
Dossiê CONITEC – Implante intravítreo de Dexametasona (OZURDEX®) para o tratamento do edema macular diabético

Confidencial: Os termos comerciais apresentados no presente dossiê são informações estratégicas que representam parte integrante da propriedade intelectual da empresa, destinam-se para uso exclusivo do Ministério da Saúde no processo de avaliação de tecnologias em saúde. Não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso e por escrito da AbbVie Brasil.

Goiânia, 20 de setembro de 2022.

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Em conformidade, com especialistas em Retina dos grandes centros de oftalmologia do Brasil, no CEROF - UFG (Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás), temos procurado buscar, na nossa prática clínica, as melhores opções disponíveis, no sistema de saúde, e aprovadas pela ANVISA para tratar os nossos pacientes.

Nos últimos cinco anos, realizamos um trabalho conjunto com a Secretaria de Saúde Goiás, o Ministério Público do Estado, o Centro de Medicamentos de Alto Custo e a Indústria Farmacêutica, na elaboração de um protocolo clínico (1) para atender pacientes com Edema Macular Diabético, Edema Macular secundário a oclusões venosas e Degeneração Macular Relacionada à Idade neovascular. Os protocolos foram aprovados e encontram-se em vigência desde agosto de 2019. Nos protocolos de edema macular, dispomos, no Estado, das medicações anti-VEGF aprovadas e do implante de dexametasona de liberação lenta. Recentemente, em 2021, tivemos um grande avanço, em nível nacional, para a saúde ocular de pacientes com edema macular diabético da que foi a publicação do PCDT de Retinopatia Diabética pelo MS (Ministério da Saúde), o qual contempla o tratamento farmacológico do EMD (2), com a opção terapêutica dos anti- VEGFs, aprovados pela ANVISA (ranibizumabe e aflibercepte).

Reconhecemos o excelente trabalho técnico dos membros da CONITEC, na avaliação destas tecnologias estudadas e gostaríamos de retomar a atenção a este protocolo. Apesar da importância e do avanço da aprovação da utilização de medicações antiangiogênicas, a experiência de Goiás, há 2,5 anos de protocolo ativo, mostra que existe a necessidade da disponibilização do implante de dexametasona para pacientes com EMD. Tal disponibilização é importante, uma vez que há casos em que o implante é mais indicado que os anti-VEGF e sua utilização poderia reduzir ainda mais o risco de cegueira em pacientes com EMD.

Desta maneira, muito respeitosamente, sugerimos à CONITEC que venha a avaliar e disponibilizar, no PCDT de EMD a opção terapêutica, para atender pacientes que responderão melhor à corticoterapia, ou que apresentem contraindicação a utilização de anti-VEGFs. No protocolo do CEROF, como de outros consensos internacionais, por exemplo o EURETINA (3), estão presentes os seguintes perfis de pacientes para o implante intravítreo de dexametasona: (4-7)

A - Pacientes que não têm resposta satisfatória com tratamento antiangiogênico: segundo o Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), 1/3 dos olhos tratados com anti- VEGFs poderão não responder adequadamente ao tratamento. Compreende-se esta inadequada resposta clínica, se deve, provavelmente pela via inflamatória da doença. Nesse mecanismo fisiopatológico, estão envolvidas, além do VEGF, outras citocinas inflamatórias como a IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1, TNF- α , entre outras; e que não são bloqueadas pelos medicamentos antiangiogênicos, especialmente e, pacientes com edema macular diabético crônico (8,9). Este comportamento clínico pode ser observado através dos biomarcadores inflamatórios, através do exame de imagem de tomografia óptica disponível no SUS.

B - Pacientes com eventos tromboembólicos recentes: há evidências, que pacientes com evento tromboembólico, nos últimos 12 meses (acidentes vasculares encefálicos e/ou infartos do miocárdio) tenham maior morbimortalidade, quando tratados com antiangiogênicos. Nesses casos, a utilização do corticosteroide intravítreo constituiria importante e segura opção terapêutica (3,11).

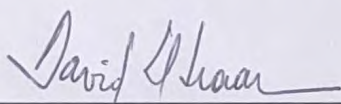
C - Olhos vitrectomizados: em olhos vitrectomizados existe redução na meia vida e aumento do *clearance* de medicamentos anti-VEGF. Nesses casos o uso de implante de corticoide representa importante alternativa, uma vez que esse último é menos influenciado pela condição do vítreo (6,12-13).

Além das questões clínicas comentadas anteriormente, temos observado dados a esta tecnologia em discussão, sobre a gestão do ambulatório do CEROF-UFG, onde podemos observar uma maior otimização na logística deste destes pacientes devido ao menor número de aplicações. Podemos referenciar estes dados através do Estudo pivotal MEAD, estudo de referência do implante de dexametasona (DEX-i) no Brasil e

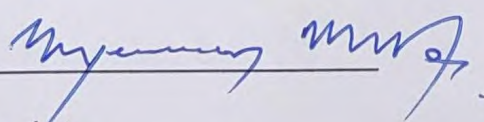
no mundo, que apresenta dados de ganho de acuidade visual e qualidade de vida, com o número de injeções de 2 -3 aplicações ao ano. (10)

Desta forma, sugerimos que a adoção de um PCDT para o tratamento de EMD ao nível do SUS, possa disponibilizar a opção terapêutica DEX-i. Acreditamos que o implante de dexametasona, apesar de ser menos indicado que os anti-VEGF (cerca de 10% dos pacientes com EMD, no CEROF-UFG, têm indicação de DEX-i, baseados nas indicações mencionadas anteriormente, e vigentes em nosso protocolo estadual), possa trazer, com um impacto orçamentário baixo e gerenciável, um enorme benefício a pacientes com EMD que tenham indicação específica à sua utilização.

Atenciosamente,



David Leonardo Cruvinel Isaac
Professor Associado de Oftalmologia da UFG
Chefe do Setor de Retina e Vítreo do CEROF – UFG



Marcos Ávila
Professor Titular de Oftalmologia da UFG
Chefe do Serviço de Oftalmologia do CEROF – UFG
Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV)
Ex-presidente do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO)

Referências

1. Secretaria Estadual de Saúde. Portaria 04/2019/2019. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento medicamentoso do edema macular secundário à retinopatia diabética no Estado de Goiás. Diário Oficial/GO 19 ago 2019. Acesso em: 23 ago 2021. Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/images/imagens_migradas/uploads/2017/10/portaria-04.2019-protocolo-edema-macular-secundario-a-retinopatia-diabetica.pdf
2. Conitec. PCDT. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211220_Portal_Retinopatia_Diabetica.pdf. Access: 01/06/22
3. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237:185–222.
4. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237:185–222. 5
5. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(6):573–584.
6. Giovannini A, Parravano M, Ricci F et al. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi-based approach. *Eur J Ophthalmol* 2019;29:82-91.
7. Augustin AJ, Feltgen N, Haritoglou C. Clinical Decision Making for Treatment of Diabetic Macular Oedema with DEX Implant: a Consensus Paper. *Klin Monatsbl Augenh*. 2019;10.1055/a-1024-4089
8. Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, Ambati J. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(1):1–12.
9. Bressler N, Beaulieu W, Glassman A, Blinder K, Bressler S, Jampol L, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257–69.
10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort Jr R et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1904-14
11. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(1):21-29.
12. Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:331
13. Çevik SG, Yılmaz S, Çevik MT et al. Comparison of the effect of intravitreal dexamethasone implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes for the treatment of diabetic macular edema. *J Ophthalmol*. 2018;1757494.

Dossiê CONITEC – Implante intravítreo de Dexametasona (OZURDEX®) para o tratamento do edema macular diabético

Confidencial: Os termos comerciais apresentados no presente dossiê são informações estratégicas que representam parte integrante da propriedade intelectual da empresa, destinam-se para uso exclusivo do Ministério da Saúde no processo de avaliação de tecnologias em saúde. Não deve ser utilizado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso e por escrito da AbbVie Brasil.

Sumário

Dicionário de Siglas.....	4
Resumo Executivo.....	5
1. O Edema Macular Diabético	8
1.1. Descrição da Doença Relacionada à Utilização da Tecnologia.....	8
1.2. Epidemiologia do Diabetes Melito e suas complicações oculares	10
1.3. Edema Macular Diabético (EMD)	11
1.3.1. Fisiopatologia do EMD	11
1.3.2. Tratamento do EMD.....	13
1.4. Provimento de Atenção Oftalmológica	16
1.5. Necessidades não atendidas	17
2. Descrição da Tecnologia Proposta.....	21
2.1. Indicação e apresentação	21
2.2. Posologia e modo de administração	21
2.3. Mecanismo de ação.....	22
3. Pergunta clínica	25
4. Revisão sistemática.....	25
4.1. Objetivo	25
4.2. Metodologia	25
4.2.1. Fontes de dados	25
4.2.2. Estratégias de busca.....	26
4.2.3. Seleção e avaliação.....	27
4.2.4. Avaliação da qualidade metodológica	28
4.3. Resultados	28
4.3.1. Seleção dos estudos	28
4.3.2. Descrição dos estudos.....	30
4.3.2.1. Estudo Callanan e col. 2017	30
4.3.2.2. Estudo Ozsaygili e col. 2020	39

4.3.2.3.	Estudo Mishra e col. 2020	43
4.3.2.4.	Estudo MEAD – Boyer e col. 2014	48
4.3.3.	Avaliação da qualidade metodológica	58
4.3.4.	Considerações sobre as evidências científicas	61
5.	Análise de Custo-Minimização	64
5.1.	Métodos.....	64
5.1.1.	Custos das terapias.....	65
5.1.2.	Custos de acompanhamento	67
5.1.3.	Eventos adversos.....	68
5.2.	Resultados	70
6.	Análise de impacto orçamentário	74
6.1.	Tamanho da população	74
6.1.1.	Abordagem Epidemiológica	74
6.1.2.	Abordagem por Demanda Aferida	75
6.2.	Custos	78
6.3.	Penetração de mercado	78
6.4.	Cenários base e alternativos	80
6.5.	Resultados	81
7.	Incorporação de Ozurdex® em outros países.....	91
7.1.	National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)	91
7.2.	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)	92
7.3.	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)	92
7.4.	Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)	93
	Referências.....	95
	Anexo 1.....	103

Dicionário de Siglas

AF: angiografia de fluoresceína

BCVA: melhor acuidade visual corrigida (do inglês: Best-corrected visual activity)

DP: desvio padrão

EA: evento adverso

ECR: ensaio clínico randomizado

EMD: edema macular diabético

EspCR: espessura central da retina (ou CMT – espessura central da mácula)

ETDRS: do inglês, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IC: intervalo de confiança

IQR: intervalo interquartil

ITT: análise por intenção de tratar

OZURDEX®: implante de dexametasona intravítreo

PIO: pressão intraocular

RPD: retinopatia diabética.

VEGF: do inglês, vascular endothelial growth factor

Resumo Executivo

Introdução: A retinopatia diabética, a principal causa de cegueira em pessoas em idade laboral, é uma manifestação do diabetes na forma de lesão de órgãos-alvo. Clinicamente, as primeiras lesões são anormalidades vasculares como microaneurismas, hemorragias e exsudatos. O aumento da vasopermeabilidade resulta em espessamento da retina e/ou depósitos lipídicos. Quando esses eventos ocorrem na mácula, instala-se o edema macular diabético (EMD), levando ao risco de perda visual central. Dois mecanismos fundamentais estão envolvidos no EMD: angiogênese e inflamação. A angiogênese é secundária ao aumento da expressão de VEGF, principal molécula envolvida na perda da ruptura da barreira hemato-retiniana, que por sua vez causa a exsudação e espessamento macular. A inflamação pode ser causa ou consequência da angiogênese, atualmente considerada fator interdependente. Citocinas encontram-se elevadas em pacientes com retinopatia diabética e EMD, tendo correlação positiva com a severidade da doença ocular. O PCDT atual de retinopatia diabética, do Ministério da Saúde inclui os anti-VEGFs ranibizumabe e aflibercepte para pacientes sem tratamento medicamentoso prévio, associado ou não à fotocoagulação a laser, para o EMD, mas não contempla a corticoterapia para o bloqueio da produção dos mediadores inflamatórios e barreira vascular endotelial. Por este motivo ainda existem necessidades não atendidas no cenário de tratamento das retinopatias diabéticas, especialmente relacionadas ao EMD. De acordo com a literatura pacientes vitrectomizados, pacientes com eventos tromboembólicos recentes ou que não apresentaram resposta satisfatória ao tratamento com os antiangiogênicos, por exemplo, se encontram desassistidos pelo PCDT, além das dificuldades relacionadas ao regime de aplicações dos anti-VEGFs (injeções frequentes com deslocamentos aos serviços em saúde), complicando o atendimento no SUS. Ainda, relacionado às complicações da retinopatia diabética e qualidade de vida dos pacientes, a falta de tratamento ou tratamento subótimo pode levar à cegueira, além de outras complicações.

Indicação proposta para o SUS: tratamento do edema macular diabético.

Título/Pergunta: O presente dossiê visa à incorporação do implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®) para o tratamento de edema macular diabético, como opção terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

População-alvo: Pacientes adultos com edema macular diabético.

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

Comparadores: Ranibizumabe, aflibercepte e fotocoagulação a laser.

Delineamento dos estudos elegíveis e Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada revisão sistemática ampla utilizando as bases de dados eletrônicas em saúde MEDLINE (acessada via PubMed), Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). A estratégia de busca considerou palavras indexadas (MeSH no PubMed e Cochrane CENTRAL e Emtree no Embase) e sinônimos para a população de interesse e intervenções. Os critérios de elegibilidade dos estudos para a pergunta clínica foram definidos pela estratégia PICOS. Foram incluídos quatro ECRs que correspondiam à pergunta de pesquisa. Os ECRs foram avaliados criticamente segundo critérios recomendados pela Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do MS e quanto à sua qualidade metodológica (avaliação do risco de viés) considerando os itens da ferramenta Risk of Bias (RoB) 2 da Colaboração Cochrane.

Resumo dos resultados da evidência selecionada: As evidências de eficácia e segurança do implante intravítreo de dexametasona são baseadas no estudo pivotal do implante intravítreo de dexametasona e em três estudos de comparação direta com os anti-VEGFs, já incorporados ao SUS. O estudo pivotal que comparou o implante de dexametasona ao placebo, utilizando adicionalmente ou não a fotocoagulação a laser, demonstrou melhora da acuidade visual maior ou igual a 15 letras da linha de base do estudo, em ambos os braços de tratamento (DEXi 0,7 e 0,35 mg) em relação ao grupo placebo tratado apenas com fotocoagulação a laser. A melhora significativa no BCVA ocorreu independentemente do status do cristalino na linha de base do estudo. Os resultados do primeiro estudo de comparação direta são de não-inferioridade da dexametasona em relação ao ranibizumabe e redução do número de injeções realizadas, com perfil de segurança aceitável. O segundo estudo demonstrou equivalência da dexametasona ao tratamento com aflibercepte, uma vez que a diferença em BCVA não foi clinicamente significativa. O terceiro ECR de comparação direta incluído aponta para a segurança e eficácia em melhorar a BCVA e diminuir a espessura da mácula central, em pacientes com EMD, por ambos os implantes intravítreos (dexametasona vs ranibizumabe).

