>-41,9 \pm 116,0 \mu\text{m}</math> para o grupo procedimento simulado (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>População previamente tratada com anti-VEGF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> <li>• Para pacientes previamente tratados com anti-VEGF:</li> </ul> |

|   |                                       | <b>Desfecho</b>  | <b>Anti-VEGF</b>           |                                       |
|---|---------------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|
|   |                                       |  | <b>IID 0,7 mg<br/>n=25</b> | <b>Procedimento<br/>simulado n=26</b> |
|   |                                       | 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 <sup>a</sup>  | +4,2 (8,8)                 | +1,6 (7,6)                            |
|   |                                       | Média da variação na espessura central da retina, em comparação ao baseline, durante o estudo (DP), $\mu\text{m}^a$  | -130 (95)                  | -42 (123)                             |
|   |                                       | <sup>a</sup> : Abordagem área sob a curva; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; DP: desvio padrão; IID: implante intravítreo de dexametasona.   |                            |                                       |
|   |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes do grupo IID 0,7 mg apresentaram ganho de <math>\geq</math> 15 letras na BCVA, em relação ao baseline, significativamente mais rápida, quando comparado aos pacientes do grupo procedimento simulado (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>● 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.</li> </ul>   |                            |                                       |
| <b>Limitações</b>                                       | Alta heterogeneidade entre os estudos | Limitações. <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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;</li> <li>● O estudo não forneceu informações sobre o uso do IID em combinação com laser ou outro tratamento para EMD;</li> <li>● O esquema posológico utilizado pode ter eficácia limitada e doses mais frequentes podem melhorar os resultados;</li> <li>● 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.</li> </ul> |                            |                                       |
| <b>Nível de evidência/<br/>Grau de<br/>recomendação</b> | 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 11. 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><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 0,56 ± 0,38</li> <li>• Um mês: 0,41 ± 0,27 (p&lt;0,001)</li> <li>• Três meses: 0,44 ± 0,28 (p=0,008)</li> <li>• Seis meses: 0,59 ± 0,39 (p=0,39)</li> </ul> <p><b>EFC (µm)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 517 ± 136</li> <li>• Um mês: 290 ± 60 (p&lt;0,001)</li> <li>• Três meses: 314 ± 88 (p&lt;0,001)</li> <li>• Seis meses: 411 ± 126 (p=0,01)</li> </ul> <p><b>VM (µm)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 13,6 ± 1,9</li> <li>• Um mês: 11,0 ± 1,4 (p&lt;0,001)</li> <li>• Três meses: 11,3 ± 1,5 (p&lt;0,001)</li> </ul> | <p><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 0,29 linhas no teste de Snellen</li> <li>• Em um mês: 0,34 linhas (p=0,24)</li> <li>• Em dois meses: 0,39 linhas (p=0,0381)</li> <li>• Em três meses: 0,38 linhas (p=0,07)</li> <li>• Em quatro meses: 0,31 linhas (p=0,65)</li> </ul> <p><b>Média EFC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 462 µm (amplitude de 228 a 732 µm)</li> <li>• Em um mês: 366 µm (203 a 615 µm; p=0,0343)</li> <li>• Em dois meses: 346 µm (211 a 812 µm; 0,0288)</li> </ul> | <p><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 16,54 ±10,85 letras</li> <li>• Aumentou significativamente em T1, T3, T4, T9 e T15 (p&lt;0,001) em relação ao baseline</li> <li>• Em T6, T12 e T18 os valores foram maiores que no baseline (p&lt;0,001), porém com uma tendência para redução</li> </ul> <p><b>EMC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 521,8 ±174,5 µm</li> <li>• Reduziu significativamente em T1, T3, T4, T9 e T15 em relação ao baseline (p&lt;0,001)</li> <li>• Em T6 (p&lt;0,01), T12 e T18 (p&lt;0,001) os valores de EMC foram significativamente</li> </ul> |



