

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Referente à Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Cirurgia antiglaucomatosa via angular com uso de dispositivo para pacientes adultos com glaucoma leve a moderado



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Cirurgia antiglaucomatosa via angular com uso de
dispositivo para pacientes adultos com glaucoma leve
a moderado**

Elaborado por: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Porto Alegre/RS

Abril/2020

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	10
2.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	13
3.1	ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS	13
3.2	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	15
4.	PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)	17
5.	POPULAÇÃO	18
6.	TECNOLOGIA.....	18
7.	TECNOLOGIAS COMPARADORAS.....	21
8.	DESFECHOS.....	22
9.	METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS...23	
9.1.	ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS.....	23
9.2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS.....	23
9.3.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....	24
9.4.	FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	24
10.	RESULTADOS.....	24
10.1.	RESULTADOS DA BUSCA.....	24
10.2.	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	25

10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	25
10.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO (GRADE).....	28
11. SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO	29
12. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	30
13. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
14. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO.....	39
15. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES.....	39
16. REFERÊNCIAS.....	41
17. ANEXOS.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIO: Avaliação de Impacto Orçamentário

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

FDA: Food and drug administration

GPAA: Glaucoma primário de ângulo aberto

GPAF: Glaucoma primário de ângulo fechado

GPN: Glaucoma de pressão normal

HO: hipertensão ocular

PTC : Parecer técnico científico

PIO: Pressão intraocular

PFLY : tempo até a ocorrência da progressão da doença

MIGS: cirurgias de glaucoma minimamente invasivas

RCEI: Razão de custo efetividade incremental

RR: Risco Relativo

RS: Revisão Sistemática

SSS: Sistema de Saúde Suplementar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da Seleção dos Estudos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

Quadro 2: Fármacos utilizados e esquemas de administração

Quadro 3: Estratégias de Busca e resultados para revisões sistemáticas/metanálises

Quadro 4: Estratégias de Busca e resultados para estudos primários (ex. estudos de acurácia, ensaios clínicos)

Quadro 5: Características dos Estudos Primários Incluídos

Quadro 6: Avaliação da qualidade dos estudos RoB 2

Quadro 7: Avaliação da qualidade da evidência por desfecho.

Quadro 8: Análise de custo-efetividade

Quadro 9: Parâmetros de custos e fontes de dados utilizados para a AIO

Quadro 10: Impacto orçamentário no caso-base, com curva de incorporação em 5%, 8%, 10%, 12% e 15% para cada ano, em 5 anos

Quadro 11: Impacto orçamentário, análise alternativa 1, considerando custos de seguimento após o procedimento, com curva de incorporação em 5%, 8%, 10%, 12% e 15% para cada ano, em 5 anos.

Quadro 12: Análises alternativas para a taxa de incorporação da nova tecnologia (iStent) em 5 anos

Quadro 13: Análises alternativas 3 e 4, com curvas de incorporação em 10%, 20%, 30%, 40% e 50% para cada ano (análise 3) e em 20%, 40%, 60%, 80%, 100% (análise 4), em 5 anos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de iStent® Trabecular Micro-Bypass + Facoemulsificação versus facoemulsificação do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Tabela 2: População elegível para uso do *iStent® trabecular micro-bypass*

Tabela 3: Estimativa de pacientes elegíveis para uso do iStent no Sistema de Saúde Suplementar

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: **Quadro 3 e 4:** Estratégias de Busca

ANEXO 2: **Figura 1:** Fluxograma da Seleção dos Estudos

ANEXO 3: **Quadro 5:** Caracterização dos estudos incluídos

ANEXO 4: **Quadro 6:** Avaliação da qualidade dos estudos RoB 2

ANEXO 5: **Planilha excel** - Avaliação de custo –efetividade

ANEXO 6: **Planilha excel** – Avaliação de Impacto Orçamentário

1. APRESENTAÇÃO

Esse PTC se refere à proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da cirurgia antiglaucomatosa angular com implante do dispositivo iStent® Trabecular Micro-Bypass associado a cirurgia de catarata, para tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol¹.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante do dispositivo iStent® Trabecular Micro-Bypass.

Indicação: Controle de Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) em adultos associado a catarata.

Introdução: O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica. Após a catarata, o glaucoma é a segunda causa de cegueira e a principal causa de cegueira irreversível no mundo. O principal fator de risco associado ao glaucoma é o aumento da pressão intraocular (PIO). A forma mais prevalente é o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA), surge de forma progressiva, que causa lesões no nervo óptico associada a ângulo aberto da câmara anterior e pressão intraocular elevada (acima de 21mmHg) ou limítrofe. Está geralmente associado com o aumento da Pressão intraocular(PIO) elevada, porém pode ocorrer em pessoas com PIO limítrofe ou normal. As mulheres respondem por 55% dos casos de GPAA. Estima-se que 44,1 milhões de pessoas com idade entre 40 e 80 anos, aproximadamente 3% da população mundial, possui GPAA.

O principal objetivo no tratamento do glaucoma é a redução da PIO para evitar danos no nervo óptico causando perda de acuidade visual, levando a cegueira.

No GPAA o tratamento inicial, quando o glaucoma é leve ou moderado, baseia-se na utilização de drogas hipotensoras oculares como primeira opção. A adesão dos pacientes ao tratamento a toxicidade da superfície ocular são as principais questões que prejudicam o manejo da doença com medicamentos. A trabeculectomia é considerada a cirurgia padrão-ouro, porém muito invasiva para tratar GPAA de leve a moderado. Outros tipos de cirurgias denominadas cirurgias de glaucoma minimamente invasivas (MIGS) foram desenvolvidas nos últimos anos e são caracterizadas por serem mais seguras e por serem intervenções menos traumáticas aos pacientes com glaucoma leve ou moderado ou que são intolerantes as terapias medicamentosas padrão. As cirurgias antiglaucomatosas minimamente invasivas (MIGS) não estão inseridas no Rol da ANS. Nesse contexto, busca-se avaliar a incorporação dessas cirurgias para pacientes com GPAA leve ou moderado visando reduzir a PIO e retardar o avanço do glaucoma.

Pergunta: Para pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto leve ou moderado a cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante do dispositivo iStent reduz de forma eficaz e segura a pressão intraocular associada a cirurgia de catarata em relação aos medicamentos tópicos utilizados associados a cirurgia de catarata.

Evidências científicas: Foi incluído um ensaio clínico randomizado que atendeu os critérios de inclusão e um estudo de acompanhamento deste mesmo ensaio clínico avaliando os desfechos em 48 meses. O estudo comparou o uso do istent junto a cirurgia de catarata (facoemulsificação) comparado somente com cirurgia de catarata em pacientes adultos com GPAA leve a moderado. Houve maior redução na PIO dos pacientes em que foi utilizado o iStent bem como redução de número de medicamentos tópicos para glaucoma em relação ao grupo que fez somente a facoemulsificação. Apesar de eficácia demonstrada, o número de participantes e consequentemente de cirurgias realizadas foram muito pequenas. A literatura científica sugere novos estudos, que deveriam ser realizados avaliando o desfecho qualidade de vida.

Avaliação econômica: O proponente utilizou um caso-base genérico baseado em outros estudos disponíveis na literatura visando representar a SSS como um

todo. O modelo aplicou uma taxa de 5% de desconto para custos e desfechos. A Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se salve um ano de vida livre de progressão. Os resultados mostraram que a utilização do iStent® Trabecular Micro-bypass associado à facoemulsificação proporcionou ganhos PFLY de 1,22 anos com um custo incremental de R\$ 6.712,67 em relação ao uso de medicamentos tópicos associado a facoemulsificação apenas. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 5.491,99 por anos de vida salvos livre de progressão da doença.

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): O estudo utilizou como ano-base 2018 e as projeções foram realizadas para 2020 a 2024. O modelo baseou-se na população com 60 anos ou mais do SSS (6.400.278 beneficiários) através de dados do D-TISS representando o SSS como um todo. A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada. A AIO apresentou no cenário alternativo, mais próximo da realidade pois considerou acompanhamento pós intervenção, um impacto orçamentário de R\$ 2,56 milhões no primeiro ano após a incorporação considerando apenas 5% de pacientes com GPAA e catarata realizando o procedimento de colocação do iStent. Em 5 anos e uma participação de mercado de 15% estima-se um total acumulado de R\$ 28,12 milhões. Foram realizadas duas novas análises com diferentes porcentagens de disseminação no SSS que demonstraram elevação significativa nos gastos.

Experiência internacional: A agência britânica NICE considera adequado o uso de MIGS para pacientes com GPAA entendendo ser adequadas as evidências científicas. A agência canadense por sua vez (CADH), apesar de aprovar o uso considera insuficientes as evidências de eficácia e custo-efetividade disponíveis atualmente. O Brasil não incorporou no SUS os MIGS para esses pacientes.

Considerações Finais: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do iStent trabecular micro-bypass para tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto de leve a moderado na redução da PIO associado a cirurgia de catarata é baseada em estudos primários - Ensaio Clínico Randomizado (ECR) com nível de evidência baixo e grau de recomendação baixo. Apesar do uso do dispositivo iStent mostrar eficácia no estudo, o benefício na redução da PIO de pacientes com glaucoma e redução de número de medicamentos tópicos ainda é pequeno e não está bem consolidado.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos clínicos, assistenciais e epidemiológicos

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica. Após a catarata, o glaucoma é a segunda causa de cegueira e a principal causa de cegueira irreversível no mundo. O principal fator de risco associado ao glaucoma é o aumento da pressão intraocular (PIO). São considerados valores normais entre 10-21 mmHg. Quando a PIO está aumentada, sem lesão evidente do nervo óptico nem alteração no campo visual, o paciente é caracterizado como portador de glaucoma suspeito por hipertensão ocular (HO). Quando a PIO está normal e o paciente apresenta dano no nervo óptico ou alteração no campo visual, ele é classificado como portador de glaucoma de pressão normal (GPN). Exceto no glaucoma de início súbito, chamado glaucoma agudo, a evolução é lenta e principalmente assintomática^{2,3,4,5}.

Além da PIO aumentada há outros fatores de risco associados ao glaucoma, entre eles: escavação do nervo óptico aumentada, idade acima de 40 anos, etnia negra para o glaucoma de ângulo aberto e asiática para o de fechamento angular, história familiar, ametropia (miopia para o de ângulo aberto e hipermetropia para o de fechamento angular), pressão de perfusão ocular diminuída, diabetes melitus tipo 2 e fatores genéticos^{2,3,4,5}.