Qualidade da evidência: A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs foi realizada e os riscos de vieses foram descritos sendo de baixo risco, em sua maioria.

Resumo das evidências econômicas: O presente dossiê demonstrou que Ozurdex se configura como uma tecnologia poupadora de recursos para o sistema de saúde, através de apresentação de uma análise de custo-minimização abrangente, que incluiu custos de medicação, custos de administração e custos relativos a potenciais eventos adversos. Através de uma análise de cenários que variou os principais parâmetros tais como horizonte temporal (1 ou 3 anos), e custo de aquisição dos comparadores (anti-VEGFs), valor de APAC (forma de financiamento dos antiangiogênicos) ou custo do frasco-ampola proposto pelos fabricantes em suas solicitações de incorporação, foi possível demonstrar que o tratamento com Ozurdex pode proporcionar economia de recursos que varia de R\$ 1.533,21 até R\$ 15.651,77 por paciente, em comparação aos anti-VEGFs. Na análise de impacto orçamentário, foram avaliados sete cenários com combinações de diferentes valores para os comparadores (APAC e custo frasco-ampola), estimativas populacionais (epidemiológica ou demanda aferida) e dois possíveis comportamentos de market shares. A economia projetada foi de pelo menos R\$ 8 milhões, avaliando o cenário mais conservador. Nos demais cenários as economias projetadas foram de R\$ 16 e R\$ 39 milhões, e entre R\$ 148 e R\$ 716 milhões em estimativa de usuários consideravelmente maior. Os montantes apresentados podem contribuir para a otimização dos recursos no manejo dos pacientes com RD. Em qualquer combinação de parâmetros e premissas, a utilização de Ozurdex resulta em economia de recursos para o sistema, sendo que a economia aumenta quanto maior for o número de pacientes em utilização dessa nova tecnologia.

Avaliação por Agências de ATS: As principais agências de ATS do mundo como, CADTH/Canadá, PBAC/Austrália e SMC/Escócia recomendaram a incorporação do implante intravítreo de dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com EMD pseudofácicos. O NICE recomendou, em atualização recente (setembro/22), o implante intravítreo de dexametasona para o tratamento do EMD em alternativa ao tratamento com anti-VEGFs, incluindo os casos em que o tratamento não corticoide é inadequado ou de resposta insuficiente ao tratamento não corticoide, independentemente de terem uma lente fática ou pseudofática. A recomendação considerou questões relativas ao direito de igualdade de tratamento, necessidades não atendidas e tamanho da população desassistida (pacientes fáticos com lente ocular natural), mesmo na ausência de uma evidência de custo-efetividade do implante intravítreo de dexametasona comparado à terapia antiangiogênica, normalmente solicitada.

Considerações finais: O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Retinopatia Diabética (portaria Nº 236 – DOU de 16/12/21 – Seção 1 – p.231) recomenda o uso de anti-VEGF intravítreo, associado ou não à fotocoagulação a laser, para o tratamento de EMD. Porém, há uma necessidade não atendida com a ausência da opção de corticoterapia para o tratamento de EMD. Além disso, o regime de aplicações de anti-VEGF é um fardo para pacientes, em função da necessidade de injeções intraoculares frequentes e deslocamento aos serviços de saúde. Associado à comodidade aos pacientes, podemos ressaltar a melhoria na capacidade de atendimento do sistema de saúde. A SRBV em consonância com o intuito de garantir a assistência adequada aos pacientes com EMD se manifestou favorável à incorporação da dexametasona na consulta pública do PCDT de retinopatia diabética, destacando a importância da corticoterapia como opção aos tratamentos já incorporados. As evidências científicas apresentadas demonstraram equivalência clínica entre as tecnologias avaliadas e não inferioridade estatística, em 12 meses, com substancial redução do número de aplicações com o implante intravítreo de dexametasona para o tratamento de EMD. Associado à comodidade aos pacientes, podemos ressaltar a melhoria na capacidade de atendimento do sistema de saúde, além de ser uma tecnologia poupadora de recursos em todas as combinações de cenários projetados nas avaliações econômicas realizadas. Portanto, a incorporação do implante de dexametasona 0,7mg de liberação controlada, como opção terapêutica aos anti-VEGFs para o tratamento do EMD está alinhada com a população dos principais estudos clínicos disponíveis para a pergunta de pesquisa realizada. Ademais, o implante intravítreo de dexametasona proporciona comodidade posológica aos pacientes elegíveis à sua utilização e portanto, maior adesão ao tratamento. Ozurdex endereça uma importante necessidade não atendida, da inclusão da corticoterapia ao PCDT de RD, para pacientes que se encontram atualmente desassistidos e com risco de progressão da doença até a cegueira, além de proporcionar uma economia substancial ao SUS.

1. O Edema Macular Diabético

1.1. *Descrição da Doença Relacionada à Utilização da Tecnologia*

Diabete melito, retinopatia diabética e edema macular diabético.

O Diabete Melito (DM) é uma desordem metabólica complexa e multicausal, que ocorre quando o pâncreas não é mais capaz de produzir o hormônio insulina ou quando o organismo não consegue utilizar a insulina produzida, caracterizando um quadro de hiperglicemia crônica e alterações do metabolismo (1). Esse processo culmina na disfunção e falência de diversos órgãos e sistemas, principalmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos. A relação clínica entre DM e doença cardiovascular é bem estabelecida, tendo os pacientes diabéticos risco significativamente maior de eventos cardiovasculares (2, 3).

A DM pode ser classificada em dois tipos principais: a DM tipo 1 corresponde a aproximadamente 10% dos casos de diabetes e é caracterizada pela produção de uma quantidade ínfima ou nula de insulina, geralmente causada pela destruição autoimune das células β pancreáticas (3). A velocidade de destruição das células pancreáticas após o aparecimento dos primeiros sintomas de hiperglicemia é variável, podendo ser muito rápida em alguns indivíduos (principalmente em crianças e adolescentes) e lenta em outros (principalmente em adultos)(4). Já o tipo 2 é a forma mais comum de diabetes, englobando aproximadamente 90% dos casos totais de DM. Na DM tipo 2, a hiperglicemia é resultante da resistência insulínica, diminuindo a captação de glicose em tecidos insulino dependentes (1, 3).

Pacientes com DM por longo período ou que falharam em controlar a doença apresentam risco de desenvolver complicações graves (5). O principal fator desencadeador de complicações relacionadas à DM é a hiperglicemia crônica e seu tempo de duração. O acometimento da vasculatura de diferentes calibres ocorre com a progressão da doença (3, 5). Macroangiopatias comprometem o sistema nervoso central, as artérias coronarianas e os membros inferiores. As microangiopatias acometem principalmente a retina, o glomérulo renal e os nervos periféricos (5, 6).

A retinopatia é uma manifestação do diabetes na forma de lesão de órgãos-alvo (7). O mecanismo fisiopatológico é classicamente descrito como uma disfunção da microvasculatura retiniana, mas evidências crescentes sugerem que a neurodegeneração da retina precede o envolvimento vascular e contribui para o seu aparecimento (8). Há ainda fortes evidências de mecanismos inflamatórios (9), que serão descritos em mais detalhes adiante. Clinicamente, as primeiras lesões detectáveis são anormalidades vasculares como microaneurismas, e aquelas relacionadas ao mal funcionamento capilar, como hemorragias e exsudatos.

O aumento da vasopermeabilidade resulta em espessamento da retina e/ou depósitos lipídicos, chamados de exsudatos duros ou lipídicos. Quando esses eventos ocorrem na mácula, instala-se o edema macular diabético (EMD), levando ao risco de perda visual central. O EMD pode ocorrer tanto nas fases não-proliferativas na retinopatia diabética, ou em estágios mais avançados da retinopatia. Por este motivo, a classificação/estadiamento da retinopatia diabética (Tabela 1) não inclui o EMD.

Tabela 1. Classificação de gravidade da retinopatia diabética.

Gravidade da retinopatia	Alterações observadas na fundoscopia sob midríase
Sem retinopatia aparente	Sem alterações.
RDNP leve	Apenas microaneurismas.
RDNP moderada	Presença de microaneurismas e outras alterações, menos que RDNP grave.
RDNP grave	Hemorragias intra-retinianas nos 4 quadrantes ou Alterações venosas em conta em 2 ou mais quadrantes ou IRMA moderada em 1 ou mais quadrantes.
RDP	Neovascularização de disco ou de retina ou Hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

RDNP = Retinopatia Diabética Não Proliferativa; IRMA = Alterações Microvasculares Intra-Retinianas; RDP = Retinopatia Diabética Proliferativa. Adaptado de Wilkinson et al, Ophthalmology 2003(10).

Edema macular clinicamente significativo (EMCS) é o termo comumente usado para descrever o espessamento retiniano e/ou exsudatos duros que envolvem o centro da mácula ou ameaçam envolvê-lo (ver detalhes na Figura 1). Pacientes com EMCS devem ser tratados imediatamente, particularmente quando o centro da mácula está afetado ou as alterações estão muito próximas ao centro. O EMCS é subdividido em (1) edema macular que envolve o centro, e (2) edema que não envolve o centro (8).

Edema macular clinicamente significativo (EMCS)

Pelo menos uma das condições abaixo deve estar presente para o diagnóstico de EMCS

- Espessamento retiniano no centro da mácula ou em um raio de 500 micra do mesmo
- Exsudatos duros no centro da mácula ou em um raio de 500 micra do mesmo, se associados a espessamento da retina adjacente
- Zona(s) de espessamento retiniano de diâmetro equivalente a pelo menos 1 disco óptico, estando qualquer parte a até 1 diâmetro de disco do centro da mácula

Figura 1. Critérios clínicos para caracterizar edema macular clinicamente significativo (EMCS).

Nota: Adaptado de Flaxel et al., 2020 (8)

1.2. Epidemiologia do Diabetes Melito e suas complicações oculares

A prevalência mundial de diabetes foi estimada em 9,3% em 2019 (463 milhões de pessoas), com aumento projetado para 10,2% em 2030 (578 milhões de pessoas) (11). De acordo com a edição mais recente do Atlas da International Diabetes Federation, de 2021 (12), mais de meio bilhão de adultos têm diabetes. Uma em cada 2 pessoas desconhece ser portadora da doença.

O cenário brasileiro destaca-se na epidemiologia do diabetes, com prevalência bastante acima da média mundial. O Brasil consta no ranking dos 10 países com maior prevalência de diabetes, estando em sexta posição. Em 2021, estimou-se que 15,7% da população adulta (20-79 anos) brasileira era portadora de diabetes, com projeção de 23,2% em 2045 (12).

A retinopatia diabética é uma complicação do Diabetes Mellito, sendo a principal causa de cegueira em pessoas em idade laboral (13). A prevalência mundial estimada de retinopatia diabética em adultos diabéticos acima de 40 anos é de 34,6%, o equivalente a 4,2 milhões de pessoas (8). No Brasil, a incidência da retinopatia diabética é de 24% a 39% na população diabética (14).

O desenvolvimento de complicações oculares está fortemente relacionado ao tempo de diabetes. Após 15 anos do estabelecimento do diabetes, cerca de 10% das pessoas desenvolvem perda visual grave, e cerca de 2% se tornam cegas. Aos 20 anos de doença, estima-se que mais de 75% dos pacientes tenham alguma forma de retinopatia diabética (15). Segundo dados do ATLAS VISION, publicado pela IABP (International Agency for Blindness Prevention), em 2020, o Brasil apresentava uma estimativa de quase 29 milhões de pessoas com perda de visão, das quais 1,8 milhão já estavam cegos resultando em uma prevalência de cegueira em adultos no Brasil de 2,57% (16).

Infelizmente, como o diagnóstico do diabetes tipo 2 pode ocorrer tardiamente após o início da doença, observa-se que cerca de 30% destes pacientes já poderão apresentar algum grau de retinopatia ao diagnóstico (8). Ainda, até 3% dos pacientes diagnosticados com diabetes após os 30 anos de idade, apresentarão retinopatia severa ou edema macular diabético já presentes, antes do diabetes mellito ser diagnosticado (17). Os dados mostram que a principal causa de perda visual na população diabética é o edema macular diabético (EMD), que ocorre em uma incidência anual de 2,19% (9).

1.3. Edema Macular Diabético (EMD)

1.3.1. Fisiopatologia do EMD

Os processos patológicos que desencadeiam o EMD são complexos e a sua sequência exata ainda não é completamente compreendida. Entretanto, sabe-se que dois mecanismos fundamentais estão envolvidos: angiogênese e inflamação.

A angiogênese é secundária ao aumento da expressão de VEGF (do inglês, vascular endothelial growth factor). O VEGF é a principal molécula envolvida na perda da ruptura

da barreira hemato-retiniana, que por sua vez causa a exsudação e espessamento macular (18). Mais especificamente, a perda da barreira hemato-retiniana leva ao influxo anormal de fluido para a retina neurosensorial, que excede à capacidade de retirada do mesmo, gerando o acúmulo residual de fluido nas camadas da mácula. A patogênese é desencadeada pela hiperglicemia, levando a uma série de mudanças metabólicas que culminam na ativação do VEGF. Fatores inflamatórios e o surgimento de áreas de isquemia levam ao aumento da síntese de VEGF, perpetuando o processo.

A inflamação pode ser tanto causa como consequência da angiogênese, sendo atualmente considerado um fator interdependente. Citocinas como interleucina-6 e 8 são encontradas elevadas em pacientes com retinopatia diabética e EMD, tendo correlação positiva com a severidade da doença ocular (19). As interleucinas são responsáveis por manter uma inflamação leve e persistente no tecido retiniano. A interleucina 6, especificamente, altera a função celular dos astrócitos da retina, os quais dão suporte estrutural aos capilares retinianos. Esse dano leva à quebra da barreira hemato-retiniana interna (9).

A introdução de drogas anti-VEGF e de corticosteroides no tratamento contribuiu para um maior conhecimento da fisiopatologia do EMD. A injeção intravítrea de anti-VEGF melhora a visão em olhos com EMD, mas o efeito relativo depende do quadro pré-tratamento (20). Cerca de 30% dos pacientes são resistentes às injeções de anti-VEGF, o que levou pesquisadores a considerarem a inflamação como alvo terapêutico (18). Por isso, o uso de corticoide como escolha terapêutica foi considerado e se mostrou efetivo, conforme descrito adiante.