|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seis meses: 12,1 ± 1,9 (p&lt;0,001)</li> </ul> <b>PIO (mmHg)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 16,5 ± 3,3</li> <li>• 1 semana: 18,4 ± 3,7 (p=0,01)</li> <li>• Um mês: 19,5 ± 5,3 (p=0,01)</li> <li>• Três meses: 18,5 ± 4,8 (p=0,04)</li> <li>• Seis meses: 17,1 ± 4,1 (p=0,26)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em três meses: 355 µm (182 a 745 µm; p=0,0370)</li> </ul> <b>Pressão intraocular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão &gt;21 mmHg foi registrada durante o estudo em 3 dos 16 olhos (19%) incluídos</li> <li>• Baseline: 15,38 mmHg (amplitude de 12 a 19 mmHg)</li> <li>• Em um mês: 18,93 mmHg (16 a 24 mmHg; p=0,0003);</li> <li>• Em dois meses: 19,5 mmHg (16 a 27 mmHg; p=0,0003);</li> <li>• Em três meses: 17,5 mmHg (15 a 21 mmHg; p=0,0048);</li> <li>• Em quatro meses: 16,25 mmHg (14 a 18 mmHg; p=0,24).</li> </ul> <b>Segurança</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não foram relatados eventos inflamatórios, infecciosos, tromboembólicos, toxicidade ocular ou progressão maior para catarata.</li> </ul> | <p>menores que no baseline, porém com uma tendência para aumento</p> <b>Estrutura da camada retiniana por OCT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul> <b>Segurança</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não foram observadas hipertensão descontrolada, hiperlipidemia, doença renal, ou outras comorbidades</li> <li>• A pressão intraocular não foi significativamente aumentada durante os 18 meses de acompanhamento</li> </ul> |
| <b>Limitações</b>                               | Pequeno tamanho amostral.<br>Curto tempo de acompanhamento.  | Pequeno tamanho amostral.<br>Curto tempo de acompanhamento.<br>Desenho de estudo não randomizado.  | Pequeno tamanho amostral.<br>Desenho retrospectivo  |
| <b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b> | 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 11. 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 $\geq 18$ 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, e um acompanhamento mínimo de seis meses após as injeções  | Pacientes com EMD (ESC $> 320$ $\mu\text{m}$ ) refratários ao tratamento anterior com agentes anti-VEGF   | Pacientes $\geq 18$ 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><b>EFC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: média de 506,76 <math>\pm</math> 166,7 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>• Diminuiu para 341,36 <math>\pm</math> 146,2 <math>\mu\text{m}</math> no mês 1 (<math>p &lt; 0,0001</math>; teste t pareado), e foi mantida nos quatro meses seguintes</li> <li>• As medidas do mês 4 foram significativamente menores comparadas ao baseline (<math>p &lt; 0,0001</math>; teste t pareado)</li> <li>• A redução média não foi estatisticamente significativa nos meses 5 e 6.</li> </ul> <p><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 0,68 <math>\pm</math> 0,38 LogMAR (amplitude de 0,10 a 1,80)</li> </ul> | <p><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganho médio de 5,2 letras ao final do estudo</li> <li>• 29 pacientes (53,7%) demonstraram melhora na BCVA. Destes, 53,7% ganharam <math>\geq 5</math> letras, 29,6% <math>\geq 10</math> letras e 14,8% <math>\geq 15</math> letras;</li> </ul> <p><b>ESC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 537,6 <math>\pm</math> 174,9 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>• 1º mês: -198 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>• 12º mês: -181 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>• Ao final do estudo, 57,4% dos pacientes apresentaram resolução total do edema macular</li> </ul> <p><b>PIO (mmHg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: 13,3 <math>\pm</math> 1,4 mmHg</li> </ul> | <p><b>Acuidade visual</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que fizeram a troca para o implante de dexametasona apresentaram maior ganho de acuidade visual comparado ao grupo anti-VEGF (<math>p &lt; 0,004</math>)</li> <li>• Análise de regressão logística multivariada: olhos no grupo dexametasona foram mais propensos a ganhar <math>\geq 5</math> letras versus anti-VEGF (OR: 3,93; IC 95%: 1,19 a 13,00; <math>p = 0,025</math>)</li> <li>• Análise de regressão logística multivariada: olhos no grupo dexametasona foram mais propensos a ganhar <math>\geq 10</math> letras versus anti-VEGF (OR: 3,71; IC 95%: 1,19 a 11,61; <math>p = 0,024</math>)</li> </ul> |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em um mês: melhora significativa para <math>0,54 \pm 0,41</math> LogMAR (<math>p &lt; 0,0001</math>, Wilcoxon)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento sutil no primeiro mês, embora a mudança não tenha sido estatisticamente significante: <math>15,2 \pm 2,3</math> (<math>p = 0,047</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação da acuidade visual no mês 12 em relação ao mês 3: <math>+6,1</math> (DP: 10,6) com implante de dexametasona versus <math>-0,4</math> (DP: 10,8) com anti-VEGF (grupo pareado)</li> </ul> <p><b>ESC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes tratados com implante de dexametasona apresentaram maior redução da ESC comparado ao grupo anti-VEGF (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Variação da ESC no mês 12 em relação ao mês 3: <math>-92,8</math> (DP: 173,6) com implante de dexametasona versus <math>+18,3</math> (DP: 145,9) com anti-VEGF (grupo pareado).