O glaucoma pode ser classificado em: Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), GPN, glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF), glaucoma congênito e glaucoma secundário^{4,5,6}.

A forma mais prevalente é o GPAA, surge de forma progressiva, que causa lesões no nervo óptico associada a ângulo aberto da câmara anterior e pressão intraocular elevada (acima de 21mmHg) ou limítrofe. Está geralmente associado com o aumento da Pressão intraocular(PIO) elevada, porém pode ocorrer em pessoas com PIO limítrofe ou normal. As mulheres respondem por 55% dos casos de GPAA. Estima-se que 44,1 milhões de pessoas com idade entre 40 e 80 anos, aproximadamente 3% da população mundial, possui glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). Um estudo estimou que até 2020 a prevalência global nessa população pode chegar a 76 milhões e 11,8 milhões até 2040^{4,5,6}.

No Brasil, há escassez de informações quanto à prevalência do glaucoma. A maior parte dos estudos é restrita, antiga e mostra prevalência de 2% - 3% na população acima de 40 anos, com aumento da prevalência conforme o aumento da idade. O Conselho Brasileiro de Oftalmologia adota a prevalência de 1% na população total, como em recente trabalho conjunto com o Ministério da Saúde⁵.

A triagem populacional para glaucoma deve ser focada em populações de risco como idosos, pacientes com familiares glaucomatosos e indivíduos latinos e afrodescendentes para que seja mais custo-efetiva segundo estudos realizados⁵.

A maioria dos pacientes desconhece a doença pela ausência de manifestações clínicas nos estágios iniciais e, quando o diagnóstico é feito, muitas pessoas já perderam uma grande parte da visão⁴.

O principal objetivo no tratamento do glaucoma é a redução da PIO para evitar danos no nervo óptico causando perda de acuidade visual, levando a cegueira. O controle da PIO tem se mostrado eficaz para evitar a progressão da doença⁴.

Em decorrência do aumento da expectativa de vida da população, o número de pacientes com catarata e glaucoma coexistentes vem crescendo nas últimas décadas. Estudos mostram que é possível obter redução da pressão intraocular

em olhos glaucomatosos, apenas com a facectomia. O resultado tensional dos pacientes glaucomatosos submetidos à facectomia com implante de lente intraocular parece ser satisfatório. No entanto, há sempre a possibilidade de agravamento do grau de controle da pressão intraocular em um número não desprezível de olhos. A indicação de cirurgia combinada é nítida quando a baixa visual pela catarata é significativa e a pressão intraocular não está em níveis adequados, apesar da medicação máxima tolerada pelo paciente⁷.

3.2. Tratamento recomendado

No GPAA o tratamento inicial, quando o glaucoma é leve ou moderado, baseia-se na utilização de drogas hipotensoras oculares como primeira opção. A escolha do medicamento a ser indicada deve ser feita de acordo com o seu mecanismo de ação, eficácia na diminuição da pressão intraocular (PIO), custo e efeitos colaterais. Os fármacos mais usados na redução da PIO são, em sua maioria, tópicos, e podem ser classificados em cinco categorias principais: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas. Apesar dos medicamentos oftálmicos tópicos hipotensivos serem eficazes em retardar ou prevenir o GPAA em pacientes com PIO elevada, a adesão dos pacientes ao tratamento a toxicidade da superfície ocular são as principais questões que prejudicam o manejo da doença com medicamentos. Cerca de 1/5 dos pacientes referem não utilizar adequadamente o colírio prescrito^{8,9}. O tratamento é contínuo, sem duração pré-determinada, o que exige um adequado acompanhamento oftalmológico. Quando o tratamento clínico é ineficaz, intolerável ou não conta com a adesão do paciente, ou outras intervenções como o laser que não é invasivo não conseguem reduzir a PIO adequadamente, considera-se a realização de cirurgia incisional (trabeculectomia). Pode ser retirado algum hipotensor quando obtido controle pressórico e estabelecida ausência de progressão da doença, ou seja, quando o dano ao nervo óptico consegue ser mantido e o campo visual permanece^{8,9}.

Há anos vêm se buscando melhorar os resultados da cirurgia de glaucoma. Mesmo com variações nas diversas técnicas empregadas, a relação sucesso/segurança ainda é inadequada. O padrão ouro da cirurgia

antiglaucomatosa continua sendo a trabeculectomia, apesar das complicações não raro presenciadas: hipotonia, hiperfiltração, atalamia, infecção tardia, excesso de cicatrização. Apesar de variações na técnica cirúrgica, a essência do procedimento não mudou: cria-se uma fístula protegida para drenar o humor aquoso da câmara anterior para o espaço subconjuntival superior.

Além das cirurgias incisionais e os medicamentos, vários dispositivos foram desenvolvidos para tratamento de GPAA como implantes valvulares de drenagem, porém a taxa de falha no tratamento pode chegar a 50% em 5 anos e a taxa de reintervenção na trabeculectomia e dispositivos de drenagem é alta podendo chegar a 29% e 9% respectivamente ^{6,7,10}.

Outros tipos de cirurgias denominadas cirurgias de glaucoma minimamente invasivas (MIGS) foram desenvolvidas nos últimos anos e são caracterizadas por serem mais seguras e por serem intervenções menos traumáticas aos pacientes com glaucoma leve ou moderado ou que são intolerantes as terapias medicamentosas padrão⁶.

As MIGS podem ser classificadas de acordo com o seu mecanismo de ação. Existem aquelas que se propõem a facilitar o escoamento do humor aquoso através da via convencional de drenagem (trabeculado, canal de Schlemm e canais coletores), realizando uma ablação do trabeculado, como as técnicas de trabeculotomia (Trabecutome[®], ABIC[®], GATT[®] e Kahook Dual Blade[®]) ou um “by-pass” trabecular com implante de dispositivo (iStent[®], iStent Inject[®] ou Hydrus[®]). Outras proporcionam uma drenagem supra-coroidiana, tais como o iStent Supra[®] e o CyPass[®]. Um terceiro grupo de técnicas criam uma nova via de drenagem subconjuntival através de uma comunicação direta entre a câmara anterior e o espaço subconjuntival (XEN gel Stent[®] ou InnFocus[®]). Elas podem ser realizadas em associação com cirurgia de catarata ou como procedimento único¹¹. Na literatura científica não há estudos controlados avaliando a eficácia e benefício clínico uso de MIGS (iStent) versus colírios sem associação a facoemulsificação apesar de estar permitido em bula. Nos EUA a realização do procedimento isoladamente é considerado off-label.

No Brasil, as MIGS utilizadas entre os cirurgiões são as que fazem um “by-pass” trabecular através do uso de implantes de iStent[®] ou iStent Inject[®]. Elas foram

as primeiras técnicas de MIGS a serem aprovadas para uso na população brasileira (2017 para o iStent e 2018 para o iStent Inject)¹².

Em relação a cirurgia antiglaucomatosa via angular (com ou sem implante de drenagem) há algumas técnicas ainda recentes (GATT / KAHOOK) que são variações da trabeculotomia e alguns especialistas começaram a realizar isoladamente. Não necessitam de implante, porém ainda não há estudos que demonstrem sua eficácia comparativa na redução da PIO com colírios.

Segundo estudo de Samuelson e colaboradores, quando comparado com a facectomia isolada, o iStent combinado com a cirurgia de catarata apresenta resultados melhores da redução da pressão intraocular abaixo de 20% ou com valores inferiores a 21 mmHg. Sugere-se que o implante de um único iStent combinado com cirurgia de catarata apresenta redução sustentável da pressão intraocular em casos de glaucoma inicial a moderado.

As cirurgias para Glaucoma previstas atualmente no rol da ANS são: Iridectomia (laser ou cirúrgica), fototrabeculoplastia (laser), goniotomia ou trabeculectomia, cirurgias fistulizantes antiglaucomatosas, cirurgias fistulizantes com implantes valvulares, cicloterapia – qualquer técnica. As cirurgias antiglaucomatosas minimamente invasivas (MIGS) não estão inseridas no Rol da ANS. Nesse contexto, busca-se avaliar a incorporação dessas cirurgias para pacientes com GPAA leve ou moderado visando reduzir a PIO e retardar o avanço do glaucoma.

4. PERGUNTA DE PESQUISA (QUESTÃO PICO)

O objetivo deste PTC é avaliar as evidências científicas de eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário sobre a cirurgia antiglaucomatosa angular com dispositivo iStent® Trabecular Micro-Bypass em pacientes adultos no controle do glaucoma associado a cirurgia de catarata.

Quadro 1 – Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Pacientes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto leve ou moderado
Intervenção (tecnologia)	Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de dispositivo iStent® trabecular Micro-Bypass associada a cirurgia de catarata
Comparações	Medicamentos tópicos (colírios) antiglaucomatosos associados a cirurgia de catarata.
Desfechos	Redução da PIO e redução de medicamentos tópicos, descontinuação de medicamentos tópicos. Segurança: eventos adversos ao implante iStent® trabecular Micro- Bypass
Desenho dos estudos	Será seguida a hierarquia de evidências: Metanálises e revisões sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados não incluídos nas Revisões.

Para pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto leve ou moderado a cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante do dispositivo iStent reduz de forma eficaz e segura a pressão intraocular associada a cirurgia de catarata em relação aos medicamentos tópicos utilizados associados a cirurgia de catarata?

5. POPULAÇÃO

A população alvo é de pacientes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), leve ou moderado, que necessitam de redução da PIO submetidos a cirurgia de catarata.

6. TECNOLOGIA

A tecnologia proposta é um procedimento cirúrgico para tratamento de glaucoma com implante oftalmológico do dispositivo iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent System com registro na ANVISA sob o número 80117580493 para os modelos GTS100R e GTS100L fabricado pela empresa Glaukos Corporation dos EUA. Apresentação: pré-montados em aplicador de utilização única (Modelo GTS100i). Esse modelo foi aprovado pelo FDA em junho de 2012 para ser utilizado concomitante a cirurgia de catarata em pacientes com glaucoma de ângulo aberto leve a moderado^{12,13}.

Além desse dispositivo há também registro do implante oftalmológico iStent® Inject Trabecular Micro-Bypass System de segunda geração, com registro na ANVISA sob o número 80117580488 para os modelo G2-M-I fabricado pela empresa Glaukos Corporation dos EUA.