Diagnóstico do EMD

A avaliação do paciente diabético deve ocorrer sistematicamente, na forma de rastreamento. A Tabela 2 apresenta a frequência do rastreamento e quando o mesmo deve ser iniciado, de acordo com o tipo de diabetes e tempo de doença (3).

A avaliação ocular inicial do paciente diabético consiste em uma avaliação oftalmológica completa, com foco nas alterações típicas do diabetes. Devem ser realizados: acuidade visual, biomicroscopia em lâmpada de fenda, exame pupilar, medida da pressão intraocular, e fundoscopia (polo posterior, retina periférica e vítreo,

sob dilatação pupilar). A avaliação estereoscópica de polo posterior em lâmpada de fenda é o método recomendado para o exame fundoscópico, no qual o oftalmologista examina a mácula e verifica a presença de edema (8). Após a avaliação inicial, o rastreamento subsequente consiste em exame fundoscópico ou retinografia, no caso de rastreamento por telemedicina (3).

A tomografia de coerência óptica (OCT, do inglês Optical Coherence Tomography) é o exame auxiliar de escolha para o diagnóstico e acompanhamento do EMD. O OCT realiza imagens tomográficas em alta resolução da interface vitreorretiniana, da retina, e do espaço sub-retiniano. Pode ser usado para quantificar a espessura retiniana, monitorar edema macular, identificar tração vitreomacular, e detectar outros tipos de doença macular (8). O limiar para caracterizar EMD que envolve o centro da mácula no OCT pode ser definido por espessura macular 2 desvios-padrões acima da normativa populacional para pessoas diabéticas sem edema (21).

Na prática clínica, os oftalmologistas frequentemente baseiam-se no OCT para tomada de decisões, incluindo decisões relativas ao tratamento do EMD. Mudanças na espessura macular central medidas pelo OCT são marcadores úteis para monitorar a resposta terapêutica do paciente.

1.3.2. Tratamento do EMD

O recente Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Retinopatia Diabética do Ministério da Saúde recomenda a fotocoagulação por laser e o tratamento farmacológico de anti-VEGF intravítreo (aflibercepte ou ranibizumabe), associado ou não à fotocoagulação a laser, para o tratamento de EMD (14). A utilização da fotocoagulação a laser é descrita como conveniente na prática médica, devido a redução da necessidade de visitas de acompanhamento e menor número de aplicações, e pelo benefício significativo na redução da perda visual. O documento reconhece que o laser em associação ao anti-VEGF não provê melhora dos resultados visuais comparado ao anti-VEGF somente, mas pode ser usado para maior comodidade terapêutica (diminuir número de injeções de anti-VEGF). Sugere também a possibilidade de cirurgia

(vitrectomia via pars plana) para casos de tração vítreo-macular, apesar do momento ideal para cirurgia não ser bem estabelecido.

Na prática atual, em termos globais, diretrizes apontam três opções terapêuticas para o tratamento do EMD (8, 22):

- Fotocoagulação a laser;
- Terapia com anti-VEGF intravítreo;
- Terapia com corticosteroide intravítreo de liberação lenta

A aplicação focal de laser nas áreas de vazamento capilar, associada ao controle glicêmico, era o melhor tratamento disponível até a década de 2000. A fotocoagulação proporciona bons resultados em prevenir a progressão da perda visual, mas não é capaz de levar à recuperação da visão já deteriorada na maioria dos pacientes (23). Desde a disponibilidade de drogas intravítreas e de inúmeros estudos clínicos com as mesmas, a fotocoagulação focal vem sendo indicada como tratamento associado, e não como monoterapia primária. Ensaios clínicos demonstraram que a terapia com anti-VEGF é mais efetiva na melhora visual em EMD comparada à monoterapia com laser focal, passando a suplantá-lo como tratamento primário (8). O protocolo de aplicações de anti-VEGF sugerido pela DRCR Net (do inglês, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) é de injeções mensais. O tratamento é continuado enquanto a espessura macular segue a diminuir e/ou a visão segue a melhorar, ou pausado se não houver melhora adicional (20). Os regimes de aplicação de anti-VEGF podem seguir diferentes protocolos, que são sugeridos pelos respectivos estudos clínicos prévios. Em geral, os regimes são:

- A. Regime fixo - Pode ser empregada 1 aplicação mensal por 2 anos.
- B. Regime Pro Re Nata - Fase de indução com 4 a 5 aplicações mensais, seguido de aplicações conforme necessário.
- C. Regime Tratar e Estender - Propõe intervalos entre as injeções gradativamente maiores quando o quadro estabiliza.

O uso de corticoide intravítreo é recomendado no tratamento do EMD, o qual bloqueia a produção de mediadores inflamatórios, inibe a leucostase, e aumenta a função de

barreira vascular endotelial (24, 25). Corticosteroides intravítreos de liberação lenta foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir o número frequente de aplicações e minimizar os eventos adversos, como o aumento da pressão intraocular. O implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®) é um implante biodegradável de liberação controlada do fármaco no vítreo.

Existem pacientes com EMD que apresentam benefício adicional com a terapia com corticosteroide. O conhecimento destes grupos permite a indicação de um tratamento individualizado, com potencial de maior resposta clínica, menor dispêndio de recursos, e menor risco de complicações sistêmicas. São eles: pacientes com resposta insuficiente à terapia com anti-VEGF (8); pacientes adultos com eventos tromboembólicos recentes (26); pacientes adultos com vitrectomia prévia (27, 28).

Assim, o implante de corticosteroides pode ser usado como opção terapêutica para expandir o tratamento do EMD a populações atualmente desassistidas. Um estudo comparou o implante de dexametasona como primeiro tratamento para EMD, versus o mesmo implante após falha de anti-VEGF em 112 pacientes. O grupo tratado com corticosteroides como opção terapêutica inicial obteve os mesmos resultados funcionais de melhora da acuidade visual, diminuição do edema, e melhora da arquitetura das camadas retinianas após uma única injeção. Os resultados foram mantidos em 89,6% dos pacientes em um seguimento de 6 meses (29). O corticosteroide intravítreo é também utilizado como opção terapêutica aos pacientes que não apresentam resposta satisfatória com o uso de anti-VEGF (30).

Neste contexto, a Secretaria Estadual de Saúde de Goiás aprovou o protocolo clínico no estado, para tratamento de EMD, que define o tratamento com OZURDEX® para pacientes diabéticos tipo 1 ou 2, com olhos vitrectomizados e/ou pacientes com risco aumentado de eventos tromboembólicos arteriais. O implante intravítreo de dexametasona também é indicado em pacientes com resposta insuficiente ao anti-VEGF (31).

1.4. Provisão de Atenção Oftalmológica

As iniquidades em saúde relacionadas ao diabetes e suas complicações são extensamente documentadas na literatura, e são fortemente influenciadas por fatores sociais, econômicos e ambientais (32). Este grupo de fatores têm sido associado a maior risco de diabetes, maior prevalência da doença na população, e piores resultados de diabetes (33-36). Embora uma estratégia abrangente para reduzir as desigualdades de saúde relacionadas ao diabetes nas populações não tenha sido formalmente estudada e aplicada, recomendações gerais de outros modelos de gestão e prevenção de doenças crônicas podem ser utilizadas para informar estratégias ao nível do Sistema de Saúde no cuidado do paciente diabético. Recomendações internacionais reconhecem a importância de adequar o tratamento ao contexto social. Considerar barreiras sociais e econômicas para a decisão de tratamento e utilizar recursos locais e rede de apoio comunitária para a atenção do paciente diabético, tem nível de evidência A dentre as recomendações da American Diabetes Association (3).

No tocante às complicações oculares no diabetes, os serviços de oftalmologia são os responsáveis por diagnosticar, tratar, e acompanhar a longo prazo os pacientes acometidos. No Brasil, a Política Nacional de Atenção Oftalmológica, de 2008, estabelece que é papel da Atenção Especializada em Oftalmologia: "Realizar atenção diagnóstica e terapêutica especializada e promover o acesso do paciente portador de doenças oftalmológicas a procedimentos de média e alta complexidade, em serviços especializados de qualidade, visando alcançar impacto positivo na morbidade e na qualidade de vida dos usuários do SUS, por intermédio da garantia da equidade."

O Censo Oftalmológico do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (15) reportou 20.455 médicos oftalmologistas atuando no país em 2019, com distribuição por região e densidade/população conforme

Tabela 2.

Tabela 2. Relação de oftalmologista/habitante por região brasileira em 2019, considerando os 1.633 municípios com oftalmologista no país (municípios sem oftalmologista não foram incluídos).

Regiões	População dos Municípios com cobertura	Unidades Federativas com Cobertura	Municípios com Cobertura	Oftalm.	Relação oftalmo/pop
Centro-oeste	12.835.209	4	113	2.008	1:6.392
Nordeste	36.022.879	9	388	4.484	1:8.033
Norte	11.129.620	7	80	921	1:12.084
Sudeste	80.296.589	4	738	12.087	1:6.643
Sul	23.458.336	3	313	3.087	1:7.599
Total	163.742.633	27	1632	22.587	1:7.249

Nota: Considerando médicos que atuam em mais de um município.

Nota-se distribuição desigual de especialistas, com menor densidade de oftalmologista/habitante nas regiões Norte e Nordeste, o que permite observar que a capacidade de atendimento de pacientes com doença ocular diabética pode ser comprometida conforme a disponibilidade de serviços e recursos⁽¹⁵⁾.

1.5. Necessidades não atendidas

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Retinopatia Diabética recomenda a fotocoagulação por laser e o tratamento farmacológico de anti-VEGF intravítreo (aflibercepte ou ranibizumabe), associado ou não à fotocoagulação a laser como tratamentos para o EMD ⁽¹⁴⁾. De acordo com o documento do Ministério da Saúde o tratamento intravítreo com aflibercepte ou ranibizumabe é superior ao laser quanto ao ganho de acuidade visual, e portanto indicado como primeira opção de tratamento para o EMD. Ambos são ofertados via assistência oftalmológica no SUS (14).

Ainda, de acordo com o PCDT, a associação do laser ao anti-VEGF não demonstrou benefício incremental em ganho de acuidade visual, em relação à monoterapia com anti-VEGF, mas sua utilização é justificada na prática médica pela conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento e menor número de aplicações).

No entanto, de acordo com literatura, e conforme apontado pela contribuição da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV) na Consulta Pública Nº 13 da CONITEC (http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210316_CP_CONITEC_13_2021_PCDT_Retinopatia.pdf; pag 60-68), alguns grupos de pacientes não se beneficiam do tratamento com anti-VEGF e poderão apresentar uma melhor resposta terapêutica ao implante intravítreo de dexametasona:

- Pacientes que não têm resposta satisfatória ao tratamento com o antiangiogênico.
- Pacientes com eventos tromboembólicos recentes.
- Pacientes com história prévia de vitrectomia.
- Pacientes que moram longe dos centros de referência, que podem ter dificuldade na adesão ao regime terapêutico.

Boyer e colaboradores (28) relatam estudo prévio da Diabetic Retinopathy Clinical Research Network onde foi demonstrada a diminuição da espessura da retina na maioria dos olhos de pacientes com EMD e tração vitreomacular, submetidos à vitrectomia. Na RD o fornecimento de oxigênio para a retina e a remoção dos mediadores inflamatórios, como o VEGF, são intensificados após a vitrectomia. Por este motivo aponta que uma falta de eficácia do tratamento com o anti-VEGF está provavelmente relacionada ao rápido clearance e concentrações subterapêuticas do anti-VEGF em olhos vitrectomizados (28).

Pacientes com EMD de alto risco que receberam mensalmente tratamento com anti-VEGF, ao longo de dois anos, demonstraram um risco aumentado de morte e potencialmente de acidente cerebrovascular, conforme avaliou a metanálise de Avery e Gordon (2016). Os autores concluíram que a exposição cumulativa ao anti-VEGF pode ser um fator de risco independente. O uso de esteróides pode ser considerado nestes pacientes, com histórico de eventos cardiovasculares maiores, uma vez que esses pacientes foram excluídos de todos os principais estudos com anti-VEGF (22).

Com relação ao perfil de pacientes que não têm resposta satisfatória ao tratamento com o antiangiogênico, observou-se no estudo do DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) Protocolo T, que após três a seis injeções

consecutivas de anti-VEGF, 31,6% dos olhos em uso de aflibercepte não responderam bem ao tratamento (37). Além deste estudo, o DRCR.net, também apontou que aproximadamente 40% dos olhos dos pacientes tratados com ranibizumabe apresentaram EMD persistente em dois anos (38).

O regime de aplicações de anti-VEGF pode ser um fardo para os pacientes, em função da necessidade de injeções intraoculares frequentes e deslocamento aos serviços de saúde. Independente do regime, o paciente passará por injeções mensais realizadas em bloco cirúrgico, por pelo menos 4 a 5 meses, podendo ser mantido por tempo maior, como 48 meses.

Associado à comodidade posológica para o paciente, podemos ressaltar o melhor enquadramento do implante intravítreo de dexametasona na capacidade de atendimento do SUS. Considera-se tratar prontamente e de acompanhar clinicamente o paciente com EMD, em função do alto risco de perda visual e cegueira. A adesão do paciente ao tratamento com anti-VEGF pode ser comprometida, tanto por perdas de consultas, exames e aplicações intravítreas, como também por indisponibilidade dos serviços de saúde. É conhecido o fato de que não só o paciente demora a ter acesso ao serviço especializado, como enfrenta filas internas dentro do serviço para a marcação das injeções de anti-VEGF. Isso ocorre devido o número e a alta frequência de aplicações requerida, independente do regime utilizado de anti-VEGF (39). Recentemente, agosto de 2022, na audiência pública (39), um dos tópicos em discussão relacionado ao protocolo atual (PCDT de Retinopatia Diabética), foi a questão da capacidade de atendimento. Durante as discussões foi mencionado a necessidade não atendida em relação a falta da opção terapêutica do corticosteroide modificado, para compor o arsenal terapêutico do PCDT do SUS (39).

Em resumo, o PCDT vigente recomenda como tratamento farmacológico somente o uso de anti-VEGF intravítreo, associado ou não à fotocoagulação a laser, para o tratamento de EMD (14). Neste protocolo, ainda não consta a opção terapêutica relacionada à dexametasona intravítrea de liberação controlada. Pacientes diabéticos acometidos pelo EMD compreendem uma população heterogênea, com diferentes comorbidades e situações socioeconômicas distintas que devem ser levadas em

consideração na escolha do melhor tratamento. Assim, um arsenal terapêutico limitado, sem a opção do implante de dexametasona intravítreo, deixa de assistir pacientes que atualmente se encontram em tratamento sub-ótimo, ou sem opções terapêuticas e poderiam apresentar melhora da acuidade visual com a corticoterapia de liberação lenta, impactando positivamente a qualidade de vida da população.