</li> </ul> <p><b>Desfechos pela abordagem AUC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olhos no grupo dexametasona apresentaram melhor desempenho na visão (<math>p = 0,008</math>) e nos desfechos anatômicos (<math>p &lt; 0,001</math>) durante o acompanhamento versus grupo anti-VEGF</li> <li>• Variação da acuidade visual no mês 12 em relação ao mês 3: <math>+15,2</math> (DP: 21,0) com implante de dexametasona versus <math>+2,4</math> (DP: 16,8) com anti-VEGF (grupo pareado)</li> <li>• Variação da ESC no mês 12 em relação ao mês 3: <math>-223,6</math> (DP: 339,3) com implante de dexametasona versus <math>-30,3</math> (DP: 301,8) com anti-VEGF (grupo pareado)</li> </ul> |
| <b>Limitações</b>                                   | Pequeno tamanho amostral.<br>Curto tempo de acompanhamento.  | Pequeno tamanho amostral.  | Natureza retrospectiva do estudo e as limitações observadas em cenário de vida real, especialmente subtratamento  |
| <b>Nível de evidência/<br/>Grau de recomendação</b> | 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 11. 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 $\geq 1$ implantes intravítreo de dexametasona, acompanhados por $\geq 6$ meses, e com BCVA $\geq 30$ e $\leq 80$ 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 $\geq 5$ e $\geq 10$ letras na acuidade visual   |
| Resultados                       | <p><b>Tempo médio para recorrência</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeiro ciclo: <math>4,2 \pm 1,0</math> meses</li> <li>• Segundo ciclo: <math>4,0 \pm 0,9</math> meses</li> <li>• Terceiro ciclo: <math>4,3 \pm 1,2</math> meses</li> <li>• Quarto ciclo: <math>4,1 \pm 0,5</math> meses.</li> </ul> <p><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora significativa de <math>7,0 \pm 8,4</math> letras no mês 2 em relação ao baseline (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Melhora de <math>5,1 \pm 6,9</math> letras dentro do primeiro e segundo ciclo;</li> </ul> <p><b>Espessura central da retina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução significativa na média no mês 2 em relação ao baseline: o 1º ciclo: redução de <math>569 \pm 251</math> a <math>375 \pm 199 \mu\text{m}</math>; <math>p &lt; 0,001</math>; o 2º ciclo: redução <math>513 \pm 241</math> a <math>379 \pm 183 \mu\text{m}</math>; <math>p &lt; 0,001</math>;</li> </ul> <p><b>Segurança</b></p> | <p><b>BCVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes previamente tratados: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Baseline: 61,8 (DP: 13,6)</li> <li>o Dois meses: 66,2 (DP: 12,7)</li> <li>o Quatro meses: 65,6 (DP: 14,8)</li> <li>o Seis meses: 64,8 (DP: 15,5)</li> <li>o Melhora significativa: <math>p &lt; 0,0016</math> por teste de Friedman</li> </ul> </li> </ul> <p><b>EMC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes previamente tratados: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Baseline: 448,1 (DP: 110,7) <math>\mu\text{m}</math></li> <li>o Seis meses: 357,5 (DP: 79,1) <math>\mu\text{m}</math></li> <li>o <math>P &lt; 0,0001</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ganho de <math>\geq 5</math> e <math>\geq 10</math> letras</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganho de <math>\geq 5</math> letras: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacientes previamente tratados: 52,7%</li> </ul> </li> <li>• Ganho de <math>\geq 10</math> letras:</li> </ul> |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento significativo da pressão intraocular dois meses após o 1º implante de dexametasona: de 15,1 ±3,3 mmHg para 18,1 ±5,4 mmHg (p&lt;0,001)</li> <li>• 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</li> <li>• Não foram observados EAs adicionais.</li> </ul> | o Pacientes previamente tratados: 29,1%  |
| <b>Limitações</b>                                   | <p>Desenho retrospectivo.<br/>Pequeno tamanho amostral.<br/>Curto período de acompanhamento.</p>  | <p>Desenho retrospectivo.<br/>Centro único.<br/>Pequeno tamanho amostral.<br/>Curto período de acompanhamento.</p> |
| <b>Nível de evidência/<br/>Grau de recomendação</b> | 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