Descrição do dispositivo: O iStent Trabecular Micro-Bypass Stent, Modelo GTS100R/L, é um stent intraocular fabricado a partir do titânio (Ti6Al4V ELI) e revestido por heparina. O stent consiste de uma peça única, com 1,0 mm de comprimento, 0,33 mm de altura, com um tubo com 0,25 mm de comprimento e cujo orifício tem um diâmetro nominal de 120µm. O implante destina-se a ser implementado no canal de Schlemm, criando uma passagem através da malha trabecular, restabelecendo assim o fluxo fisiológico normal. O aplicador foi concebido pela Glaukos Corporation para transportar o implante e libertá-lo quando o implante estiver inserido no canal de Schlemm. Existem dois modelos disponíveis (GTS100L e GTS100R). O último dígito do código destes modelos (L ou R) reporta para o fato de ser um stent de fluxo para a direita ou um stent de fluxo para a esquerda. Os stents são idênticos, com a exceção da direção para a qual a extremidade está virada, para facilitar a sua implantação por via nasal e otimizar o fluxo distal através dos canais coletores. O Modelo GTS100L destina-se ao olho esquerdo e o Modelo GTS100R destina-se ao olho direito.

Forma de Apresentação: Cada iStent® Para Micro-Bypass Trabecular é fornecido esterilizado, numa embalagem tipo blister (somente o conteúdo se

encontra esterilizado). O stent já se encontra montado num aplicador de utilização única (Modelo GTS100i).

Indicação: O Sistema iStent® Para Micro-Bypass Trabecular tem como objetivo reduzir a pressão intraocular segura e eficaz em pacientes adultos a quem foi diagnosticado glaucoma primário de ângulo aberto. O dispositivo é seguro e eficaz quando a implantação está associada à cirurgia da catarata em sujeitos que necessitam de redução da pressão intraocular e/ou beneficiariam da redução da medicação que tomam para o glaucoma. O dispositivo também pode ser implantado em pacientes que continuam a apresentar pressão intraocular elevada após tratamento com medicação para o glaucoma e cirurgia convencional do glaucoma.

Contraindicações: Olhos com glaucoma primário de ângulo fechado, ou glaucoma secundário de ângulo fechado, incluindo glaucoma neovascular, pois não será de esperar que o dispositivo funcione nas situações referidas. Pacientes com tumor retrobulbar, orbitopatia tiroideia, Síndrome de Sturge-Weber ou qualquer outro tipo de condição susceptível de provocar elevada pressão venosa episcleral.

Instruções de uso: O cirurgião oftálmico deve seguir os passos abaixo para colocação do Istent.

1. Fazer uma incisão ao nível da córnea e estabilizar a câmara anterior para assegurar que esta permanece inflada.
2. Colocar um gonioscópio sobre a córnea e reposicionar o microscópio cirúrgico de modo a visualizar a malha trabecular, através do gonioprisma, sobre a zona do olho mais próxima do nariz.
3. Introduzir o aplicador, com o stent montado, através da incisão na córnea. O aplicador deve ser depois conduzido através da câmara anterior e a extremidade condutora (a ponta) do stent inserida na malha trabecular. A ponta do stent produz uma incisão.
4. Prosseguir a inserção, fazendo deslizar o resto do stent para dentro do Canal de Schlemm. Quando o stent estiver estabilizado na posição adequada, premir

o botão que o liberta e que se encontra situado no corpo do aplicador. Em seguida, remover o aplicador para o exterior do olho.

5. Antes de concluir o procedimento, deve-se obter confirmação visual do posicionamento do stent através de gonioscopia.

6. Irrigar a câmara anterior com uma solução salina equilibrada (balanced salt solution, ou BSS) através da incisão na córnea, para eliminar toda a viscoelasticidade. Pressionar a extremidade posterior da incisão tanto quanto for necessário para facilitar a total eliminação da viscoelasticidade.

7. Inflar a câmara anterior com a quantidade de solução salina necessária para obter uma pressão fisiológica normal.

8. Assegurar que a incisão da córnea fica selada

7. TECNOLOGIAS COMPARADORAS

Por se tratar de glaucoma de ângulo aberto leve ou moderado o tratamento utilizado como comparador às MIGS são os medicamentos de uso tópico (colírios) hipotensores em uso único ou em associações de mais de um colírio associados a cirurgia de catarata. A realização das MIGS com o implante de dispositivos visa reduzir a pressão de pacientes que não tem boa adesão ao tratamento tópico.

As classes terapêuticas dos colírios utilizadas estabelecidas em protocolos e diretrizes terapêuticas são: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica, análogos das prostaglandinas e prostamidas.

Quadro 2: Fármacos utilizados e esquemas de administração:

Timolol	1 gota no olho, 2 vezes ao dia;
---------	---------------------------------

Dorzolamida	1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia;
Brinzolamida	1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia;
Brimonidina a 0,2%	1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia;
Latanoprost	1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite)
Travoprost	1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite)
Bimatoprost a 0,03%	1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite)
Pilocarpina	1 gota no olho de 6 em 6 horas
Acetazolamida	1 comprimido VO de até 6 em 6 horas
Manitol	1,5-2 g/kg de peso por via intravenosa de 8 em 8 horas

8. DESFECHOS

Os desfechos avaliados nesse parecer foram a redução da pressão intraocular (PIO), redução do uso de medicamentos tópicos para glaucoma e descontinuação do uso de medicamentos tópicos já que muitos pacientes relatam baixa adesão ao uso desses medicamentos. Embora a aquisição dos medicamentos sejam de responsabilidade do paciente, é preciso olhar para o impacto da falta de controle da PIO nos pacientes com glaucoma de ângulo

aberto primário leve a moderado, considerando os custos associados às complicações do agravamento doença frente às seguradoras de saúde.

9. METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

9.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

Com o objetivo de responder à pergunta estruturada PICO deste parecer foi realizada uma estratégia de busca ampla por revisões sistemáticas e metanálises; busca complementar por ensaios clínicos randomizados (ECR) foi executada com vistas a identificar eventuais estudos não incluídos nas revisões. As estratégias de busca não foram limitadas por data ou linguagem do artigo. O objetivo foi de localizar estudos avaliando o uso de MIGS em pacientes com glaucoma de ângulo aberto primário com ou a cirurgia de catarata realizada concomitantemente. Foram consultadas as bases Medline (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme), CRD e LILACS (Quadro 3 e 4 – anexo 1). Em busca por diretrizes, encontrou-se uma avaliação da agência inglesa².

Para descrição da tecnologia, aspectos clínicos e epidemiológicos da doença e questões de segurança, inclusive descrição da tecnologia foram consultadas as seguintes fontes:

- Sítio eletrônico do Ministério da Saúde/CONITEC: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Glaucoma;
- Sítio eletrônico da ANVISA: Descrição e registro do produto para saúde iStent;
- Sítio eletrônico da Sociedade Brasileira de glaucoma: 1º Consenso de Cirurgia de Glaucoma -2017.
- Sítios eletrônicos de agências de regulação e segurança internacionais:
FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

9.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Como critérios de inclusão foram considerados estudos em adultos maiores de 18 anos portadores de glaucoma primário de ângulo aberto, de grau leve ou moderado. Os pacientes dos estudos foram submetidos a cirurgia antiglaucomatosa angular com implante de iStent associado a cirurgia de catarata comparados a pacientes em uso de medicamentos tópicos hipotensores submetidos a cirurgia de catarata. Os tipos de estudos incluídos foram metanálises ou revisões sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados seguindo o grau das melhores evidências.

9.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Revisões sistemáticas de má qualidade (preencheram menos de 6 critérios de qualidade; versões anteriores de revisões com atualização disponível; revisões que incluíam estudos primários que não respondem a pergunta PICO; revisões que incluíam estudos não randomizados, estudos primários que não respondem a pergunta PICO.

9.4 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

As ferramentas utilizadas para avaliação da qualidade dos estudos selecionados foram aquelas sugeridas pela 4ª edição das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Parecer Técnico-Científico do Ministério da Saúde. Para avaliar a qualidade de ensaios clínicos randomizados foi utilizado o escore RoB -2.

10. RESULTADOS

10.1 RESULTADOS DA BUSCA

A busca nas bases por Revisões Sistemáticas com ou sem metanálises de Ensaios Clínicos e estudos primários – Ensaios Clínicos Randomizados resultou em 496 estudos que tiveram seu título e resumo avaliados sendo 12 estudos selecionados para leitura na íntegra. Desses estudos, dois foram excluídos por serem análises de custo-efetividade (Ordóñez JE, et al¹⁴, 2018 e Patel V. et al¹⁵,

2019), 3 por serem ECR que não preencheram a população de interesse (Samuelsson et al¹⁶, 2011; Craven ER¹⁷, 2010; Katz et al¹⁸,2015) três por serem metanálises de estudos com diferentes delineamentos (Malvankar-Mehta MS. et al¹⁹,2015; Lavia C et al⁶,2017; Popovic M et al²⁰,2018) uma por usar como comparador ao istent a trabectomia não sendo o comparador adequado para o istent em GPAA de leve a moderado (Agrawal P. et al²¹, 2018). Duas metanálises foram excluídas por considerarem estudos com pacientes com glaucoma secundário (Malvankar-Mehta MS. et al²²,2015 e Le JT et al¹⁰,2019) não preenchendo os critérios de inclusão (Anexo 2 – Figura 1).

Apenas um ensaio clínico randomizado foi incluído por contemplar a questão de pesquisa (Fea AM²³, 2010)

Foram realizadas busca ativa no google e google acadêmico por outros artigos não sendo identificado nenhum estudo além dos que já estavam contemplados pelas estratégias de buscas. O mesmo foi efetuado nas referências dos artigos selecionados e incluímos uma coorte de seguimento do ensaio clínico incluído que avaliou os desfechos em 48 meses (Fea AM, 2015)²⁴. Não houve identificação de novos estudos que contemplassem de forma integral a pergunta de pesquisa desse parecer. Em adição as estratégias propostas, foi realizada busca ativa por estudos de custo-efetividade nas bases e na literatura cinzenta, porém além dos dois que já tinham sido identificados anteriormente não foram encontrados novas análises econômicas que contemplassem o uso de istent trabecular micro-bypass para GPAA.

10.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A caracterização dos estudos incluídos estão descritas no quadro 5 de caracterização dos estudos (ANEXO 3).