1.6. Dados de Qualidade de Vida

Devido ao grande impacto das complicações do diabetes para os pacientes, como a cegueira causada pelo EMD (40), estudos que avaliam a qualidade de vida dos pacientes são de extrema importância.

O estudo de Fajnkuchen e col. (41) conduziu um inquérito transversal (pesquisa qualitativa) e inquérito quantitativo para avaliar a experiência, os conhecimentos, os medos e expectativas sobre as doenças e o tratamento em pacientes com DM e EMD, tratados com injeções intravítreas (IVTI). O estudo concluiu que os pacientes avaliados formam um grupo heterogêneo em relação aos medos e expectativas. A maioria dos tratados com anti-VEGF, 71,9% dos pacientes, relataram que a doença afetou negativamente as suas atividades diárias e 33,1% consideram que as visitas regulares ao oftalmologista atrapalham a sua vida. O estudo confirmou que o medo da cegueira, descrito na literatura (40, 42), está entre as complicações do DM mais temidas pelos pacientes e que as injeções intravítreas são um fator de estresse. Foi observado entre os pacientes, questões que envolvem a frequência de consultas médicas, expectativa quanto às informações concedida pelos médicos e o fardo da doença. O receio comum aos pacientes, especialmente o medo da perda da visão é uma grande fonte de ansiedade para mais de 70% dos avaliados. Os receios foram maiores devido à necessidade de injeções repetidas nos olhos, procedimento invasivo, fonte de estresse e ansiedade para os pacientes. Os pacientes mais jovens foram mais afetados pelo fardo do tratamento, possivelmente pela vida profissional ativa. Os estudos deixam claro, portanto, que opções terapêuticas que exigem uma menor frequência de aplicação para o tratamento do EMD podem contribuir para um aumento da qualidade de vida desses pacientes, além de diminuir os custos indiretos relacionados a perda de produtividade.

2. Descrição da Tecnologia Proposta

2.1. Indicação e apresentação

OZURDEX® é um implante biodegradável de dexametasona, glicocorticosteroide sintético, com ação anti-inflamatória indicado para o tratamento do edema macular diabético, edema da mácula após oclusão de ramo da veia retiniana ou oclusão de veia retiniana central, e processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como uveítes de origem não infecciosa (43).

O implante biodegradável de dexametasona (DEXi) apresenta-se carregado em um sistema de aplicador de uso único, estéril, sem conservantes, para ser injetado por via intravítrea. Cada implante contém 0,7 mg de dexametasona através de um polímero sólido, NOVADUR, em um sistema de liberação por matriz de polímero biodegradável (37). A matriz polimérica intravítrea se degrada lentamente em ácido lático e glicólico, o que significa que quando o agente ativo é absorvido, os produtos de degradação serão água e dióxido de carbono, não deixando resíduos no olho.

2.2. Posologia e modo de administração

A posologia recomendada de OZURDEX® é de 0,7 mg (1 implante) por olho, para o tratamento do edema da mácula após oclusão de ramos de veia retiniana ou de oclusão de veia retiniana central, para processos inflamatórios da parte posterior do olho como uveítes de origem não infecciosa e para o tratamento do EMD (43).

A melhora da acuidade visual por ação do medicamento inicia-se dentro dos dois primeiros meses após a aplicação e dura aproximadamente 30 a 90 dias após seu início segundo a evolução do paciente. A reaplicação é recomendada a critério médico segundo a evolução do paciente – recorrência do edema macular ou do processo inflamatório, ou aproximadamente a cada 6 meses (43).

A aplicação por injeção intravítrea deve ser realizada conforme as orientações da bula (43), sob condições controladas assépticas que incluem o uso de luvas esterilizadas,

campo cirúrgico estéril, e espécule palpebral estéril ou equivalente. Antes do procedimento devem ser administrados anestésico adequado e antibiótico de amplo espectro.

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

2.3. Mecanismo de ação

A dexametasona é um potente corticosteroide que suprime a inflamação através da inibição de diferentes citocinas inflamatórias, resultando na redução do edema, da deposição de fibrina, da dilatação capilar e da migração de células inflamatórias. Foi demonstrado que os corticosteroides, como a dexametasona, impedem a liberação de prostaglandinas (44).

Dois ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados por placebo, demonstraram a eficácia e segurança do OZURDEX® no tratamento de EMD. Em 3 anos de seguimento, os pacientes tratados com OZURDEX® tiveram maior ganho de acuidade visual, e maior mudança na espessura retiniana, em comparação ao grupo placebo, que pode ser tratado com fotocoagulação de acordo com critério médico (23).

Com relação à segurança, por ser um corticoide de liberação lenta e localizada, os riscos relacionados ao implante se restringem ao local de aplicação (oculares), incluindo aumento da pressão intraocular (PIO) e desenvolvimento de catarata, sem apresentar eventos adversos sistêmicos comuns aos corticosteroides. A elevação da PIO tende a ser transitória e foi reportada em 14,1% dos olhos que receberam o implante (45). Uma deterioração da acuidade visual pode ser esperada em até metade dos pacientes em função da catarata secundária ao corticoide, sendo a visão restabelecida após a remoção da catarata (23, 46). Em um estudo de longo prazo, 49,1% dos pacientes foram submetidos a remoção de catarata em 5 anos de seguimento após implante de

OZURDEX® (45). Ao evitar o pico de concentração do fármaco que seria produzido por injeções intermitentes de corticosteroides e a necessidade de repetidas injeções, o implante de liberação prolongada pode reduzir eventos oculares indesejáveis associados ao uso de esteroides, e complicações relacionadas às injeções, como hemorragia subconjuntival.

2.4. Utilização clínica da Tecnologia e Benefícios esperados

O implante intravítreo de dexametasona - OZURDEX® é utilizado como opção terapêutica para o tratamento de edema macular diabético, considerando o mecanismo inflamatório da doença, onde a corticoterapia é necessária, a sua posologia mais conveniente para o paciente e à equipe de saúde, e ao melhor enquadramento da tecnologia no atendimento do SUS.

A reaplicação do implante intravítreo de dexametasona é recomendada à critério médico, segundo a evolução do paciente, vinculada à recorrência do edema macular ou do processo inflamatório, ou aproximadamente a cada 6 meses (47). Essa característica do implante intravítreo de dexametasona, em relação ao tempo de reaplicação, favorece a adesão ao tratamento. Esse fato pode ser observado em estudo sobre a perspectiva dos pacientes em relação ao tratamento com anti-VEGF. Um estudo realizado para este fim demonstrou que cerca de $\frac{3}{4}$ dos pacientes têm ansiedade relacionada às injeções intravítreas, e 54% dos pacientes referem ansiedade por pelo menos 2 dias antecedendo à injeção (43). A principal expectativa dos pacientes em relação ao tratamento foi a possibilidade de menor número de injeções e consultas, mantendo o mesmo benefício terapêutico (29).

O uso de corticoide intravítreo é útil no tratamento do EMD pois bloqueia a produção de mediadores inflamatórios, inibe a leucostase, e aumenta a função de barreira vascular endotelial (24, 25).

2.5. Descrição das Tecnologias alternativas

Fotocoagulação

A fotocoagulação com laser é uma opção terapêutica viável para a redução da piora da acuidade visual, utilizada a critério médico, justificada por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento e menor número de aplicações). Para o tratamento do EMD que acomete o centro da fóvea, a fotocoagulação a laser é inferior ao tratamento farmacológico, podendo ser associado ao anti-VEGF (14).

De acordo com o PCDT do MS o tratamento intravítreo com aflibercepte ou ranibizumabe, é superior ao laser quanto ao ganho de acuidade visual e portanto indicado como primeira opção de tratamento para o EMD. Ambos são ofertados via assistência oftalmológica no SUS (14).

Aflibercepte 40 mg/mL

O antiangiogênico aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1. Seu uso é aprovado, entre outras indicações, para a deficiência visual devido ao EMD. Aflibercepte é contraindicado para pacientes com infecção ocular ou periocular, inflamação intraocular ativa, hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes (Bayer S.A. Eylia (aflibercepte) [Bula] São Paulo; 2019. p. 47).

Ranibizumabe 10 mg/mL

O ranibizumabe é um fragmento (Fab) de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, desenvolvido especificamente para administração intravítrea, que tem como alvo o VEGF-A. Liga-se com alta afinidade as várias isoformas de VEGF-A (VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR1 e VEGFR2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva a proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais acredita-se que contribuem para a progressão da forma neovascular de degeneração

macular relacionada a idade, para o desenvolvimento da neovascularização coroidal (NVC) secundária a miopia patológica ou para o edema macular causando danos visual na diabetes e oclusão de veia da retina (Bula Lucentis).

3. Pergunta clínica

O presente dossiê visa à incorporação do implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®) para o tratamento de edema macular diabético, como opção terapêutica no SUS, conforme a pergunta clínica abaixo, no formato tradicional PICO (*patients, intervention, comparison, outcomes*).

- **Pacientes:** pacientes com edema macular diabético
- **Intervenção:** implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®);
- **Comparadores:** ranibizumabe, aflibercepte e fotocoagulação a laser;
- **Desfechos:** efetividade clínica (mensurada através de espessura de retina e acuidade visual) e segurança.

4. Revisão sistemática

4.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, por meio de uma busca ampla nas principais bases de dados, evidências para responder à pergunta clínica descrita acima.

4.2. Metodologia

4.2.1. Fontes de dados

As bases de dados eletrônicas em saúde selecionadas para a revisão da literatura foram: MEDLINE (acessada via PubMed), Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

4.2.2. Estratégias de busca

As buscas foram realizadas no dia 20 de agosto de 2021. A estratégia de busca considerou palavras indexadas (MeSH no PubMed e Cochrane CENTRAL e EMTREE no EMBASE) e sinônimos para a população de interesse e intervenções. Como não havia certeza acerca da existência de ensaios clínicos randomizados (ECR) prévios, não foi usado filtro de delineamento, de forma a já mapear estudos não randomizados, caso os mesmos fossem necessários. A Tabela 3 apresenta as estratégias de busca – separadas em partes –, o resultado da combinação, bem como o número de registros retornado em cada base de dados.

Tabela 3. Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas

Identificador	Estratégia	N
Pubmed		
#1 Paciente	(((((("Macular Edema"[Mesh] OR "Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema" OR "diabetic macular edema"))))) OR ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR "Diabetic Retinopathy")	44.321
#2 Intervenção	((("dexamethason"[All Fields] OR "dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "dexamethasones"[All Fields] OR "dexamethasones"[All Fields])) AND (("intravitreal"[All Fields] OR "intravitreal"[All Fields] OR "intravitreally"[All Fields] OR "intravitreal"[All Fields] OR "intravitreally"[All Fields] OR "intravitreal"[All Fields] OR "intravitreally"[All Fields])) AND (("implantation"[All Fields] OR "implant"[All Fields] OR "implant s"[All Fields] OR "implantable"[All Fields] OR "implantables"[All Fields] OR "implantate"[All Fields] OR "implantated"[All Fields] OR "implantates"[All Fields] OR "implantations"[All Fields] OR "implanted"[All Fields] OR "implanter"[All Fields] OR "implanters"[All Fields] OR "implanting"[All Fields] OR "implantion"[All Fields] OR "implantitis"[All Fields] OR "implants"[All Fields])) OR ("Ozurdex"))	1.174
#3 Busca	#1 and #2	874
Embase		
#1 Paciente	('macular edema'/de OR 'macular edema' OR 'edema, macular' OR 'irvine-gass syndrome' OR 'irvine gass syndrome' OR 'syndrome, irvine-gass' OR 'cystoid macular edema, postoperative' OR 'macular edema, cystoid' OR 'edema, cystoid macular' OR 'cystoid macular dystrophy' OR 'macular dystrophy, dominant cystoid' OR 'central retinal edema, cystoid' OR 'cystoid macular edema' OR 'diabetic macular edema' OR 'diabetic retinopathy'/de OR 'diabetic retinopathy')	69.897

#2 Intervenção	((('dexamethason' OR 'dexamethasone/de' OR 'dexamethasone' OR 'dexamethasones') AND ('intravitral' OR 'intravitreal' OR 'intravitreally' OR 'intravitreous' OR 'intravitreously') AND ('implantation' OR 'implant' OR 'implantable' OR 'implantables' OR 'implantate' OR 'implantated' OR 'implantates' OR 'implantations' OR 'implanted' OR 'implanter' OR 'implanters' OR 'implanting' OR 'implantion' OR 'implantitis' OR 'implants')) OR ('ozurdex':ab,ti OR 'ozurdex'))	2.236
#3 Busca	#1 AND #2	1.603
Cochrane CENTRAL		
#1 Paciente	("Macular Edema" OR "Edema, Macular" OR "Irvine-Gass Syndrome" OR "Irvine Gass Syndrome" OR "Syndrome, Irvine-Gass" OR "Cystoid Macular Edema, Postoperative" OR "Macular Edema, Cystoid" OR "Edema, Cystoid Macular" OR "Cystoid Macular Dystrophy" OR "Macular Dystrophy, Dominant Cystoid" OR "Central Retinal Edema, Cystoid" OR "Cystoid Macular Edema" OR "diabetic macular edema" OR "Diabetic Retinopathy" OR "Diabetic Retinopathy")	6.233
#2 Intervenção	(((((("dexamethason" OR "dexamethasone" OR "dexamethasone" OR "dexamethasones" OR "dexamethasones")) AND ("intravitral" OR "intravitreal" OR "intravitreally" OR "intravitreous" OR "intravitreously")) AND ("implantation" OR "implant" OR "implants" OR "implantable" OR "implantables" OR "implantate" OR "implantated" OR "implantates" OR "implantations" OR "implanted" OR "implanter" OR "implanters" OR "implanting" OR "implantion" OR "implantitis" OR "implants")) OR ("Ozurdex"))	268
#3 Busca	#1 AND #2	227

4.2.3. Seleção e avaliação

Após realização das buscas, procederam-se a exclusão de duplicatas e a primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. Artigos completos selecionados na primeira fase, incluindo os potencialmente elegíveis e incertos, foram revisados por dois pesquisadores, que fizeram a avaliação definitiva de sua elegibilidade. Resumos de congressos foram avaliados caso a caso quanto à existência de dados relevantes não publicados em artigos completos. Discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso.

Os critérios de elegibilidade dos estudos para a pergunta clínica foram definidos pela estratégia PICOS, vide Tabela 4. O critério de tipos de estudo foi modificado de forma dinâmica ao longo da execução do trabalho. Inicialmente, considerando-se a incerteza sobre a existência de ECRs, estudos não randomizados seriam considerados elegíveis. Porém, ao longo da execução, foram localizados ECRs, fato que gerou

mudança nos critérios, passando-se a buscar apenas esse tipo de delineamento, uma vez que trazem maior qualidade metodológica, e são o padrão de evidência desejável em relatórios de submissão à CONITEC.