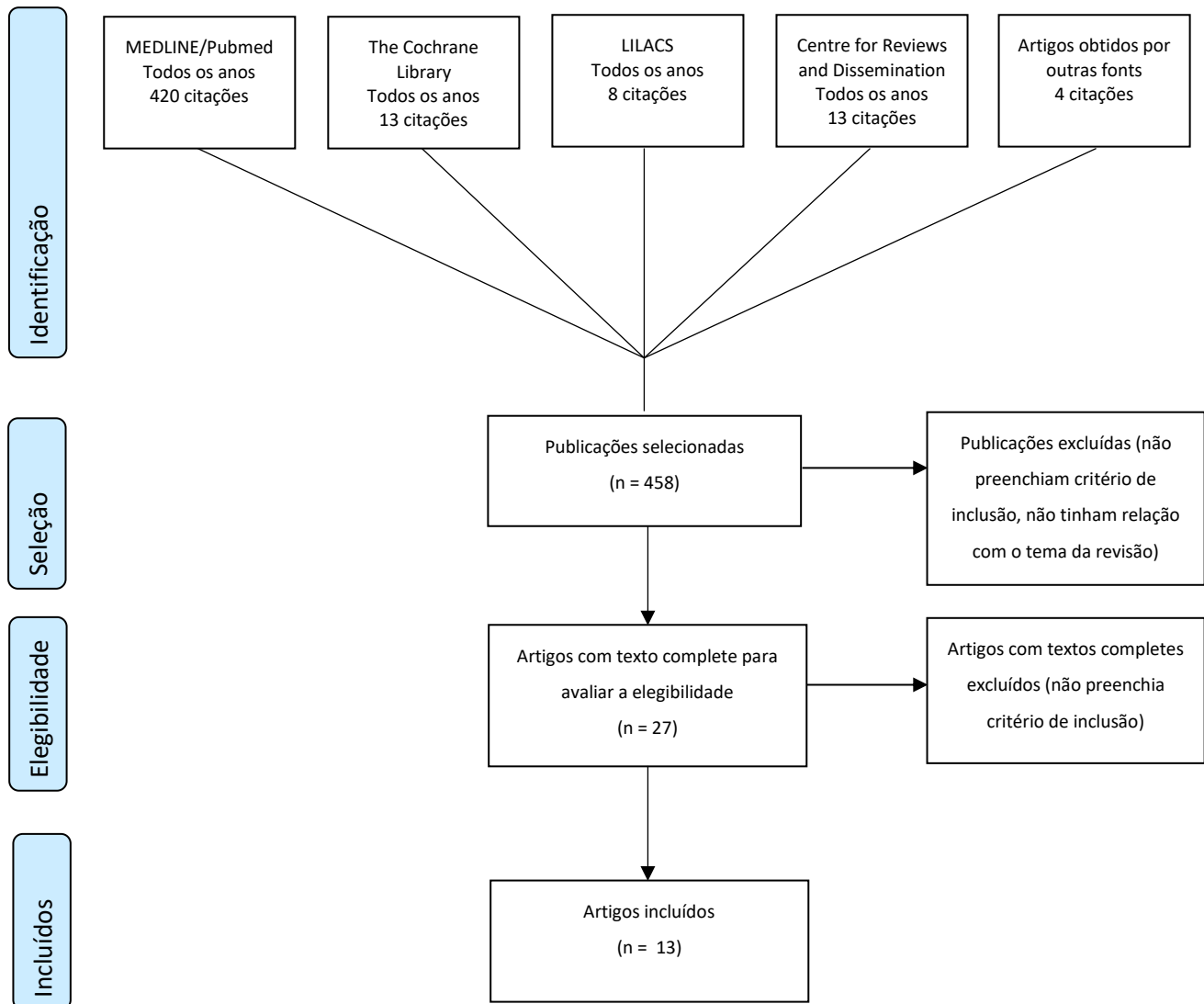


Figura 6. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

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



## Anexo 4. Fluxograma de graduação da evidência utilizado pelo demandante

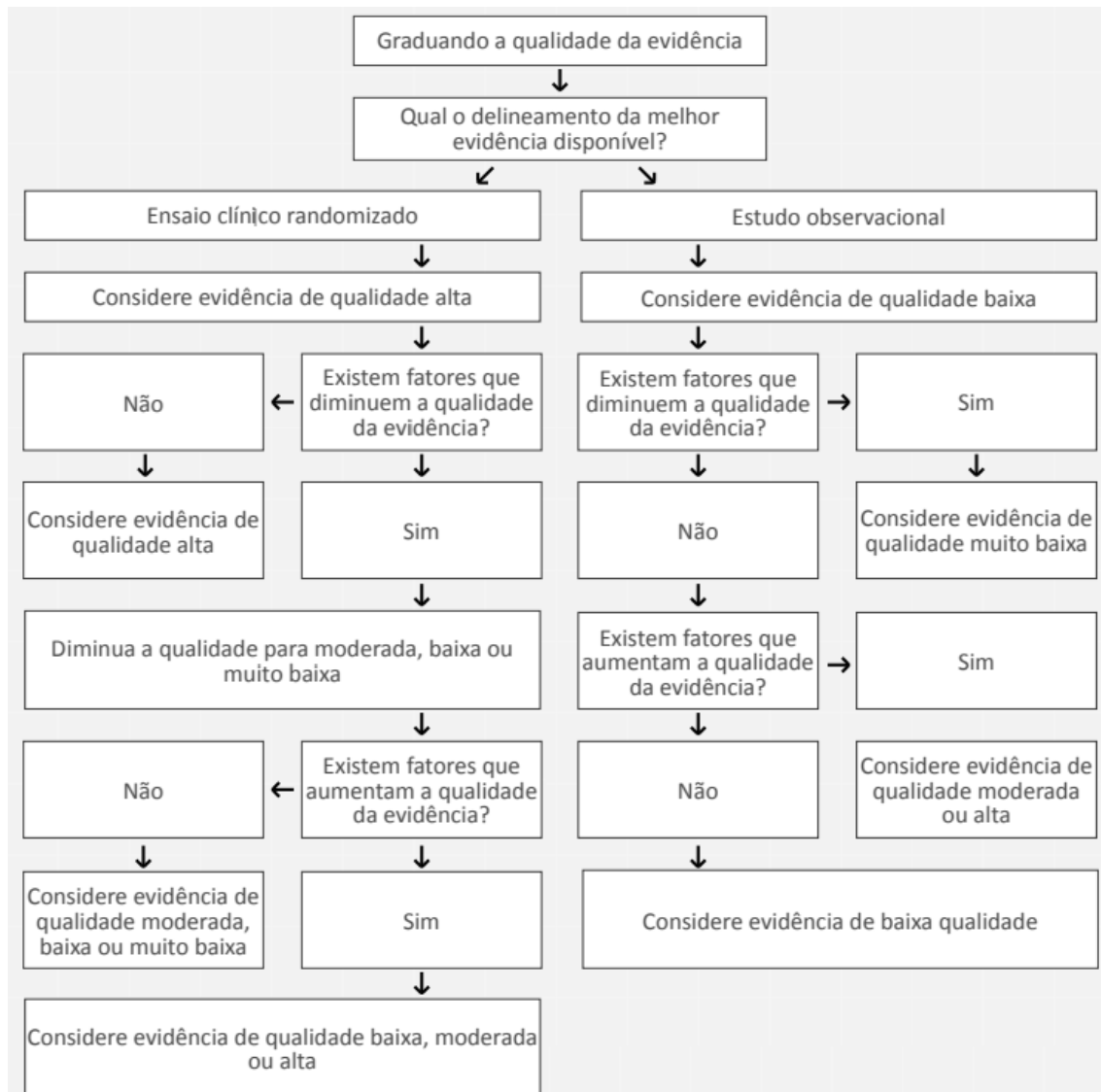


Figura 7. Fluxograma de elaboração da qualidade da evidência. Ministério da Saúde, 2014 (39)

## Anexo 5. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

*Tabela 12. Impacto orçamentário incremental no cenário base, de acordo com o demandante*

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

*Tabela 13. Impacto orçamentário incremental para a estimativa epidemiológica no cenário por protocolo, de acordo com o demandante*

| Estimativa epidemiológica                   | 2020          | 2021          | 2022          | 2023          | 2024          |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Protocolo com Aflibercepte</b>           | <b>732,58</b> | <b>416,62</b> | <b>380,95</b> | <b>385,25</b> | <b>299,84</b> |
| <b>Protocolo com Aflibercepte + Ozurdex</b> | <b>709,61</b> | <b>396,12</b> | <b>373,05</b> | <b>377,28</b> | <b>320,09</b> |
| 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        |
| <b>Incremental</b>                          | <b>-22,96</b> | <b>-20,51</b> | <b>-7,90</b>  | <b>-7,98</b>  | <b>20,24</b>  |

*Tabela 14. 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         |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Protocolo com Aflibercepte</b>           | <b>67,21</b> | <b>37,84</b> | <b>34,36</b> | <b>34,58</b> | <b>26,58</b> |
| <b>Protocolo com Aflibercepte + Ozurdex</b> | <b>65,10</b> | <b>35,97</b> | <b>33,66</b> | <b>33,87</b> | <b>28,46</b> |
| 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        |
| <b>Incremental</b>                          | <b>-2,11</b> | <b>-1,87</b> | <b>-0,70</b> | <b>-0,71</b> | <b>1,89</b>  |