10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A avaliação da qualidade dos estudos selecionados está sumarizada no quadro 6 (ANEXO 4) e foram avaliadas pelo instrumento RoB 2.

Foram selecionados um ECR neste parecer e um estudo de seguimento desse ECR que avaliou os desfechos em 48 meses. O primeiro estudo considerou como desfecho primário a média da PIO nos meses 1,2,3,6,9,12,15 e o segundo avaliou a efetividade dos desfechos nos 48 meses do estudo. Outros desfechos avaliaram número e tipos de medicamentos para glaucoma; proporção de participantes que não necessitaram de colírios tópicos hipotensivos; mudança na média da PIO a partir da linha de base; média da PIO após “washout” de colírios hipotensivos; necessidade de uma nova intervenção para controlar a PIO nos meses 1,2,3,6, 9, 12 ,15 e 48 meses. Os resultados dos estudo mostraram que na linha de base, a PIO média foi de 17.9 ± 2.6 mm Hg no grupo combinado e 17.3 ± 3.0 mm Hg no grupo controle ($P=0.512$). Aos 15 meses, a PIO média no grupo combinado foi de 14.8 ± 1.2 mm Hg, o que foi estatisticamente inferior à média de 15.7 ± 1.1 mm Hg no grupo controle ($P=0.031$). A diminuição média da linha de base foi numericamente maior no grupo de combinação do que no grupo controle (3.2 ± 3.0 mm Hg versus 1.6 ± 3.2 mm Hg) ($P=0.177$). Além disso, após o washout dos hipotensores oculares 16 meses após a cirurgia, a PIO média no grupo combinado foi de 16.6 ± 3.1 mm Hg, o que foi estatisticamente inferior à média de 19.2 ± 3.5 mm Hg no grupo controle ($P=0.042$).

Aos 48 meses, a PIO média antes do washout dos participantes de 1 mês sem medicamentos tópicos no grupo iStent + facoemulsificação foi de 15.9 ± 2.3 mm Hg, o que não foi estatisticamente inferior à média de 17 ± 2.5 mm Hg no grupo controle ($P=\text{Não Significativo}$). Após o período de washout a PIO foi de 17.5 ± 2.3 mm Hg no grupo iStent + facoemulsificação versus 20.4 ± 3.2 mmHg no grupo controle. No grupo iStent + facoemulsificação não houve diferença estatística antes e depois do washout ($P=0.14$) enquanto foi significativo no grupo controle ($P=0.04$).

Na linha de base, o número médio de hipotensores oculares utilizados foi de 1.9 ± 0.7 no grupo controle e 2.0 ± 0.9 no grupo combinado . Consistente com o protocolo, o uso de medicamentos oculares diminuiu no pós-operatório para

zero. Uso de medicamentos aumentou ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento. Até 15 meses, o número médio de medicações oculares foi 1.3 ± 1.0 no grupo controle e 0.4 ± 0.7 no grupo combinado ($P = 0.007$). No início do estudo todos os pacientes usavam 1 ou mais medicamentos oculares. Aos 15 meses, 5 pacientes (24%) no grupo controle e 8 pacientes (67%) no grupo combinado não necessitaram de medicação hipotensora ocular ($P = 0.027$).

Em pacientes acompanhados nos 48 meses o grupo iStent e facoemulsificação utilizou 0.5 ± 0.8 medicamentos tópicos, estatisticamente significativo em relação à linha de base ($P = 0.005$). Pacientes no grupo controle tiveram uma redução significativa no número médio de medicamentos tópicos utilizados (0.9 ± 1 medicamentos; ($P = 0.01$). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi relatada entre grupos em qualquer visita.

Embora o estudo demonstre desfechos favoráveis ao uso de iStent na redução da PIO, e consequentemente a redução do uso de medicamentos tópicos durante os 15 meses do estudo, os autores relatam a fragilidade dos dados por ser um estudo com baixo número de participantes, comprometendo a extrapolação para outras populações.

Em relação à segurança os autores do ECR original relataram que nenhum participante teve reação adversa relacionada ao uso de iStent. Dois pacientes tiveram os iStents mal posicionados. Não foram observados eventos adversos relacionados ao iStent no pós-operatório nestes olhos durante os 48 meses. A PIO foi bem controlada em ambos os grupos durante todo o período de acompanhamento; nenhuma intervenção cirúrgica secundária foi necessária para controlar a PIO.

A ausência de outros estudos avaliando o uso de iStent em pacientes com GPAA leve a moderado torna-se muito limitador comprometendo a avaliação de eficácia da tecnologia pois de fato somente 12 pacientes foram submetidos no estudo incluído ao implante iStent. A ausência de estudos que avaliem qualidade de vida também é um ponto a ser destacado. Além disso a redução de PIO

apesar de significativa, é muito pequena para justificar o investimento em um dispositivo com poucas evidências comprovadas nessa população.

10.4. SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO (GRADE)

Em síntese, os resultados do ECR analisado e do estudo de seguimento desses pacientes nos 48 meses sobre os desfechos avaliados comparando o uso do iStent + facoemulsificação *versus* facoemulsificação permitem as seguintes conclusões:

A média da PIO em 15 meses foi 14.8 ± 1.2 mm Hg no grupo que teve o iStent implantado junto à cirurgia de facoemulsificação e 15.7 ± 1.1 mm Hg no grupo que realizou apenas a facoemulsificação ($P= 0.031$). Após período de washout dos medicamentos foi de 16.6 ± 3.1 mm Hg e 19.2 ± 3.5 mm Hg, respectivamente ($P=0.042$).

No 15º mês, o número médio de medicamentos foi menor no grupo iStent + facoemulsificação (0.4 ± 0.7) que no grupo controle (apenas facoemulsificação) (1.3 ± 1.0) $P=0.007$.

No fim dos 15 meses a proporção de pacientes que utilizaram medicamentos tópicos hipotensivos foi de 33% no grupo iStent e facoemulsificação e de 76% no grupo controle.

Na avaliação de 48 meses, relatamos uma PIO média de $15,9 \pm 2.3$ mmHg no grupo iStent e facoemulsificação e 17 ± 2.5 mmHg no grupo controle ($P= NS$). Após o período de washout, uma diferença de 14.2% entre os grupos a favor do grupo combinado foi estatisticamente significativa ($P= 0.02$) para redução média da PIO. Uma redução significativa foi observada na média do número de medicamentos em ambos os grupos em comparação com os valores basais ($P= 0.005$) no grupo combinado e ($P= 0.01$ no grupo controle).

Apesar de ser um estudo planejado e realizado de forma adequada em relação a qualidade, torna-se muito baixa por estar baseada em um único ECR com uma amostra pequena de pacientes e na análise de efetividade em 48 meses foram avaliados apenas 24 pacientes comprometendo a validade dos resultados.

Qualidade geral da evidência: Muito baixa.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência por desfecho.

Redução na média da PIO	Proporção de pacientes no pós-operatório sem colírios para glaucoma ou redução de gotas	Eventos adversas
<input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa	<input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa	<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input checked="" type="radio"/> Muito baixa

11. SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

A agência britânica NICE, no relatório de avaliação de evidência considera o uso de trabecular stent by-pass microsurgery para glaucoma primário de ângulo aberto adequado, com evidências de eficácia e segurança suficientes disponíveis. O NICE possibilita a utilização desde que haja acordo entre governo e entidades clínicas.

A agência canadense CADH²⁵, publicou um report onde avaliou o uso de MIGS (incluindo o iStent) no Canadá. Apesar de ter 11 tipos de MIGS aprovados ainda

destaca a incerteza de eficácia e custo-efetividade dos estudos apresentados na literatura científica até o momento. O FDA também aprovou os MIGS e o iStent é utilizado para pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto.

No Brasil os MIGS não estão incorporados no Sistema Único de Saúde.

12. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação da análise econômica encontra-se no Anexo 5 do presente documento.

O estudo apresentado objetivou avaliar a relação de custo-efetividade do uso de iStent Trabecular Micro-Bypass associado à cirurgia de catarata. Baseou-se em um modelo analítico de decisão (Markov) com ciclos anuais. Comparou os custos diretos médicos e desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto primário, leve a moderado, submetidos a cirurgia de catarata (facoemulsificação), que necessitam de redução da PIO, ou que se beneficiariam da redução do número de medicamentos tópicos utilizados. Foi adotado um horizonte temporal de 15 anos considerando que a média de idade dos pacientes avaliados foi de 69 anos.

O proponente utilizou um caso-base genérico baseado em outros estudos disponíveis na literatura visando representar a SSS como um todo. O modelo aplicou uma taxa de 5% de desconto para custos e desfechos. A análise avaliou o desfecho de saúde de “anos de vida livre de progressão da doença”, avaliando) e consequentemente a realização da primeira trabeculoplastia a laser. Os custos diretos foram retirados da 5ª edição da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e do Sistema de Assistência de Servidores Públicos Estaduais (Planserv).

A Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se salve um ano de vida livre de progressão . Os resultados mostraram que a utilização do iStent® Trabecular

Micro-bypass associado à facoemulsificação proporcionou ganhos PFLY de 1,22 anos com um custo incremental de R\$ 6.712,67 em relação ao uso de medicamentos tópicos associado a facoemulsificação apenas.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 5.491,99 por anos de vida salvos livre de progressão da doença, conforme Tabela 1 e Quadro 8:

Tabela 1: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de *iStent® Trabecular Micro-Bypass* + Facoemulsificação versus facoemulsificação do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Resultados	<i>iStent® Trabecular Micro-Bypass + Facoemulsificação</i>	Facoemulsificação	Incremental
Custos	R\$ 31.700,81	R\$ 24.988,14	R\$6.712,67
Tratamento	R\$ 14.184,18	R\$ 4.562,22	R\$9.621,96
Trabeculoplastia laser	R\$ 1.768,17	R\$ 2.418,25	-R\$650,07
Trabeculectomia	R\$ 1.293,52	R\$ 1.740,88	-R\$447,37
Complicações	R\$ 360,33	R\$ 416,41	-R\$56,08
Acompanhamento	R\$ 14.094,60	R\$ 15.850,38	-R\$1.755,77
Doença estável	R\$ 6.079,09	R\$ 5.022,95	R\$1.056,13
Progressão	R\$ 8.015,52	R\$ 10.827,42	-R\$2.811,91
Eficácia			
Anos de vida livre de progressão	5,88	4,66	1,22
RCEI por ano de vida livre de progressão salvos			R\$ 5.491,99

O estudo apresentado pelo demandante conduziu análises de sensibilidade univariada e probabilística para avaliar a robustez do modelo realizado.