Tabela 4. Critérios de seleção de estudos (PICOS)

Critério	Critério de inclusão	Critério de exclusão
População	Adultos (≥ 18 anos) com edema macular diabético	Adultos (≥ 18 anos) com outras retinopatias
Intervenção	Implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX® 0,7mg)	
Comparadores	Placebo Anti-VEGF (aflibercepte 2mg, ranibizumabe 0,5 mg ou bevacizumab) e fotocoagulação a laser	Sem comparador (ou seja, ensaios de braço único)
Desfechos	BCVA	
Tipo de estudo	ECRs fases II a IV	ECRs fase I Estudos não randomizados

Abreviações: BCVA = melhor acuidade visual corrigida; OZURDEX® = implante de dexametasona intravítreo; VEGF = vascular endothelial growth factor

4.2.4. Avaliação da qualidade metodológica

Todos os ECRs de OZURDEX® incluídos foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica considerando os itens da ferramenta Risk of Bias (RoB) 2 da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés contemplando cinco domínios, cada um com itens específicos: processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados ausentes, medição do resultado e relatório seletivo do resultado. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou algumas preocupações.

4.3. Resultados

4.3.1. Seleção dos estudos

A busca na literatura resultou em um total de 2704 registros, oriundos de três diferentes fontes:

- 1603 registros provenientes da busca sistemática no Embase;

- 874 registros provenientes do MEDLINE e
- 227 registros provenientes da *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Após a remoção das duplicatas, 1790 registros únicos foram avaliados por título e resumo. Desses, 27 registros foram avaliados na forma de documento completo. Na fase de avaliação do texto completo, dois registros foram excluídos por tratarem de população mista (não apenas com edema macular diabético), 8 registros usavam outras intervenções que não o uso anti-VEGF ou fotocoagulação, 12 não eram ensaios clínicos randomizados e outro com n amostral menor do que 20. Sendo assim, um total de 4 ECRs foram selecionados para serem incluídos [Callanan e col. 2017 (48), Ozsaygili e col. 2020 (49), Mishra e col. 2020 (50) e o estudo MEAD (51)]. O fluxograma do processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 2.

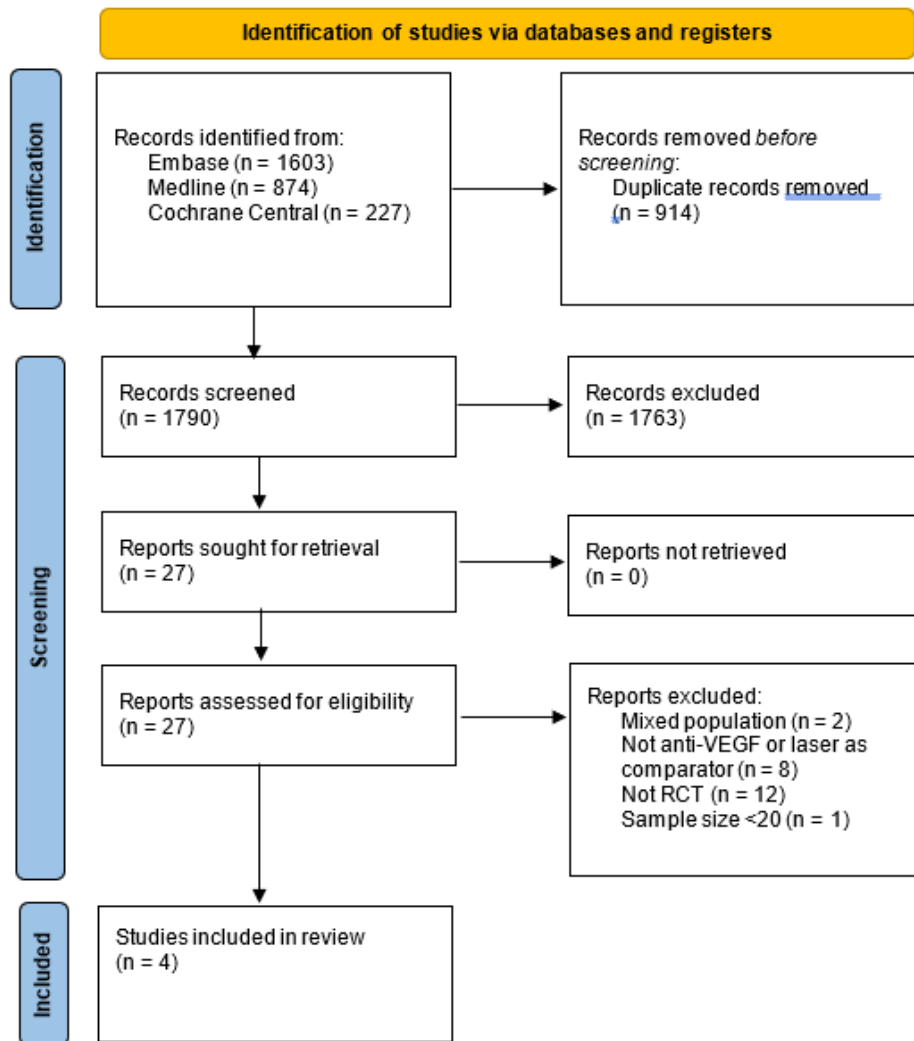


Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

4.3.2. Descrição dos estudos

4.3.2.1. Estudo Callanan e col. 2017

Este estudo foi um ECR de não-inferioridade, braços paralelos e taxa de alocação 1:1, *open-label*, multicêntrico, com acompanhamento de 12 meses que foi conduzido em 60 centros de 12 países. Os pacientes foram alocados em dois grupos: tratamento intravítreo com DEXi (implante de dexametasona - OZURDEX®) 0,7 mg ou ranibizumabe 0,5 mg (Lucentis®; Novartis AG, Basel, Suíça) (48).

Os desfechos de eficácia incluíram alteração média no BCVA a partir da linha de base do estudo, mudanças na EspCR por SD-OCT, e área de vazamento (*leakage*) total por angiografia de fluoresceína (AF), em relação à linha de base. O BCVA foi medido usando o protocolo ETDRS em cada visita. O monitoramento de segurança incluiu pressão intraocular (PIO), catarata e quaisquer outros EAs relacionados ou não ao tratamento. O desfecho primário foi a média aritmética do BCVA dos 12 meses, com uma margem de não inferioridade de 5 letras. As análises de eficácia foram baseadas na população com intenção de tratar (ITT).

Os pacientes puderam receber tratamento a laser após o mês 2 se eles tivessem ≥ 10 letras de redução do BCVA do baseline devido a EMD persistente e / ou EspCR > 300 μm no Cirrus OCT ou > 320 μm em Spectralis OCT, e se fizesse > 12 semanas desde o último tratamento a laser sem apresentar melhora. Se o tratamento a laser fosse administrado no mesmo dia do implante de dexametasona ou ranibizumabe, ele teria que ser administrado pelo menos 60 minutos antes da injeção intravítrea.

Um total de 363 pacientes foram incluídos neste estudo, sendo que os dados demográficos foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (

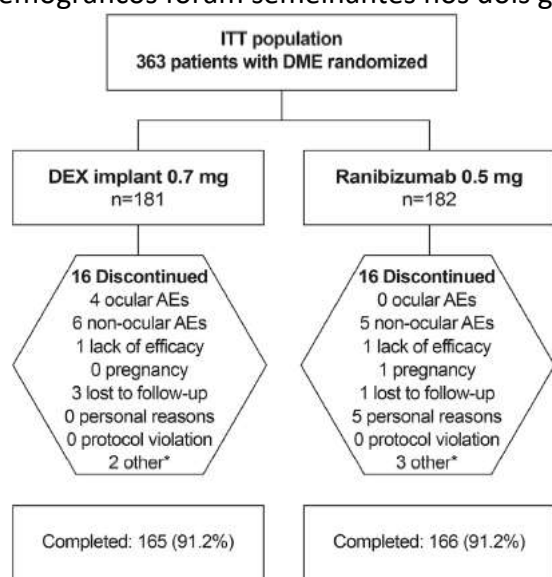


Figura 3. Fluxo do paciente ao longo do estudo, conforme publicado em Callanan e col. 2017.

Durante o estudo, o tratamento a laser foi administrado em 18 pacientes (9,9%) no grupo de DEXi, com uma média de 1,33 (mediana = 1) tratamentos por paciente; quatro pacientes (2,2%) no grupo ranibizumabe receberam tratamento a laser, com



média de 1,0 (mediana = 1) tratamento por paciente. A mediana de injeções recebidas foi três para o grupo de DEXi e nove para ranibizumabe (Tabela 6).

Tabela 5). Como características gerais dos pacientes incluídos, pode-se citar que o EMD foi tratado anteriormente com laser (27,55%) ou com anti-VEGF (21,76%) ou ambos (44,4%); o olho do estudo era fático em 68,0% dos pacientes e que o BCVA médio do olho do estudo era de aproximadamente 60 letras, e a maioria dos pacientes (88,4%) tinha BCVA $\geq$ 50 letras. A taxa de conclusão do estudo foi de 91,2% em cada grupo. A razão mais comum para a descontinuação precoce do estudo foi evento adverso não ocular. Nenhum dos EAs oculares ou não oculares que resultaram abandono do estudo foi considerado relacionado ao tratamento (Figura 3).

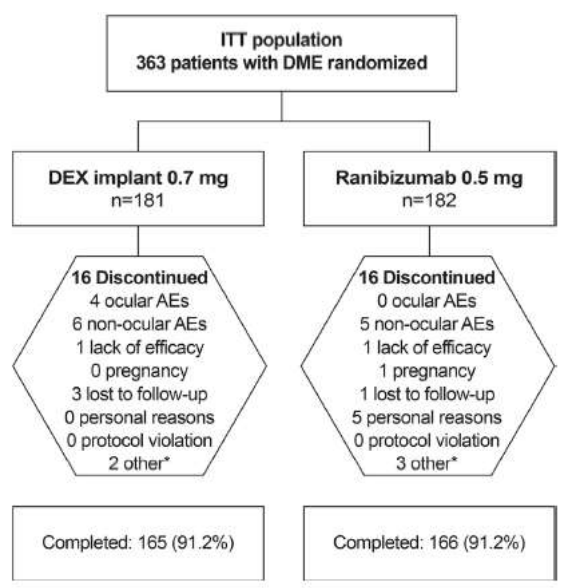


Figura 3. Fluxo do paciente ao longo do estudo, conforme publicado em Callanan e col. 2017.

Durante o estudo, o tratamento a laser foi administrado em 18 pacientes (9,9%) no grupo de DEXi, com uma média de 1,33 (mediana = 1) tratamentos por paciente; quatro pacientes (2,2%) no grupo ranibizumabe receberam tratamento a laser, com média de 1,0 (mediana = 1) tratamento por paciente. A mediana de injeções recebidas foi três para o grupo de DEXi e nove para ranibizumabe (Tabela 6).

Tabela 5. Características basais dos pacientes incluídos, conforme publicado em Callanan e col. 2017.

Características	DEXi (n = 181)	ranibizumabe (n = 182)	valor de p
Idade média, anos (DP)	63,4 (9,39)	63,7 (10,05)	0,736
Homens, n (%)	112 (61,9)	116 (63,7)	0,714
Caucasianos, n (%)	162 (89,5)	159 (87,4)	0,524
Status do cristalino no olho do estudo, n (%)			0,387
Fácico	127 (70,2)	120 (65,9)	
Pseudofácico	54 (29,8)	62 (34,1)	
EMD tratado anteriormente, n (%)	80 (44,2)	81 (44,5)	0,953
Laser anterior, n (%)	53 (29,3)	47 (25,8)	0,461
anti-VEGF anterior, n (%)	40 (22,1)	39 (21,4)	0,877
Duração do diabetes, n (%)			0,629
≤ 6 meses	1 (0,6)	1 (0,5)	
>6 meses–1 ano	5 (2,8)	7 (3,8)	
> 1–5 anos	14 (7,7)	15 (8,2)	
> 5 anos	160 (88,4)	158 (86,8)	
Dados ausentes	1 (0,6)	1 (0,5)	
Duração média do EMD, meses (DP)	36,3 (58,1)	29,7 (33,3)	0,198
BCVA no olho do estudo, n (%)			0,728
≤ 49 letras ETDRS	22 (12,2)	20 (11,0)	
≥ 50 letras ETDRS	159 (87,8)	162 (89,0)	
BCVA médio no olho do estudo, letras ETDRS (DP)	60,2 (9,74)	60,4 (9,34)	0,853

EspCR no olho do estudo, n (%)			0,942
≥ 400 µm	120 (66,3)	120 (65,9)	
< 400 µm	61 (33,7)	62 (34,1)	
EspCR médio no olho do estudo, µm (DP)	465 (136)	471 (140)	0,577

Nota: BCVA = melhor acuidade visual corrigida; EspCR = espessura central da retina; DEXi = Ozurdex® - implante de dexametasona intravítreo; EMD = edema macular diabético; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DP = desvio padrão; VEGF = vascular endothelial growth factor

Tabela 6. Número de injeções intravítreas administradas durante 12 meses, conforme publicado em Callanan e col. 2017.

Número de Injeções	DEXi (n = 181)	ranibizumabe (n = 182)
Média de número de injeções por paciente^a	2,85	8,7
Mediana	3	9
Intervalo	1–3	2–12

Nota: ^a O número total de injeções dividido pelo número total de pacientes injetados; DEXi = Ozurdex® - implante de dexametasona intravítreo.

Tanto o DEXi quanto o ranibizumabe forneceram melhora média do BCVA entre o baseline e o final do seguimento de 12 meses estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A mudança média do BCVA entre o baseline e o final do seguimento de 12 meses foi de 4,34 letras com o grupo DEXi versus 7,60 letras com ranibizumabe (Figura 4).

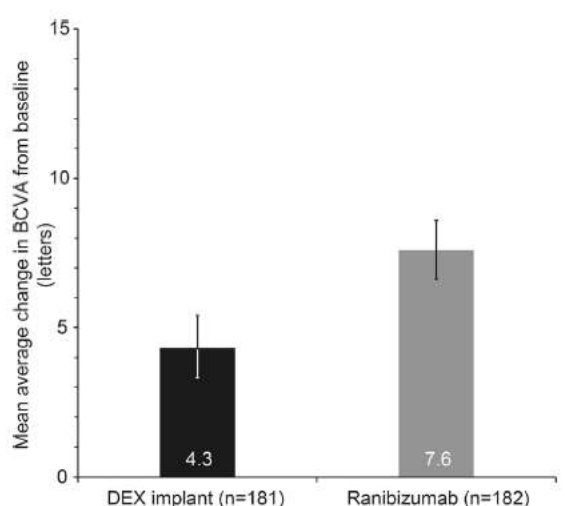


Figura 4. Alteração média do BCVA do baseline até o mês 12 em letras (desfecho primário). As barras de erro mostram o IC 95% da média. Os 95% O IC da diferença entre os grupos foi -4,74, -1,88; como o limite inferior de -4,74 letras estava dentro da predefinição clinicamente relevante de margem de não inferioridade de 5 letras, o DEXi demonstrou ser não inferior ao ranibizumabe, conforme publicado em Callanan e col. 2017. BCVA = Melhor acuidade visual corrigida, CI = intervalo de confiança, DEX implant = implante intravítreo de dexametasona

O IC 95% da diferença entre os grupos foi de -4,74 a -1,88. O limite inferior de -4,74 letras se manteve dentro do predefinido clinicamente como margem de não inferioridade relevante de 5 letras. A margem de 5 letras determinada para estabelecer a não inferioridade no estudo, correspondente à metade do efeito máximo do tratamento com o implante intravítreo de ranibizumabe, com base em dados históricos, foi previamente utilizada em quatro estudos de degeneração macular e retinopatia diabética. (57 a 60)

A análise de subgrupo da mudança média do BCVA com base no status do cristalino no baseline mostrou eficácia relativa do DEXi em comparação com ranibizumabe em pacientes pseudofácicos basais do estudo (Figura 5) de 2 letras a menos (DEXi 4,6 vs ranibizumabe 6,6). Nas visitas mensais de acompanhamento, uma porcentagem significativa de pacientes em cada grupo ganhou pelo menos 3 linhas do BCVA quando comparado ao baseline (Figura 6).

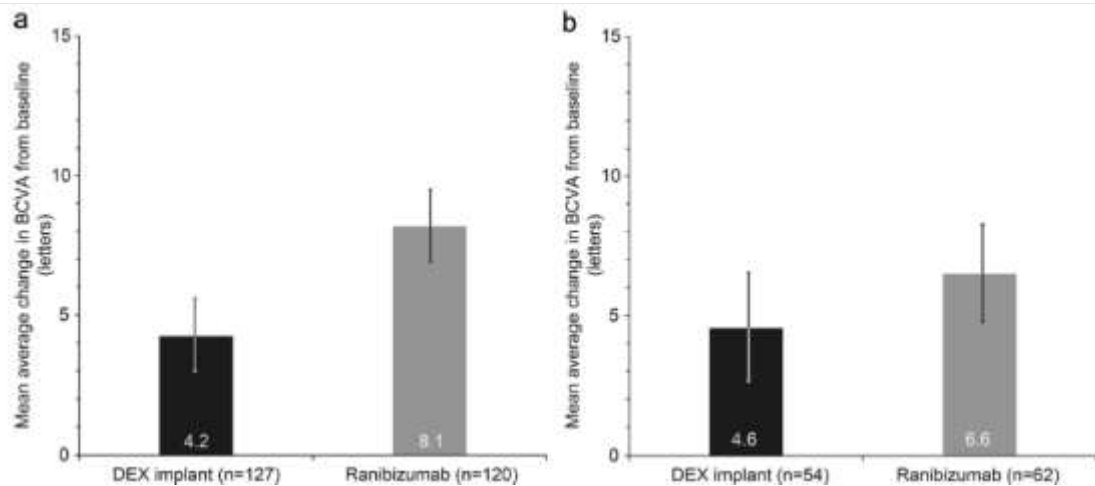


Figura 5. Alteração média no BCVA, em letras, desde o início até o mês 12 nos subgrupos de pacientes que eram (a) fâcicos ou (b) pseudofâcicos no início do estudo. As barras de erro mostram o IC 95% da média, conforme publicado em Callanan e col. 2017. BCVA = Melhor acuidade visual corrigida, IC = intervalo de confiança, DEX implant = Ozurdex® - implante intravítreo de dexametasona

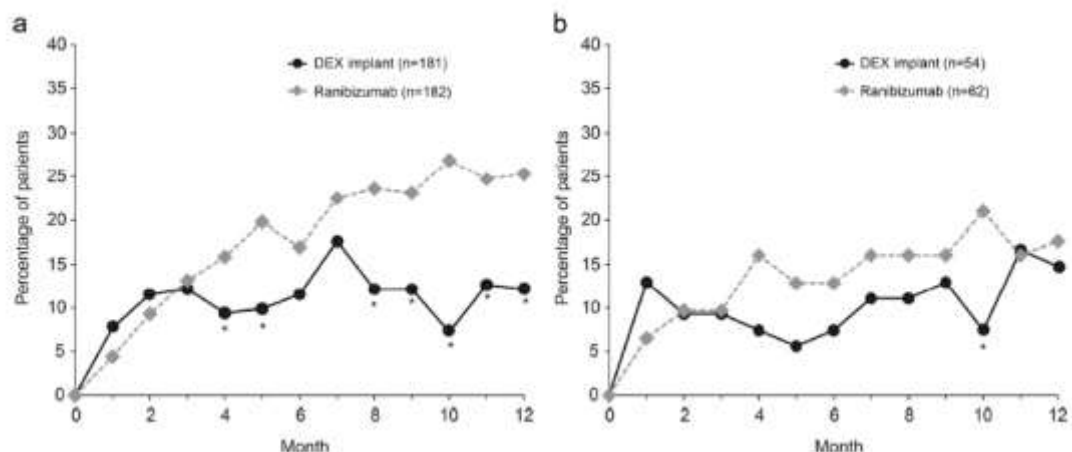


Figura 6. Alteração média no BCVA do baseline em (a) população total do estudo e (b) o subgrupo de pacientes que eram pseudofâcicos no baseline. * $p \leq 0,029$ vs ranibizumabe, conforme publicado em Callanan e col. 2017. BCVA = Melhor acuidade visual corrigida, IC = intervalo de confiança, DEX implant = Ozurdex® - implante intravítreo de dexametasona

O desfecho secundário de eficácia, a espessura central da retina (EspCR) a partir da linha de base do estudo, foi medido por SD-OCT. Nesta avaliação, tanto o DEXi quanto o ranibizumabe reduziram efetivamente a EspCR. A diminuição média a partir da linha de base do estudo foi maior com DEXi em relação ao tratamento com ranibizumabe em

1 e 2 meses, após a primeira e segunda injeções respectivamente, e maior comparando o tratamento com ranibizumabe em relação ao implante DEXi 4 e 5 meses após as injeções. No mês 12, a alteração média da EspCR foi semelhante em ambos os grupos, tratado com DEXi e ranibizumabe (-173,9 µm e -163,5 µm, respectivamente)

A incidência geral de EAs relacionados ao tratamento foi maior no grupo do DEXi (65,7% vs 22,5%, $p < 0,001$) devido à ocorrência de aumentos de pressão intraocular e catarata (Tabela 7).

Tabela 7. Eventos adversos relacionados ao tratamento em $\geq 2\%$ dos pacientes em qualquer grupo (população de segurança), conforme publicado em Callanan e col. 2017.

EA relacionado ao tratamento, n (%)	DEXi(n = 181)	ranibizumabe (n = 182)	valor de p
Total^a	119 (65,7)	41 (22,5)	
Pressão intraocular aumentada	62 (34,3)	3 (1,6)	<0,001
Hemorragia conjuntival	33 (18,2)	22 (12,1)	0,103
Catarata	17 (9,4)	0 (0)	<0,001
Catarata subcapsular	12 (6,6)	0 (0)	<0,001
Hipertensão ocular	10 (5,5)	2 (1,1)	0,018
Flutuadores vítreos	9 (5,0)	1 (0,5)	0,011
Dor nos olhos	8 (4,4)	3 (1,6)	0,124
Catarata nuclear	8 (4,4)	0 (0)	0,004
Hemorragia vítrea	7 (3,9)	0 (0)	0,007
Opacidades lenticulares	4 (2,2)	0 (0)	0,061

Nota: EA = evento adverso, Dexi = implante dexametasona intravítrea, ^aPacientes com qualquer EA relacionado ao tratamento

4.3.2.2. Estudo Ozsaygili e col. 2020

Este foi um ECR, cego, realizado de janeiro de 2017 a junho de 2018 em uma única clínica e que incluiu 98 olhos de 62 pacientes com EMD sem tratamento prévio (49). O protocolo de tratamento incluiu três injeções intravítreas mensais de 2 mg de aflibercepte como fase de carregamento (*loading phase*) no grupo anti-VEGF e 0,7 mg de dexametasona no grupo DEXi. A avaliação para a nova injeção foi feita 1 mês após pelo menos 3 injeções de *loading* de anti-VEGF que foram dados mensalmente e pelo menos 3 meses após a implantação inicial de dexametasona. Os retratamentos foram realizados na presença de alterações retinianas cistóides novas ou persistentes, uma diminuição de 5 letras na escala ETDRS / 1 linha do BCVA e/ou aumento na EspCR 50 mm ou mais em comparação com o menor valor anterior no SDOCT.

Os desfechos primários foram mudanças médias do BCVA e mudanças na EspCR do exame inicial. Desfechos secundários foram as porcentagens de pacientes que ganharam 10 ou mais letras, a porcentagem de pacientes com resolução completa do edema, o número do total de injeções aplicadas, a taxa de desenvolvimento de catarata, e elevação da PIO no final dos 12 meses de acompanhamento. As avaliações de resultados foram feitas em 1, 3, 6, 9 e 12 meses.

Quarenta e oito olhos foram randomizados para serem tratados com DEXi, e 50 olhos receberam o aflibercepte. A Tabela 8 apresenta os dados sociodemográficos de baseline e características clínicas dos inscritos, não havendo diferença entre os grupos.

Tabela 8. Características basais dos pacientes incluídos, conforme publicado em Ozsaygili e col. 2020.

Variável	DEXi (n=48)	Aflibercepte (n=50)	Valor de p
Homens, n (%) (N)	15 (51,7)	20 (60,6)	0,437
Idade (anos), média (DP) (N)	64,8 ± 7,9	66,4 ± 2,0	0,184
Duração do diabetes (anos), mediana	10,4 ± 2,8	10,2 ± 2,5	0,54

(intervalo
interquartil) (N)

Status de RPD (leve / moderado- grave) (olhos)	30/18	36/14	0,216
EspCR (mm), mediana (IQR) (N)	615,2 ± 150,4	576,5 ± 75,3	0,109
BCVA ETDRS letras mediana (IQR) (N)	46,3 ± 4,4	47,5 ± 3,1	0,132
Fácico, n (%) (N)	29 (60,4)	27 (54)	0,331

Nota: BCVA = melhor acuidade visual corrigida; EspCR = espessura central da retina; DEXi = implante de dexametasona intravítreo; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DP = desvio padrão; IQR = intervalo interquartil; RPD = retinopatia diabética.

Em ambos os grupos, a acuidade visual melhorou significativamente em cada visita em comparação com o baseline ($P < 0,001$). A acuidade visual mediana aumentou de 46,3 letras ETDRS no início do estudo para 52,7 no grupo DEXi ($P < 0,001$), e de 47,5 letras ETDRS para 56,8 no grupo aflibercepte no 12º mês ($P < 0,001$) (Tabela 9 e Figura 7. Aumento nas letras ETDRS do baseline, mostrando no grupo aflibercepte, um ganho visual maior, conforme publicado em Ozsaygili e col. 2020. VA = acuidade visual.). Ajustando por valores do baseline, o aumento em acuidade visual média nos 12 meses foi maior no grupo de tratamento com aflibercepte ($P < 0,01$). Entretanto, a diferença entre os aumentos médios de acuidade visual permaneceu abaixo de 5 letras (alteração mínima necessária para se considerar um ganho clinicamente significativo): no final do 12º mês, o grupo DEXi alcançou uma média de ganho de 6,4 ETDRS, enquanto a média do grupo aflibercepte foi de 9,3 letras ($P = 0,003$). Dezenove olhos (39,6%) no grupo DEXi e 23 olhos (46%) no grupo aflibercepte eram pseudofácicos. Quando apenas olhos pseudofácicos foram avaliados, o ganho de acuidade visual média foi de 8,4 letras no grupo DEXi e 9,5 letras no grupo aflibercepte ($P = 0,187$), e a taxa de ganho de 10 ou mais letras foi considerada semelhante entre dois grupos ($P = 0,764$). Quatro olhos (fácicos) dos 48 olhos totais tratados (8,3%) com DEXi perderam mais de 10 letras ETDRS. No grupo tratado com aflibercepte não ocorreu perda de 10 ou mais letras.

Tabela 9. Avaliação da acuidade visual com última observação realizada e diferenças entre os grupos, conforme publicado em Ozsaygılı e col. 2020.

Acuidade visual, letras ETDRS	Baseline	1 Mês	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Dexametasona	46,3 ± 4,4	52,3 ± 3,6	53,7 ± 3,8	51,5 ± 3,8	52,1 ± 4,1	52,7 ± 4,8
Valor de p (diferença vs. baseline)*		<0,001	<0,001	<0,001	0,016	<0,001
Aflibercepte	47,5 ± 3,1	54,5 ± 2,3	56,3 ± 2,3	55,1 ± 2,3	56,1 ± 2,3	56,8 ± 2,4
Valor de p (diferença vs. baseline)*		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
valor de p (diferença entre grupos)*	0,132	0,001	0,016	0,001	0,001	0,004

*Nota: ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; * teste t para amostras relacionadas (ajuste para comparações múltiplas: Bonferroni); † Teste U de Mann-Whitney (ajuste para comparações múltiplas: Bonferroni).*

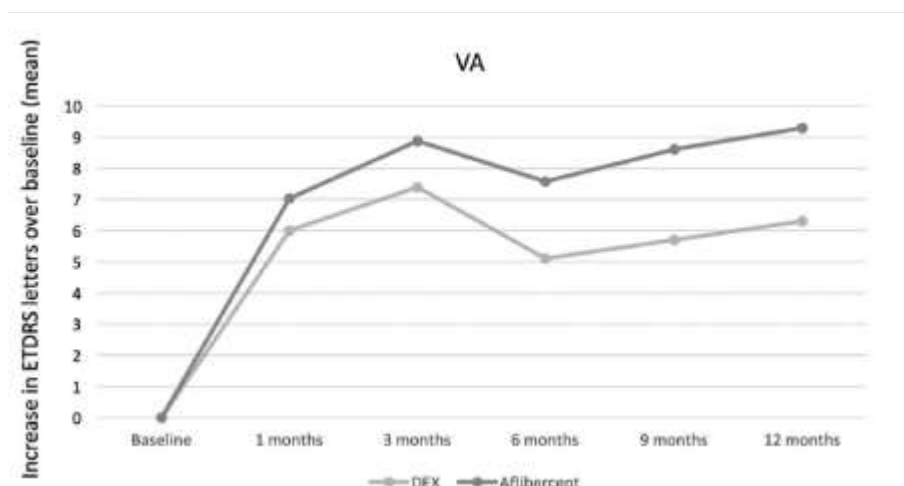


Figura 7. Aumento nas letras ETDRS do baseline, mostrando no grupo aflibercepte, um ganho visual maior, conforme publicado em Ozsaygili e col. 2020. VA = acuidade visual.