Apesar da análise de custo–efetividade apresentada mostrar um ganho de 1,22 em anos de vida livre de progressão com o uso do iStent, devemos considerar

que há um incremento de custos de R\$6.712,67 com o uso dessa tecnologia, para uma redução de PIO relativamente baixa segundo a literatura científica corrente. Os estudos utilizados para a construção do modelo mostraram uma redução relativa da PIO em 12 meses de 2,48 mmHg para os pacientes que receberam o iStent® Trabecular Micro-bypass associado a facoemulsificação enquanto a redução foi de 1,27 mmHg no grupo submetido apenas a facoemulsificação. Clinicamente é um benefício pequeno para o custo agregado ao procedimento. Pelas características desses pacientes com GPAA leve a moderado a alternativa mais adequada permanece sendo a utilização de medicamentos tópicos para manter a PIO reduzida. As metanálises de Le JT e colaboradores destaca a partir de diversos ensaios clínicos analisados a baixa redução de PIO.

O uso das MIGS, neste caso o iStent®, para essa população, deveria ser avaliada em relação ao desfecho qualidade de vida dos pacientes pela redução ou suspensão do uso de medicamentos após a colocação do iStent® , considerando que alguns pacientes necessitam de vários medicamentos para controlar a PIO, e tem baixa adesão ao tratamento, podendo se beneficiar do dispositivo reduzindo o número de medicamentos utilizados. No entanto, a literatura apresenta poucos estudos de custo efetividade e com populações bem heterogêneas não tendo resultados que avaliem a qualidade de vida. A partir dos dados apresentados no presente modelo é importante considerar o benefício do uso de um dispositivo com custo elevado para uma redução da PIO pequena em uma população com GPAA^{14,15}. Na perspectiva da Saúde Suplementar temos que levar em consideração ainda os custos associados a complicações por uso do dispositivo, enquanto o uso dos medicamentos tópicos são de responsabilidade de aquisição do próprio paciente não onerando as seguradoras.

Quadro 8: Análise de custo-efetividade

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
------	-------------	--------------------------	-------	--------------------	------

iStent®Trabecular Micro-bypass com focoemulsificação	5,88	1,22	31.700,81	6.712,67	5.491,99
Focoemulsificação	4,66	-	24.988,14	-	-

13. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no ANEXO 5 do presente documento.

A AIO apresentada foi desenvolvida para simular o impacto financeiro da incorporação do *istent® trabecular micro-bypass* associado a cirurgia de catarata como uma nova opção de tratamento para o GPAA leve a moderado em pacientes com catarata e glaucoma que necessitam da redução da PIO ou da redução de medicamentos tópicos. A perspectiva adotada é do Sistema de Saúde Suplementar. Destacamos que atualmente a única forma aprovada para implantar o istent é associada a cirurgia de catarata no Brasil. O estudo utilizou como ano-base 2018 e as projeções foram realizadas para 2020 a 2024. O modelo baseou-se na população com 60 anos ou mais do SSS (6.400.278 beneficiários) através de dados do D-TISS. A partir dessa população aplicou-se a prevalência de catarata de 10%. Com os dados extraídos do número de focoemulsificações do D-TISS chegou-se a 121.749 pacientes com catarata que realizaram o procedimento. Para prevalência de GPAA leve a moderado utilizou-se dados da literatura científica considerando 4,19% para pacientes acima de 60 anos, resultando em 5101 pacientes.

Tabela 2: População elegível para uso do *iStent® trabecular micro-bypass*

População	2018	Referencia
Beneficiário ANS ≥ 60 anos	6.400.278	ANS jun/2018
Prevalência de catarata	10,00%	CBO 2003

	640.028	
Incidência de cirurgia de catarata	19,02%	
	121.749	D-TISS 2016
Prevalência de GPAA (≥ 60 anos)	4,19%	Sakata et al., 2007
	5.101	
% de GPAA leve a moderado	71,80%	Paleta et al., 2014
	3.663	
Pacientes elegíveis ao Istent®	3.663	Calculado

ANS: agência de saúde suplementar; CBO: consenso brasileiro de oftalmologia; D-TISS; Detalhamento dos dados de traca de Informação de Saúde Suplementar; GPAA: glaucoma primário de ângulo aberto.

Tabela 3: Estimativa de pacientes elegíveis para uso do iStent no Sistema de Saúde Suplementar

População	2020	2021	2022	2023	2024
População brasileira (≥ 60 anos)	3,94%	3,92%	3,88%	3,85%	3,77%
Pacientes elegíveis ao Istent®	3.807	3.956	4.110	4.268	4.429

Foi utilizado um caso-base representante da Saúde suplementar como um todo. Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados dois cenários:

Cenário-base: considerou o custo adicional da utilização do *iStent® trabecular micro-bypass* associado a cirurgia de catarata comparado a cirurgia de catarata considerando custos de exames pré-operatórios adicionais, dispositivo e procedimento de implante do dispositivo. O custo considerado foi R\$ 9.621,96. Não contemplou custos após as cirurgias.

Cenário-alternativo: custo do modelo considerando o tratamento inicial, acompanhamento, eventos adversos e procedimentos realizados após a progressão da doença. O custo considerado foi de R\$ 31.700,81. Os custos foram descritos detalhadamente na análise de custo-efetividade no anexo 6.

Para ambos cenários a análise foi calculada para cinco anos conforme orientação das diretrizes de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde. Foi considerada uma projeção de mercado de 5%, 8%, 10%, 12% e 15% da população elegível que utilizariam *iStent® trabecular micro-bypass* associado a cirurgia de catarata no SSS. No entanto esses valores de projeção não

possuem referências que embasem essas proporções de disseminação da tecnologia em 5 anos.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada e reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os seguintes resultados:

Quadro 9: Parâmetros de custos e fontes de dados utilizados para a AIO

Custo	Valor	Referência
Custos de Tratamento		
Facoemulsificação		
Exames pré-operatórios	R\$1.730,93	Microcusteio da ACE
Procedimento	R\$2.831,29	Microcusteio da ACE
Istent®		
Exames pré-operatórios	R\$ 1.977,25	Microcusteio da ACE
Facoemulsificação	R\$ 2.831,29	Microcusteio da ACE
Istent®	R\$ 8.516,43	Fabricante
Procedimento de colocação do Istent®	R\$ 859,21	Microcusteio da ACE
Total	R\$ 9.621,96	
Custos de Acompanhamento		
Pós facoemulsificação	R\$ 1.864,24	Microcusteio da ACE
Paciente com doença estável	R\$ 864,08	Microcusteio da ACE
Pós trabeculopastia laser	R\$ 1.062,80	Microcusteio da ACE
Paciente com progressão da doença	R\$ 2.912,00	Microcusteio da ACE
Pós Trabeculectomia	R\$ 1.708,10	Microcusteio da ACE
Custo de Progressão		
Trabeculoplastia laser	R\$ 2.330,70	Microcusteio da ACE
Trabeculectomia	R\$ 4.550,82	Microcusteio da ACE

Quadro 10: Impacto orçamentário caso-base, com curva de incorporação em 5%, 8%, 10%, 12% e 15% para cada ano, em 5 anos.

Período	Cenário de Referência (100% facoemulsificação)	Cenário 1 Projetado (facoemulsificação)	Cenário 1 projetado (facoemulsificação + istent)	Incremental
2020	R\$ 34.736.743,00	R\$ 33.003.099,48	R\$ 3.656.344,8	R\$ 3.656.344,8
2021	R\$ 36.096.284,00	R\$ 33.203.837,00	R\$ 6.100.322,64	R\$ 6.100.322,64
2022	R\$ 37.501.448,00	R\$ 33.751.303,00	R\$ 7.909.251,22	R\$ 7.909.251,22
2023	R\$ 38.943.109,00	R\$ 34.271.396,00	R\$ 9.852.887,04	R\$ 9.852.887,04
2024	R\$ 40.412.144,00	R\$ 34.353.516,00	R\$ 12.777.962,88	R\$ 12.777.962,88
Total	R\$ 187.689.728,00	R\$ 168.583.151,48	R\$ 40.296.768,58	R\$ 40.296.768,58

Quadro 11: Impacto orçamentário, análise alternativa 1, considerando custos de seguimento após o procedimento, com curva de incorporação em 5%, 8%, 10%, 12% e 15% para cada ano, em 5 anos.

Período	Cenário de Referência	Cenário 2 (Projetado)	Incremental
2020	R\$ 190.262.391	R\$ 192.817.941	R\$ 2.555.550
2021	R\$ 197.715.759	R\$ 201.964.818	R\$ 4.249.059
2022	R\$ 205.395.088	R\$ 210.912.705	R\$ 5.517.617
2023	R\$ 213.298.005	R\$ 220.173.905	R\$ 6.875.900
2024	R\$ 221.346.634	R\$ 230.265.829	R\$ 8.919.195
Total	R\$ 1.028.017.877	R\$ 1.056.135.199	R\$ 28.117.322

A AIO apresentou no cenário alternativo, mais próximo da realidade pois considerou acompanhamento pós intervenção, um impacto orçamentário de R\$

2,56 milhões no primeiro ano após a incorporação considerando apenas 5% de pacientes com GPAA e catarata realizando o procedimento de colocação do iStent. Em 5 anos e uma participação de mercado de 15% estima-se um total acumulado de R\$ 28,12 milhões. Importante destacar que há um impacto bem significativo para a SSS na incorporação de uma tecnologia que tem benefício clínico comprovadamente baixo e que se mantém apenas em torno de 2 anos como demonstrado pelos estudos clínicos realizados.

Destacamos que a curva de incorporação utilizada pelo demandante na submissão original pode estar demasiadamente conservadora (Incorporação anual de 5%, 8%, 10%, 12% e 15% da população elegível para os anos 1 a 5, respectivamente). Os valores apresentados podem estar subestimando o potencial do impacto orçamentário do iStent/ cirurgia antiglaucomatosa. Com o objetivo de alertar o gestor a um possível impacto orçamentário maior do que o apresentado na submissão da tecnologia fizemos duas análises alternativas arbitrárias: a primeira considerando uma incorporação de 50% em 5 anos, com progressão linear (10%, 20%, 30%, 40% e 50%), e a segunda com uma incorporação de 100% em 5 anos (20%, 40%, 60%, 80%, 100%).