Em relação à EspCR, ocorreu diminuição estatisticamente significativa ($P < 0,001$) a cada visita comparada à linha de base do estudo, em ambos os grupos de tratamento. A EspCR média no grupo DEXi diminuiu de 615,2 mm (linha de base) para 297,7 mm após 12 meses ($P < 0,001$) e no grupo tratado com aflibercepte diminuiu de 576,5 mm (linha de base) para 367,4 mm ($P < 0,001$). No grupo DEXi, os resultados anatômicos foram significativamente superiores ($P < 0,001$). Ao final do estudo, o edema macular foi completamente resolvido em 28% dos olhos no grupo tratado com DEXi e em 12% dos olhos no grupo que recebeu o aflibercepte ($P < 0,001$).

O grupo DEXi recebeu significativamente menos injeções do que o grupo aflibercepte (2,6 vs. 7,2, $P = 0,001$). A proporção de pacientes que precisaram de tratamento a laser macular foi de 22,9% nos olhos tratados com DEXi e 14% nos olhos tratados com aflibercepte ($P = 0,254$). Em relação aos EAs oculares, oito olhos (16,7%) com tratamento DEXi mostraram um aumento transitório da PIO maior que 5 mmHg acima do baseline e nenhum dos olhos com aflibercepte ($P = 0,002$). A incidência de catarata foi de 8,3% no grupo DEXi.

4.3.2.3. Estudo Mishra e col. 2020

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu 140 pacientes com retinopatia diabética não proliferativa e edema macular. Os critérios de exclusão foram a existência de outras doenças vasculares da retina, glaucoma e tratamentos anteriores para EMD (intravítreo ou fotocoagulação a laser), portanto, este estudo avaliou apenas pacientes em primeira administração de implante intravítreo de dexametasona e injeções intravítreas (50).

O objetivo principal do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de ranibizumabe intravítreo e do implante de dexametasona (DEXi) ao longo de 4 meses. O grupo DEXi (n = 70) recebeu uma dose única de injeção de dexametasona 0,7 mg enquanto o grupo de ranibizumabe (n = 70) recebeu 3 doses (em um intervalo mensal) de injeções intravítreas de ranibizumabe em uma dose de 0,3 mg (número médio de injeções - 1 de DEXi por paciente vs. 3 injeções de ranibizumabe por paciente). Reinjeções foram permitidas em casos de edema recorrente, que foi definido como uma diminuição em acuidade visual ≥ 2 linhas ou um aumento em líquido intra-retiniano ou sub-retiniano, com edema macular $\geq 320 \mu\text{m}$. Avaliações no início do estudo e acompanhamento incluíram o BCVA, exame com lâmpada de fenda do segmento anterior, PI, oftalmoscopia indireta e OCT. Os desfechos primários do estudo foram BCVA e espessura macular central (CMT/EspCR) em OCT e os desfechos secundários incluíram análise de segurança nas alterações da PIO e na progressão da catarata.

Sessenta e quatro pacientes (91,4%) no grupo ranibizumabe e 63 pacientes (90%) no grupo DEXi completaram o acompanhamento do estudo de 4 meses. A distribuição do sexo foi semelhante entre os grupos ($p = 0,502$), assim como a média de idade dos pacientes ($63,16 \pm 8,12$ anos vs. $63,3 \pm 9,5$ anos). As características do baseline e comorbidades foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 10).

Tabela 10. Características basais dos pacientes incluídos, conforme publicado em Mishra e col. 2020.

Variável	DEXi	ranibizumabe	Total
Total	70	70	140
Homens	37	38	75
Mulheres	33	32	65
Número acompanhado por 4 meses	63	64	127
Idade - Média (anos) (DP)	63,3 (9,5)	63,15 (8,1)	p=0.8936
Variação (anos)	22-80	45-86	
Olho direito	32	37	69
Olho esquerdo	38	33	71
Comorbidades			
Insuficiência renal	9	7	-
Hipertensão	16	19	-
Doença cardíaca	2	3	-
Dislipidemia	4	3	-
Hipotireoidismo	1	0	-
Sem outras comorbidades	47	46	-
Parâmetros no <i>baseline</i>			
Visão - Média (DP)	0,96 (0,39)	0,96 (0,35)	p=1.000
Variação	0 a 1,8	0,3 a 1,8	
PIO Média (DP)	14,8 (4,68)	15,1 (7)	p=0.552
Variação	10 a 20	10 a 24	

Nota: DEXi = implante de dexametasona; PIO = pressão intraocular; DP = desvio padrão;

Para a realização das análises estatísticas, a acuidade visual foi convertida em logMAR (Logaritmo do Ângulo mínimo de resolução, para o qual quanto maior a acuidade visual, menor o valor). No acompanhamento de 4 meses, o valor de logMAR do BCVA foi reduzido de 0,96 (em média, DP = 0,39; variação = 0 a 1,8) a 0,86 (em média,



DP = 0,84; variação = 0,2 a 1,5) no grupo que recebeu DEXi; e reduzido de 0,96 (em média, DP = 0,36, range = 0,3 a 1,8) a 0,73 (em média, DP = 0,29, range = 0,2 a 1.3) no grupo ranibizumabe ($p < 0,001$) (Tabela 11). O BCVA médio no 4º mês no grupo DEXi foi de 0,41 logMAR, enquanto no grupo ranibizumabe foi de 0,34 logMAR. As diferenças de ganhos de acuidade visual entre os grupos não foram estatisticamente significativos.

Tabela 11. Valores médios de logMAR do BCVA, conforme publicado em Mishra e col. 2020.

Variável	Ozurdex®	ranibizumabe
Média Baseline	0,96	0,96
DP	0,39	0,35
Variação	0 a 1,8	0,3 a 1,8
Média do dia 1 pós-injeção	0,96	0,96
DP	0,39	0,35
Variação	0 a 1,8	0,3 a 1,8
Média do dia pós-injeção	0,95	0,9
DP	0,41	0,37
Variação	0 a 1,8	0,2 a 1,8
Média de acompanhamento de 1 mês	0,86	0,87
DP	0,41	0,36
Variação	0,2 a 1,8	0,2 a 1,8
Média de acompanhamento de 2 meses	0,8	0,8
DP	0,41	0,35
Variação	0 a 1,5	0,2 a 1,5
Média de acompanhamento de 3 meses	0,82	0,76
DP	0,41	0,34
Variação	0,2 a 1,5	0,2 a 1,5
Média de acompanhamento de 4 meses	0,86	0,73
DP	0,42	0,29
Variação	0 a 1,8	0,2 a 1,3

Proporções de pacientes com ganhos de 0-5 letras, 6-10 letras e 10-15 letras e > 15 letras no grupo DEXi foram 9,5, 20,6, 4,8 e 6,4% respectivamente, e no grupo ranibizumabe, foram 20,4, 18,8, 20,3 e 20,3%, respectivamente.

A comparação da melhora do BCVA entre os dois grupos do estudo mostrou ganho médio de 16,5 letras (ETDRS) aos 4 meses com ranibizumabe *versus* um ganho médio de 17 letras no grupo tratado com o DEX-i. O maior ganho de letras com o implante de dexametasona pode ser explicado pelo fato de que os esteroides têm como múltiplos alvos as vias patogênicas que contribuem com o Edema macular (EM), porém permanece abaixo do ganho mínimo, de 5 letras, necessário para ser considerado clinicamente significativo.



A maior redução em EspCR ocorreu no grupo que recebeu DEXi, 167,8 μm no segundo mês, e de 138,8 μm no 3º mês no grupo tratado com ranibizumabe. Em 4 meses de seguimento do estudo foi verificada redução de 110,65 μm em EspCR no grupo DEXi e redução de 117,14 μm no grupo que recebeu ranibizumabe.

Em relação a PIO verificou-se que 22.22% dos pacientes apresentaram PIO >10 mmHg no segundo mês, mas retornaram ao nível do baseline no quarto mês. O aumento foi controlado por medicamentos tópicos (52, 53). Ao final do estudo os pacientes não necessitavam mais dos medicamentos.

Tabela 12. Média dos valores da PIO, conforme publicado em Mishra e col. 2020.

MÉDIA	DEXi 0,7 mg	Ranibizumabe
Média de base	14,8	15,1
SD	2,34	3,5
Variação	10 a 20	10 a 24
Dia 1 após aplicação	16,2	15,2
SD	2,5	2,8
Variação	10 a 20	10 a 22
Dia 7 após aplicação	16,2	15,0
SD	2,4	2,7
Variação	10 a 24	10 a 22
Seguimento de 1 mês	16,8	14,75
SD	2,8	2,8
Variação	10 a 24	10 a 22
Seguimento de 2 meses	19,7	14,8
SD	5,9	2,8
Variação	12 a 32	10 a 22
Seguimento de 3 meses	17,3	15,0
SD	3,6	2,9
Variação	12 a 28	12 a 22
Seguimento de 4 meses	16,3	14,6
SD	2,2	2,6
Variação	12 a 22	12 a 22

4.3.2.4. Estudo MEAD – Boyer e col. 2014

O estudo MEAD [\(51\)](#) foi composto por dois ECRs fase III, multicêntricos, cegos e comparados a placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do implante intravítreo de dexametasona para tratamento de edema macular diabético (EMD). Apesar do braço comparador ter sido placebo, foi permitido a utilização de fotocoagulação a laser para o tratamento da retinopatia diabética a critério dos investigadores, tornando possível o enquadramento na pergunta de pesquisa da

presente avaliação. A fotocoagulação e a cirurgia de catarata foram os únicos tratamentos adicionais aos tratamentos do estudo permitidos aos pacientes. Os ensaios foram conduzidos de fevereiro de 2005 a junho de 2012 em 131 centros de 22 países e randomizaram 1048 pacientes numa proporção 1:1:1 entre grupos de comparação DEXi 0,7mg, DEXi 0,35mg e injeção de placebo (sham), com acompanhamento de 3 anos e possibilidade de retratamento a cada 6 meses. Esse ensaio clínico é o maior e mais longo envolvendo o Ozurdex, tendo a robustez necessária para embasar sua aprovação regulatória em diversos países. O desfecho utilizado para eficácia foi a BCVA e para segurança, eventos adversos (EAs) e pressão intraocular. Os resultados de eficácia foram avaliados na população com intenção de tratar de todos os pacientes randomizados.

Não houve diferenças entre os grupos no baseline (Tabela 13). Cerca de 66,6% dos pacientes haviam recebido tratamento anterior a laser para EMD, 17,9% foram tratados com esteroide intravítreo, 8,6% com anti-VEGF intravítreo, e 27,8% não receberam tratamento anterior para EMD.

Tabela 13. Características basais dos pacientes incluídos publicado no estudo MEAD.

	DEXi 0,7 mg (n=351)	Dexi 0,35 mg (n=347)	Placebo (n=350)
Idade média (DP), anos	62,5 (8,3)	62,3 (9,2)	62,5 (9,5)
Homens, n (%)	213 (60,7)	206 (59,4)	217 (62,0)
Duração média do diabetes (DP), anos	16,5 (9,0)	15,8 (9,4)	15,9 (9,1)
Pontuação média de letras ETDRS (DP)	56,1 (9,9)	55,5 (9,7)	56,9 (8,7)
Média EspCR (DP), mm	463,0 (157,1)	466,8 (159,5)	460,9 (132,6)
Duração média do EMD (DP), meses	23,6 (26,0)	25,2 (31,4)	25,9 (27,3)
Tratamento anterior para EMD, n (%)			
Laser focal / grade (grid)	231 (65,8)	224 (64,6)	243 (69,4)
Steroide intravítreo	58 (16,5)	69 (19,9)	61 (17,4)

Anti-VEGF	25 (7,1)	39 (11,2)	26 (7,4)
Nenhum	104 (29,6)	98 (28,2)	89 (25,4)
Status do cristalino, n (%)			
Fácico	265 (75,5)	259 (74,6)	249 (71,1)
Pseudofácico	86 (24,5)	88 (25,4)	101 (28,9)

Nota: EspCR = espessura central da retina; DEXi= Ozurdex® (implante intravítreo de dexametason); EMD = edema macular diabético; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DP = desvio padrão; VEGF = vascular endothelial growth factor.

O período de 3 anos de acompanhamento foi concluído por 607 (57,9%) pacientes. As taxas de conclusão do estudo foram maiores no DEXi 0,7mg (64,1%) e 0,35 mg (66,3%) do que no grupo placebo (43,4%). A taxa de interrupções devido a EAs foi <14% e semelhante entre os grupos. O número médio de aplicações do estudo recebidos pelos pacientes foi 4 no grupo tratado com 0,7 mg, 5 no grupo tratado com 0,35 mg e 3 no grupo que recebeu o placebo (Tabela 14).

Tabela 14. Número de aplicações do tratamento recebidas no estudo MEAD.

Número de aplicações do tratamento	DEXi 0,7 mg (n=351)	DEXi 0,35 mg (n=347)	Placebo (n=350)
1, n (%)	44 (12,7)	34 (9,9)	106 (30,3)
2, n (%)	54 (15,6)	45 (13,1)	63 (18,0)
3, n (%)	39 (11,2)	41 (12,0)	41 (11,7)
4, n (%)	42 (12,1)	40 (11,7)	26 (7,4)
5, n (%)	49 (14,1)	41 (12,0)	29 (8,3)
6, n (%)	88 (25,4)	105 (30,6)	50 (14,3)
7, n (%)	31 (8,9)	37 (10,8)	35 (10,0)



Média (DP)	4,1 (2,0)	4,4 (1,9)	3,3 (2,2)
Mediana	4	5	3

Nota: DEXi = Ozurdex® (implante intravítreo de dexametasona ; DP = desvio padrão.

Tanto o implante de dexametasona de 0,7 mg como o de 0,35 mg demonstraram valores estatisticamente superiores no desfecho primário de eficácia, em relação ao grupo placebo, tratado apenas com fotocoagulação a laser (Figura 8). A porcentagem de pacientes com melhora de 15 letras do BCVA entre o baseline e a última consulta do estudo foi maior com o DEXi 0,7 mg (22,2%) e DEXi 0,35 mg (18,4%) do que no grupo placebo (12,0%; $P=0,018$). Análise de sobrevida mostrou ganho de 15 letras em BCVA significativamente mais precoce com ambas as dosagens de DEXi 0,7 mg ($P < 0,001$) e 0,35 mg ($P=0,005$) em comparação com o grupo placebo. Diferenças significativas na proporção de pacientes com melhora de 15 letras a partir do baseline foram observadas entre grupos DEXi (0,35 e 0,7mg) e placebo já no dia 21 ($P=0,003$). A porcentagem de pacientes com melhora de 15 letras em BCVA corrigida do baseline, bem como a porcentagem de pacientes com BCVA 20/40, foi significativamente maior em ambos os grupos que receberam o implante de dexametasona em comparação com o grupo placebo na maioria das visitas. A mudança média (DP) do BCVA do baseline para o fim do estudo foi de 3,5 (8,4) letras com DEXi 0,7 mg, 3,6 (8,1) letras com DEXi 0,35 mg e 2,0 (8,0) letras no grupo placebo.