Quadro 12: Análises alternativas para a taxa de incorporação da nova tecnologia (iStent) em 5 anos

Cenário 3	2020	2021	2022	2023	2024
Facoemulsificação	90%	80%	70%	60%	50%
Pacientes elegíveis	3426,3	3164,8	2887	2560,8	2214,5
Custo	R\$171.233.728,16	R\$158.164.930,94	R\$144.281.520,36	R\$127.979.257,82	R\$110.672.472,06
MIGS + Facoemulsificação	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes elegíveis	380,7	791,2	1233	1707,2	2214,5
Custo	R\$24.136.996,73	R\$50.163.361,74	R\$78.174.197,46	R\$108.239.245,66	R\$140.402.887,49
Total	R\$ 401.116.689,08				
Cenário 4	2020	2021	2022	2023	2024
Facoemulsificação	80%	60%	40%	20%	0%
Pacientes elegíveis	3045,6	2373,6	1644	853,6	0

Custo	R\$152.207.758,37	R\$118.623.698,21	R\$82.161.004,32	R\$42.659.752,61	R\$0
MIGS + Facoemulsificação	20%	40%	60%	80%	100%
Pacientes elegíveis	761,4	1582,4	2466	3414,4	4429
Custo	R\$48.273.993,47	R\$100.326.723,49	R\$156.348.394,92	R\$216.478.491,33	R\$280.805.774,98
Total	R\$ 802.233.378,19				

Quadro 13: Análises alternativas 3 e 4, com curvas de incorporação em 10%, 20%, 30%, 40% e 50% para cada ano (análise 3) e em 20%, 40%, 60%, 80%, 100% (análise 4), em 5 anos.

Período	Cenário de Referência	Incremental cenário 3	Incremental cenário 4
2020	R\$ 190.262.391	R\$ 5.108.333,89	R\$ 10.219.360,84
2021	R\$ 197.715.759	R\$ 10.612.533,68	R\$21.234.662,7
2022	R\$ 205.395.088	R\$ 17.060.629,82	R\$ 33.114.311,24
2023	R\$ 213.298.005	R\$ 22.920.498,48	R\$ 45.840.238,94
2024	R\$ 221.346.634	R\$ 29.728.725,55	R\$ 59.459.140,98
Total	R\$ 1.028.017.877	R\$ 85.430.721,42	R\$ 169.867.714,7

Quando realizamos análises do cenário 3 e 4 menos conservadoras verificamos que há um aumento significativo no impacto orçamentário ao longo de 5 anos. Com uma disseminação de 50% da tecnologia o SSS terá gastos previstos de R\$ 85,5 milhões e de R\$ 170 milhões se a totalidade de pacientes elegíveis com GPAA e catarata utilizarem o iStent nesse período. Esses valores mostram um gasto elevado que em contraste com os resultados dos estudos de eficácia a redução da PIO não demonstra ser elevada e sustentada para justificar a incorporação dessa tecnologia nesse cenário.

São limitações importantes dessa análise: incerteza no tamanho da cota de mercado do *iStent® trabecular micro-bypass*, incerteza de que ocorrerá substituição terapêutica dos colírios tópicos no sistema e da velocidade da incorporação e disseminação na Saúde Suplementar.

14. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO

Para implementação da tecnologia como será feita juntamente com a cirurgia de catarata (facoemulsificação) cabe ao próprio cirurgião oftalmológico implantar o iStent no paciente. Não há nenhuma adequação de infraestrutura a ser feita, nem aquisição de equipamentos ou uso de outras tecnologias. A única aquisição é do *iStent® trabecular micro-bypass* que hoje não faz parte do Rol da ANS e não está previsto o uso de MIGS como uma alternativa para tratamento de GPAA.

15. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

O tratamento padrão para glaucoma primário de ângulo aberto de grau leve a moderado é tratamento clínico com colírios (medicamentos tópicos).

Outros tipos de cirurgias denominadas cirurgias de glaucoma minimamente invasivas (MIGS) foram desenvolvidas nos últimos anos e são caracterizadas por serem mais seguras e por serem intervenções menos traumáticas aos pacientes com glaucoma leve ou moderado ou que são intolerantes as terapias medicamentosas padrão.

O demandante está propondo a incorporação do dispositivo iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent System como alternativa a esses pacientes na Saúde Suplementar. A aprovação deste dispositivo é para ser utilizado em pacientes com glaucoma e catarata e deve ser implantado junto à cirurgia de facoemulsificação.

O estudo incluído de eficácia e segurança demonstrou maior benefício na redução da PIO e diminuição de medicamentos tópicos nos pacientes que utilizaram o iStent junto à cirurgia de facoemulsificação ao longo do tempo. Embora a avaliação dos pacientes em 48 meses não demonstrou a necessidade de reintervenção pelo glaucoma, não está bem estabelecido quanto tempo os pacientes ficariam utilizando menos medicamentos tópicos. Os estudos analisados têm algumas fragilidades como a população de pacientes muito pequenas o que inviabiliza uma generalização comprometendo a validade

externa. Não houve avaliação a priori da segurança nesse estudo. Não há estudos que avaliem qualidade de vida nesses pacientes sendo este um desfecho importante para este cenário. Os estudos apresentaram redução significativa na PIO mas com significância clínica limitada se levarmos em conta o valor agregado na colocação de um iStent e a redução em mmHg que o estudo demonstrou ($< 2\text{mmHg}$ entre os grupos).

A análise de custo-efetividade apresentada neste parecer, apesar de algumas fragilidades mostrou um gasto incremental com o iStent para um benefício clínico relativamente baixo, já que a redução da PIO com o iStent não é definitiva e muitas vezes reduz para valores insuficientes de controle para um custo elevado da tecnologia.

A análise de impacto orçamentário demonstrou que os gastos podem variar de acordo com a disseminação da tecnologia no SSS podendo chegar a aproximadamente 170 milhões de reais em cinco anos. Importante considerar que não está estabelecida a taxa de falência dos MIGS, e por consequência o iStent. Esta está diretamente relacionada a necessidade de voltar a utilizar colírios tópicos ou aumentar a quantidade se estes ainda estiverem sendo usados .

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do iStent trabecular micro-bypass para tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto de leve a moderado na redução da PIO associado a cirurgia de catarata é baseada em um único ensaio clínico publicado em 2010 e seu seguimento em 2015. A grande maioria dos estudos publicados englobam populações com tipos de glaucoma secundário para aumentarem o número dos participantes ou utilizam como comparadores a cirurgia de trabeculectomia que para o GPAA não é a tecnologia de comparação recomendada.

16.REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
2. NICE. Glaucoma: diagnosis and management (NICE guideline 81) [Internet]. [cited 2019 Dec 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/resources/glaucoma-diagnosis-and-management-pdf-1837689655237>
3. NICE. Trabecular stent bypass microsurgery for openangle glaucoma (NICE guidance 575) [Internet]. [cited 2019 Dec 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg575/resources/trabecular-stent-bypass-microsurgery-for-openangle-glaucoma-pdf-1899872109871045>
4. Sociedade Brasileira de Glaucoma. III Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto [Internet]; 2009 [acesso em 19 dez 2019]. Disponível em: www.sbglaucoma.com.br/pdf/consenso03.pdf
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Glaucoma. Abril, 2018. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/09/Portaria-Conjunta-n11-PCDT-Glaucoma-29-03-2018.pdf>
6. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (migs) for open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0183142.
7. Carlos Akira Omi. Emílio Rintaro Suzuki Jr. Ivan Maynart Tavares. Luiz Alberto Soares de Melo Junior. **1º CONSENSO DE CIRURGIA DE GLAUCOMA**. 2017. Available from: <https://www.sbglaucoma.org.br/1o-consenso-cirurgia-glaucoma-2017/>
8. Quigley HA, Friedman DS, Hahn SR. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the Glaucoma

- Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology*, 2007 Sep; 114(9): 1599–1606.
9. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol*, 2008 Nov; 53 Suppl1: S57–68.
 10. Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3.
 11. Guedes Ricardo Augusto Paletta. Cirurgias micro-invasivas do glaucoma. Vale a pena?. *Rev. bras. oftalmol.* [Internet]. 2019 Aug [cited 2019 Dec 27]; 78(4): 217-218. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802019000400217&lng=en. Epub Aug 12, 2019.
 12. ANVISA. Glaukos. iStent® trabecular micro-bypass [Internet]. Bula do produto para saúde. 2017 [cited 2019 Dec 25]. p. 1–6. Available from: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[45590-1-15791\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[45590-1-15791].PDF)
 13. Food and Drug Administration (FDA). Available from: <https://www.fda.gov/>
 14. Ordóñez JE, Ordóñez A, Osorio UM. Cost-effectiveness analysis of iStent trabecular micro-bypass stent for patients with open-angle glaucoma in Colombia. *Curr Med Res Opin.* 2018;10:1–12.
 15. Patel V, Ahmed I, Podbielski D, Falvey H, Murray J, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of standalone trabecular micro-bypass stents in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma in Canada. *J Med Econ.* 2019;22(4):390–401.
 16. Samuelson TW, Katz, LJ, et al. Randomized Evaluation of the Trabecular MicroBypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract, *Ophthalmology* 2011 March; 118 (3), 459-467
 17. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(8):1339–45
 18. Katz LJ, Erb C, Carceller GA, Fea AM, Voskanyan L, Wells JM, et al. Prospective, randomized study of one, two, or three trabecular bypass

- stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:2313-20.
19. Malvankar-Mehta MS, Chen YN, Iordanous Y, Wang WW, Costella J, Hutnik CM. iStent as a solo procedure for glaucoma patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128146.
 20. Popovic M, Campos-Moller X, et al. Efficacy and Adverse Event Profile of the iStent and iStent Inject Trabecular Micro-bypass for Open-angle Glaucoma: A Meta-analysis. *J Curr Glaucoma Pract*. 2018;12:67–84.
 21. Agrawal, Pavi & Bradshaw, Steven. (2018). Systematic Literature Review of Clinical and Economic Outcomes of Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology and Therapy*. 7.
 22. Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, et al. iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131770.
 23. Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36(3):407–412..
 24. Fea AM, Consolandi G, Zola M, et al. Micro-bypass implantation for primary open-angle glaucoma combined with phacoemulsification: 4-year follow-up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:795357. doi:10.1155/2015/795357
 25. Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health – CADTH (2019). CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. CADTH, 2019. Minimally Invasive Glaucoma Surgery for Adults With Glaucoma Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0532-minimally-invasive-glaucoma-surgery-in-brief_e.pdf

17. ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA NA LITERATURA

QUADRO 3: ESTRATÉGIA DE BUSCA E RESULTADOS PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS/ METANÁLISES

Base	Data	Estratégia	Localizados
Pubmed/Medline Sem filtro para RS e metanálises	20/01/2019	(("Glaucoma"[Mesh] OR "Glaucoma, Open-Angle"[Mesh]) AND (Minimally[All Fields] AND Invasive[All Fields] AND ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR istent[All Fields] OR trabecular micro-bypass stent system[All Fields])))	205
Pubmed/Medline Com filtro para RS e metanálises	20/01/2019	(("Glaucoma"[Mesh] OR "Glaucoma, Open-Angle"[Mesh]) AND (Minimally[All Fields] AND Invasive[All Fields] AND ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR	10

		"general surgery"[All Fields])) OR istent[All Fields] OR trabecular micro- bypass stent system[All Fields] AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	
The Cochrane Library	20/01/2020	"glaucoma open angle" AND "Minimally Invasive Glaucoma Surgery "OR" iStent "OR" trabecular micro-bypass stent system "in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	5
CRD	20/01/2020	((glaucoma open angle) AND (glaucoma surgery) OR (istent) OR (trabecular micro bypass stent system)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA	5
BVS	20/01/2020	tw:((tw:(open angle glaucoma primary)) AND (tw:(trabecular micro -bypass stent system)) OR (tw:(istent)))	232

Total: 457

Quadro 4: Estratégia de busca e resultados para estudos primários (ex. estudos de acurácia, ensaios clínicos)

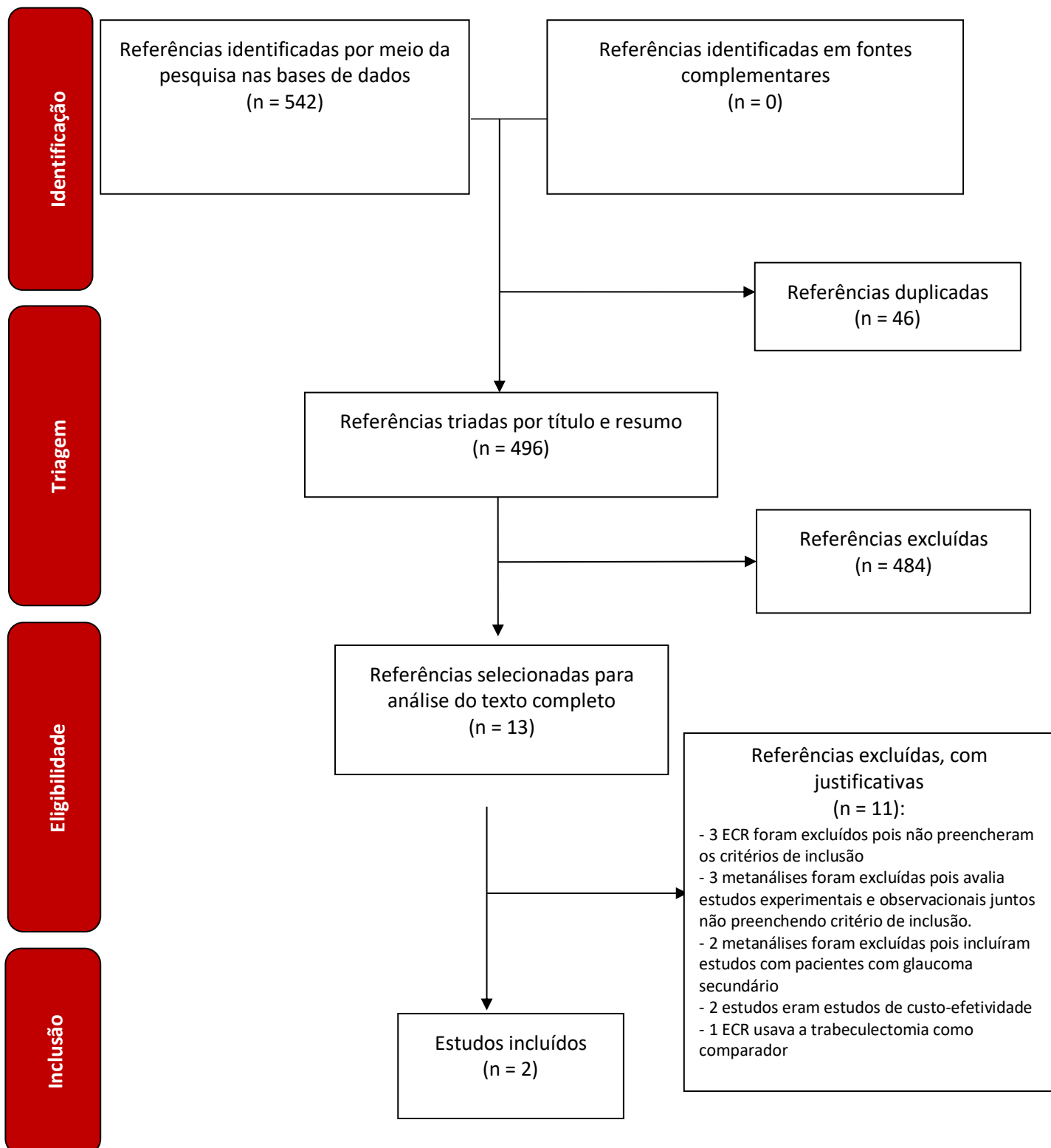
Base	Data	Estratégia	Localizados
------	------	------------	-------------

Pubmed/Medline (com filtro para ECR)	20/01/2020	(("Glaucoma"[Mesh] OR "Glaucoma, Open-Angle"[Mesh]) AND (Minimally[All Fields] AND Invasive[All Fields] AND ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields])) OR istent[All Fields] OR "trabecular micro- bypass stent system"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])	18
--	------------	--	----

The Cochrane Library	20/01/2020	"glaucoma open angle" AND "Minimally Invasive Glaucoma Surgery "OR" iStent "OR" trabecular micro-bypass stent system "in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	53
CRD	20/01/2020	((glaucoma open angle) AND (glaucoma surgery) OR (istent)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA	0
BVS	20/01/2020	tw:((tw:(open angle glaucoma primary)) AND (tw:(trabecular micro -bypass stent system)) OR (tw:(istent)))	14

Total: 85.

Anexo 2: Figura 1– Fluxograma da seleção das evidências



ANEXO 3 . CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

QUADRO 5: CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS (ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS).

Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma Randomized double-masked clinical trial (Antonio M. Fea, MD, 2010)	
Objetivo	Comparar o uso do istent associado a facoemulsificação versus facoemulsificação apenas em pacientes com GPAA.
População (características clínicas e demográficas)	<p>1. Adultos com diagnóstico prévio de GPAA elegíveis para cirurgia de catarata.</p> <p>2. PIO > 18 mmHg em três consultas em uso de ≥ 1 medicamento tópico ocular hipotensivo, ou ≥ 2 medicamentos com PIO não controlada em 3 consultas.</p> <p>3. Acuidade visual com distância corrigida pré-operatória ≤ 0.6 (20/80)</p> <p>4. Idade (média \pm desvio-padrão): 64.5 ± 3.4 anos (faixa: 60–70 anos) no grupo que usou 1 iStent em combinação com facoemulsificação; 64.9 ± 3.1 anos (faixa: 59–71 anos) no grupo que recebeu apenas facoemulsificação</p> <p>Sexo: 4 homens e 8 mulheres no grupo iStent com facoemulsificação; 9 homens e 15 mulheres no grupo apenas facoemulsificação.</p>
Intervenção	iStent com facoemulsificação

Comparador	Facoemulsificação apenas
Desfechos/ aferição	<p>Desfecho Primário: Média da PIO nos meses 1,2,3,6,9,12,15 e 48 meses.</p> <p>Desfechos Secundários: número e tipos de medicamentos para glaucoma;</p> <p>Proporção de participantes que não necessitaram de colírios tópicos hipotensivos; mudança na média da PIO a partir da linha de base; média da PIO após “washout” de colírios hipotensivos; necessidade de uma nova intervenção para controlar a PIO nos meses 1,2,3,6, 9, 12 ,15 e 48 meses.</p>
Resultados/medidas de efeito por desfecho	<p>Na linha de base, a PIO média foi de $17,9 \pm 2,6$ mm Hg no grupo combinado e $17,3 \pm 3,0$ mm Hg no grupo controle ($P=0.512$). Aos 15 meses, a PIO média no grupo combinado foi de $14,8 \pm 1,2$ mm Hg, o que foi estatisticamente inferior à média de $15,7 \pm 1,1$ mm Hg no grupo controle ($P=0.031$). A diminuição média da linha de base foi numericamente maior no grupo de combinação do que no grupo controle ($3,2 \pm 3,0$ mm Hg versus $1,6 \pm 3,2$ mm Hg) ($P=0.177$).</p> <p>Além disso, após o washout dos hipotensores oculares 16 meses após a cirurgia, a PIO média no grupo combinado foi de $16,6 \pm 3,1$ mm Hg, o que foi estatisticamente inferior à média de $19,2 \pm 3,5$ mm Hg no grupo controle ($P=0,042$).</p> <p>Na linha de base, o número médio de hipotensores oculares utilizados foi de $1,9 \pm 0,7$ no grupo controle e $2,0 \pm 0,9$ no grupo combinado . Consistente com o protocolo, o uso de medicamentos oculares diminuiu no pós-operatório para zero. Uso de medicamentos aumentou ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento. Até 15 meses, o número médio de medicações oculares foi $1,3 \pm 1,0$ no grupo controle e $0,4 \pm 0,7$ no grupo combinado ($P=0,007$). No início do estudo todos os pacientes usavam 1 ou mais</p>

	medicamentos oculares. Aos 15 meses, 5 pacientes (24%) no grupo controle e 8 pacientes (67%) no grupo combinado não necessitaram de medicação hipotensora ocular ($P = 0.027$).
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0) para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	<p>A aplicação do RoB 2.0 demonstrou que no geral o estudo foi bem desenhado e bem avaliado. Por ser um estudo com poucos participantes uma das preocupações foi a perda de três pacientes e com isso a exclusão desses dados.</p> <p>No geral tem-se alguma preocupação com o estudo.</p>
Observações	Estudo com poucos participantes o que limita a validade externa .

Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification: 4-Year Follow-Up (Antonio M. Fea et al, 2015)

Objetivo	Comparar o uso do istent associado a facoemulsificação versus facoemulsificação apenas em pacientes com GPAA em 48 meses
População (características clínicas e demográficas)	<p>Dos 36 participantes do estudo inicial 24 aceitaram serem acompanhados em 48 meses em uma avaliação de longa duração.</p> <p>1. Adultos com diagnóstico prévio de GPAA elegíveis para cirurgia de catarata.</p>

	<p>2. PIO > 18 mmHg em três consultas em uso de ≥ 1 medicamento tópico ocular hipotensivo, ou ≥ 2 medicamentos com PIO não controlada em 3 consultas.</p> <p>3. Acuidade visual com distância corrigida pré-operatória ≤ 0.6 (20/80)</p> <p>4. Idade (média \pm desvio-padrão): 64.5 ± 3.4 anos (faixa: 60–70 anos) no grupo que usou 1 iStent em combinação com facoemulsificação; 64.9 ± 3.1 anos (faixa: 59–71 anos) no grupo que recebeu apenas facoemulsificação</p> <p>Sexo: 10 pacientes no grupo iStent com facoemulsificação; 14 pacientes no grupo apenas facoemulsificação.</p>
Intervenção	iStent com facoemulsificação
Comparador	Facoemulsificação apenas
Desfechos/ aferição	<p>Desfecho Primário: Média da PIO nos meses 1,2,3,6,9,12,15 e 48 meses.</p> <p>Desfechos Secundários: número e tipos de medicamentos para glaucoma;</p> <p>Proporção de participantes que não necessitaram de colírios tópicos hipotensivos; mudança na média da PIO a partir da linha de base; média da PIO após “washout” de colírios hipotensivos; necessidade de uma nova intervenção para controlar a PIO nos meses 1,2,3,6, 9, 12 ,15 e 48 meses.</p>
Resultados/medidas de efeito por desfecho	<p>Na linha de base, a PIO média foi de $17,9 \pm 2,6$ mm Hg no grupo combinado e $17,3 \pm 3,0$ mm Hg no grupo controle ($P=0.512$). Aos 48 meses, a PIO média antes do washout de 1 mês sem medicamentos tópicos no grupo combinado foi de $15,9 \pm 2,3$ mm Hg, o que não foi estatisticamente inferior à média de $17 \pm 2,5$ mm Hg no grupo controle ($P=NS$). Após o período de washout a PIO foi de $17,5 \pm 2,3$ mm Hg no grupo combinado versus $20,4 \pm 3,2$ mmHg no grupo controle .No grupo combinado não houve diferença estatística antes e depois do washout ($P=0,14$) enquanto foi significativo no grupo controle ($P= 0,04$).</p> <p>Em pacientes acompanhados nos 48 meses o grupo combinado utilizou $0,5 \pm 0,8$ medicamentos tópicos , estatisticamente significativo em relação à linha</p>

	<p>de base ($P= 0,005$). Pacientes no grupo controle tiveram uma redução significativa no número médio de medicamentos tópicos utilizados ($0,9 \pm 1$ medicamentos; $P= 0,01$). Nenhuma diferença estatisticamente significante foi relatada entre grupos em qualquer visita.</p> <p>Segurança: Não foram observados eventos adversos relacionados ao iStent no pós-operatório nestes olhos durante os 48 meses. A PIO foi bem controlada em ambos os grupos durante todo o período de acompanhamento; nenhuma intervenção cirúrgica secundária foi necessária para controlar a PIO.</p>
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0) para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	<p>A aplicação do RoB 2.0 demonstrou que no geral o estudo foi bem desenhado e bem avaliado. Por ser um estudo com poucos participantes uma das preocupações foi a perda de 12 pacientes na avaliação em 48 meses e com isso a exclusão desses dados.</p> <p>No geral tem-se alguma preocupação com o estudo.</p>
Observações	<p>Estudo com poucos participantes e para a avaliação de 48 meses apenas 24 pacientes participaram o que limita a validade externa</p>

Anexo 4: Quadro 6: Avaliação da qualidade dos estudos RoB 2

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details

Reference	Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. J Cataract Refract Surg. 2010; 36(3):407–412. doi:10.1016/j.jcrs.2009.10.031		
Study design	<p><input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial</p> <p><input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial</p> <p><input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial</p>		
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as			
Experimental:	iStent com facoemulsificação	Comparator:	facoemulsificação

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Redução da PIO

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Página 409,410

Is the review team's aim for this result...?

- ☐ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☒ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)

- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Sim</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	<u>Não</u>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

Risk-of-bias judgement	Alta poi não está reportado se houve sigilo da alocação.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	A favor da intervenção (iStent) em estudo	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>Provavelmente sim</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	<u>N</u>	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<u>sim</u>	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Low	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	Favorece o tratamento experimental	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	<u>Sim</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Some concerns (3 pacientes foram excluídos e seus dados)	Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	Favorece intervenção	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	----------------------	--

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<u>Não</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<u>Não</u>	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI

4.5 If Y/PY /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	A favor	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	<u>Sim</u>	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Não	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	<u>Não</u>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Baixo	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement	Alguma preocupação	Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	A favor	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details**Reference**

Fea AM, et al,2015.Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification:
4-Year Follow-Up

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

iStent com facoemulsificação

Comparator:

facoemulsificação

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Redução da PIO

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Página 2,3

Is the review team's aim for this result...?

- ☐ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☒ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)

- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Sim</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
	Provavelmente não	

1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	<u>Não</u>	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement	Alta poi não está reportado se houve sigilo da alocação.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	A favor da intervenção (iStent) em estudo	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>Provavelmente sim</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	<u>N</u>	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<u>sim</u>	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Low	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	Favorece o tratamento experimental	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	<u>Sim</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	High (12 pacientes foram excluídos e seus dados)	Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	Favorece intervenção	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	----------------------	--

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<u>Não</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<u>Não</u>	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI

4.5 If Y/PY /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	A favor	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	<u>Sim</u>	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Não	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	<u>Não</u>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Baixo	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement	Alguma preocupação	Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	A favor	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Anexo [5]: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020
Estudo em análise: Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto- avaliação econômica

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				7
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				7
Perspectiva do estudo	7	Descreve e apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar (Genericamente ou de uma ou mais operadoras de saúde específicas). Descreve os custos a ela relacionados.	x				7
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			x		7,8
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				7
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				7
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			x		8
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			x		11 à 19

Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.		x			
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			x		19
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.			x		9,10
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		17-18,23-27
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				20-21

Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				20
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				23-27
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				29,30

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
8	P	Não foram consideradas entre os comparadores intervenções para melhorar a adesão aos fármacos antiglaucomatosos.
11	P	Tratando-se de uma doença não fatal, é questionável a estrutura do modelo de Markov com progressões sucessivas da doença que
12	P	Os estudos clínicos demonstram eficácia e segurança de MIGS para reduzir a PIO e diminuir a necessidade de colírios antiglaucomatosos, porém não há estudos demonstrando a redução na ocorrência de trabeculoplastias ou trabeculectomias a posteriori, sendo essa possível consequência explorada unicamente de caráter teórico no modelo apresentado. O modelo está ancorado na premissa do estudo de Heijl et al., 2002, Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), que permitiu tradução limitada de 10% na taxa de progressão da doença para cada 1mmHg de redução da PIO. Esse estudo apresentou 6 anos de seguimento, e a progressão do glaucoma foi definida por critérios de fundoscopia e de avaliação do campo visual, e não pela necessidade de trabeculoplastia a laser ou de trabeculectomia, como está implícito no modelo.
13	Não	O modelo expressa desfechos de efetividade em sobrevida livre de progressão, conforme definida no estudo Heijl et al., 2002, Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), e traduz isso, de forma pouco transparente, em tempo até a primeira trabeculoplastia a laser. Não foram utilizadas medidas baseadas em preferências ou qualidade de vida na avaliação dos desfechos.
14	P	Consumo de recursos baseado na opinião de especialistas e precificado pela CBHPM. O modelo apresenta assimetria na consideração de perda de efetividade ao longo do tempo para as intervenções comparadas; assume perda de efetividade para a cirurgia de catarata após 3 anos, mas não para o MIGS/iStent. Isso deveria ter sido explorado em análise de sensibilidade, pelo menos.
16	P	O modelo é engenhoso, porém há muitos pressupostos sobrepostos, o que resulta em baixa transparência e baixa validade externa. Na prática, o iStent agregará um custo significativo ao sistema, com efetividade demonstrada apenas no curto prazo (até 2

		anos), sendo que, não há garantias de que a efetividade do iStent irá se manter no longo prazo, conforme assumido no modelo.
17	P	Falta transparência ao modelo, e não está clara como foi realizada a tradução de progressão anual projetada por distribuição Weibull a partir do estudo Heijl et al., 2002, Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) em termos de procedimentos para glaucoma não controlado subsequentes (trabeculoplastia a laser e trabeculectomia).
21	Não	Não há discussão aprofundada ou auto-críticas no relatório do estudo de AES submetido pelo demandante.

Anexo [6]: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Cirurgia antiglaucomatosa via angular com implante de drenagem no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto- avaliação econômica

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar (Genericamente ou de uma ou mais operadoras de saúde específicas)	x				
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x		x		

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		x			
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.		x			
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				

Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).	x				
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			

Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				
-------------	----	--	---	--	--	--	--

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
6	parcial	Apesar de citar e aplicar as projeções de mercado não deixa claro de onde determinou essas percentagens. Apesar de serem valores muitas vezes arbitrários seria importante descrever mais detalhadamente.
12	Não / Parcial	Não há critérios descritos de limitação de acesso .A AIO parte que todos os pacientes com mais de 60 anos elegíveis para cirurgia de catarata com GPAA leve a moderado são elegíveis para colocar o istent. Não há restrição relacionada a valor da pressão ocular ou do número de medicamentos utilizados pelo paciente que poderiam se beneficiar do istent .
13	Não	Não considera restrições ao istent.Na análise prpoposta todos pacientes com catarata e glaucoma primário de ângulo aberto leve a moderado com mais de 60 anos seriam elegíveis .
19	Não	O demandante não explicita o método utilizado .No entanto pelo tipo de cálculos e descrições apresentadas verifica-se a utilização de modelos estáticos. Como cenário alternativo oforam utilizados custos do modelo de Markov utilizado na ACE .