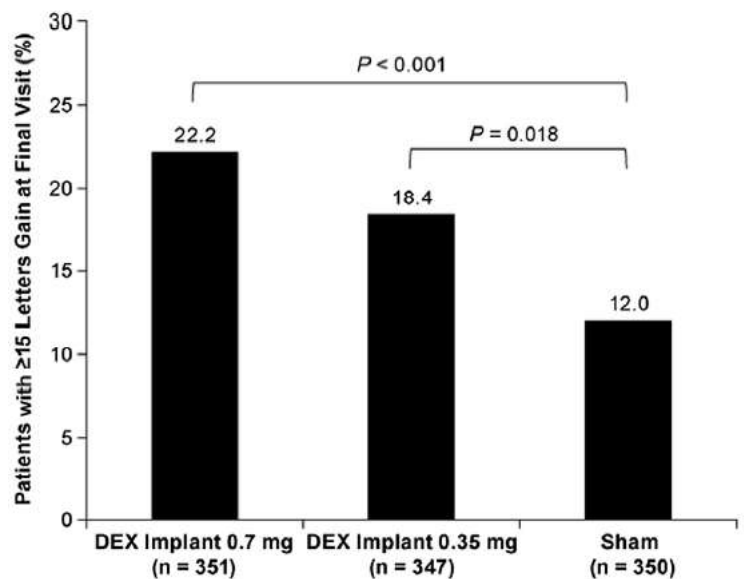


Figura 8. Desfecho primário de eficácia. Porcentagem de pacientes com uma melhora de 15 letras na acuidade visual corrigida do baseline à visita de 3 anos ou visita final do estudo, conforme publicado em Boyer e col. 2014. Sham = injeção de placebo; DEX implant = implante de dexametasona.

A análise da mudança média do BCVA do baseline em cada visita mostrou uma melhora maior de BCVA em ambos os grupos de DEXi comparados com o grupo placebo, que recebeu apenas o tratamento com fotocoagulação a laser. Na maioria dos pontos de tempo durante os primeiros 15 meses. Após o mês 15, a melhora na BCVA observada nos grupos de implante de dexametasona em relação ao grupo placebo foi reduzida, com uma tendência de retomada do benefício do tratamento com DEXi a partir do ano 3 (Figura 9A). Durante o segundo ano do estudo, um aumento nos relatos de EAs de catarata foi correlacionado com o efeito reduzido de tratamento. Foi observada perda de visão após o EA de catarata até o momento da cirurgia, e a melhora na visão do baseline foi restaurada após a cirurgia de catarata. Na análise de subgrupo, a melhora média na BCVA fornecida por DEXi em relação ao placebo em olhos pseudofácicos, foi consistente ao longo do tempo no estudo de 3 anos, e não houve redução no benefício do tratamento observada no ano 2 (Figura 9 B).

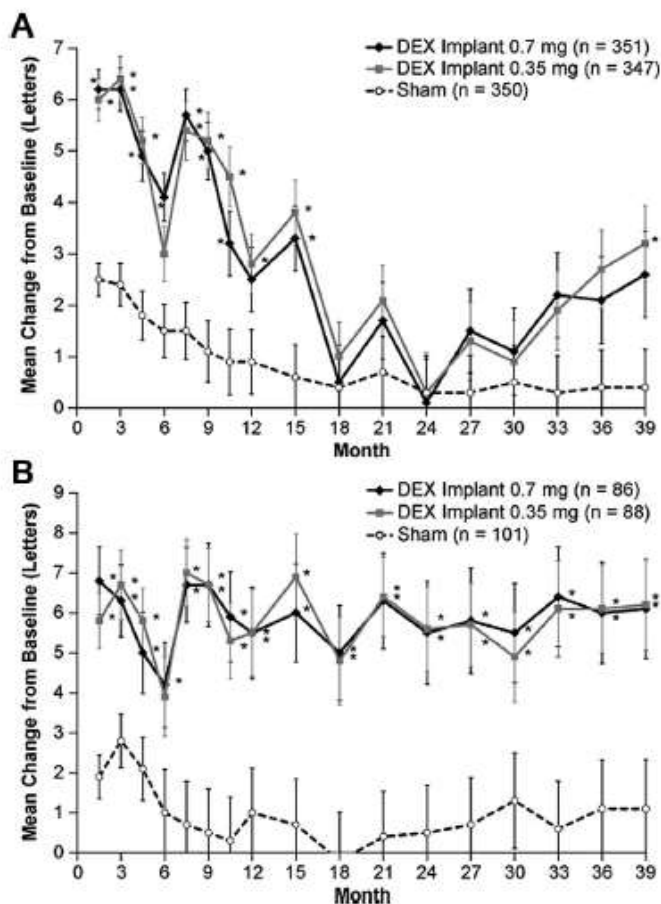


Figura 9. Alteração média na acuidade visual corrigida do baseline em (A) a população total do estudo e (B) o subgrupo de pacientes pseudofácicos. Barras verticais indicam o erro padrão da média. * $P \leq 0,046$ versus placebo (análise de covariância na população com intenção de tratar com imputação de valores faltantes da última observação transportada), conforme publicado em Boyer e col. 2014. Sham = injeção de placebo; DEX implant = implante de dexametasona.

Um ganho de 15 letras do BCVA em relação ao baseline foi visto no fim do estudo em 23,3% (DEXi 0,7 mg), 15,9% (DEXi 0,35 mg) e 10,9% (placebo) dos olhos pseudofácicos. Em olhos fácicos, com relato de evento adverso de catarata, a melhora média de BCVA do baseline com DEXi 0,7 mg foi substancial até o momento do evento adverso de catarata (Figura 10A). Ao final do estudo, o tratamento com o implante de dexametasona resultou em melhora clinicamente significativa no BCVA independente do status do cristalino na linha de base. A porcentagem de pacientes que ganharam 15 letras desde o início do estudo foi semelhante nos subgrupos fácico e pseudofácico.

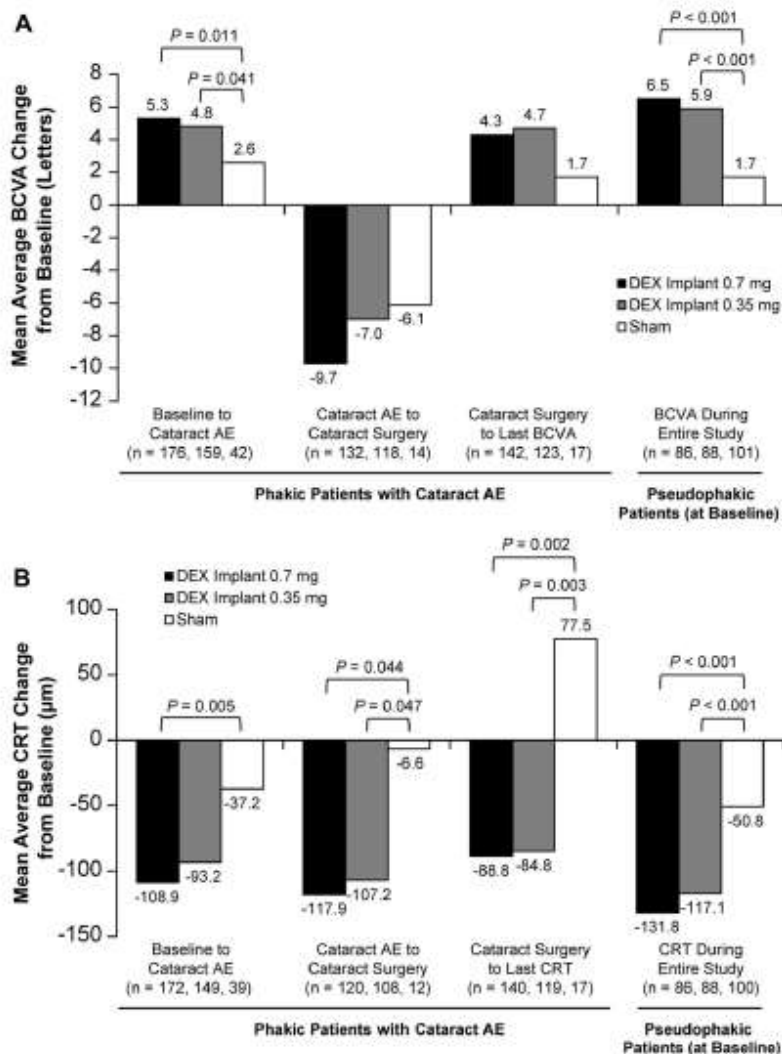


Figura 10. Alteração média da (A) melhora de acuidade visual corrigida (BCVA) e (B) espessura da retina central (CRT) durante o estudo considerando o status do cristalino. Os resultados foram analisados em pacientes fâcicos com evento adverso de catarata (AE), bem como em pacientes pseudofâcicos usando uma abordagem de área sob a curva e valores observados na população com intenção de tratar, conforme publicado em Boyer e col. 2014. Sham = injeção de placebo; DEX implant = implante de dexametasona (DEXi).

Em relação às alterações na EspCR através da tomografia de coerência ótica, a redução média em relação à linha de base do estudo foi $-111,6 \mu\text{m}$ (DP: $134,1 \mu\text{m}$) com o tratamento DEXi 0,7 mg, $-107,9 \mu\text{m}$ (DP: $135,8 \mu\text{m}$) com o tratamento DEXi 0,35 mg, e $-41,9 \mu\text{m}$ ($116,0 \mu\text{m}$) no grupo placebo. A redução foi estatisticamente significativa no grupo DEXi 0,7 mg e 0,35 mg em comparação ao grupo placebo ($P < 0,001$). Foi observada

diminuição na EspCR em olhos que apresentaram catarata levando o paciente à cirurgia, (Figura 11B). Ocorreu aumento na EspCR após a cirurgia de catarata no grupo placebo, mas não nos grupos de implantes DEXi (Figura 11B), sugerindo um efeito protetor do implante intravítreo de dexametasona, após a cirurgia de catarata.

A incidência geral de EAs graves foi maior nos grupos que receberam o implante de dexametasona do que no grupo placebo, mas semelhante entre os grupos quando os dados foram ajustados para o tempo de exposição ao tratamento. Todos os EAs graves possivelmente causados pelo tratamento foram EAs oculares no olho do estudo e a maioria estava relacionada à catarata. A incidência total de EAs relativos à catarata foi de 67,9% no grupo DEXi 0,7 mg, 64,1% no grupo 0,35 mg e 20,4% no placebo. A incidência de realização de cirurgia de catarata nos grupos foi de 59,2%, 52,3% e 7,2%, respectivamente. No tocante ao aumento da pressão intraocular, tal EA ocorreu em 36% com DEXi® 0,7 mg, 34,1% com DEXi 0,35 mg e 5,1% no placebo, com utilização de medicação para controle de pressão intraocular em 41,5%, 37,6% e 9,1%, respectivamente.

Além da avaliação da eficácia de OZURDEX em termos de BCVA e resultados morfológicos como espessura central da retina, os resultados relatados pelos pacientes (PRO, do inglês *Patient report outcomes*), que refletem alterações no funcionamento visual e na qualidade de vida relacionada à visão, podem também proporcionar informações valiosas sobre os benefícios do tratamento. Por este motivo foram realizadas, nas visitas aos pacientes (baseline e acompanhamento), análises de alterações ao longo do tempo, utilizando instrumento específico da visão – o Questionário de Funcionamento Visual (VFQ-25), do National Eye Institute 25, bem como análises da qualidade de vida dos pacientes, no *baseline*, utilizando os instrumentos SF-36™ Health Survey versão 1 (SF-36v1) e EuroQol 5 Dimensions Health Questionário (EQ-5D). Os questionários SF-36 e EQ-5D não foram aplicados durante o acompanhamento porque não contém itens específicos para visão. A qualidade de vida relacionada a saúde e funcionamento visual foram avaliadas no baseline para cada braço do estudo. Não foram realizadas análises de dados agrupados (51).

O VFQ-25 consiste em 25 questões orientadas para a visão que representam 11 subescalas de qualidade de vida relacionadas com a visão e um item de saúde geral. A cada item foi atribuído um valor e a pontuação para cada rubrica calculada como a média entre os múltiplos itens dentro de cada subescala. A pontuação global foi calculado como a média de todas as 11 pontuações da visão-alvo, excluindo a pontuação geral de saúde (54). Os grupos de tratamento foram comparados para a pontuação composta VFQ-25, assim como as pontuações de 4 subescalas selecionadas pela associação à acuidade visual central: visão geral, dificuldade com atividades de visão de perto, dificuldade com atividades de visão à distância, e saúde mental devido à visão (55). As análises foram realizadas utilizando modelo 1-way ANOVA com tratamento de efeito fixo. A variação média durante o estudo foi calculada utilizando a abordagem da área *under the curve* (AUC). As comparações entre grupos foram realizadas utilizando modelo ANOVA, e para a proporção de pacientes com pelo menos 10 pontos de melhoria em relação ao baseline, foi utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste de Fisher.

Para os questionários SF-36v1 e EQ-5D não foram verificadas diferenças significativas na média das pontuações entre os grupos, a partir do baseline, para os aspectos avaliados. As análises foram feitas considerando a população de intenção para tratar (ITT).

O questionário VFQ-25 não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, para a pontuação global ou para a pontuação das 4 subescalas selecionadas, comparando os grupos tratados com DEXi e o grupo placebo/sham, na população ITT, em relação ao baseline. Entre os subgrupos avaliados foi verificada diferença entre os grupos tratados com DEXi, na subescala de saúde mental, que foi significativamente menor para os pacientes do grupo DEXi 0,35 mg comparado ao placebo/sham, em pacientes pseudofácicos (43.2 vs 57.3, $p = 0.011$).

Na população ITT, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas (tabela anexo 1). Os pacientes de 3 subgrupos, definidos prospectivamente [pacientes tratados anteriormente com laser, pacientes pseudofácicos no baseline do estudo, e pacientes que receberam o tratamento no olho com a visão melhor (BSE – *better seeing*

eye)] também foram avaliados. O subgrupo de pacientes previamente tratados com laser, na subescala que avaliou a dificuldade de atividades de visão à distância, demonstrou alteração média significativamente menor nos escores, entre o grupo tratado com DEXi 0,35 (0,6) e o grupo placebo (3,6 ; $p=0,04$) (dados apresentados na tabela do anexo 1).

As análises e comparações para três subgrupos de pacientes estão demonstradas nas figuras abaixo, para os escores composto e subescalas avaliadas.

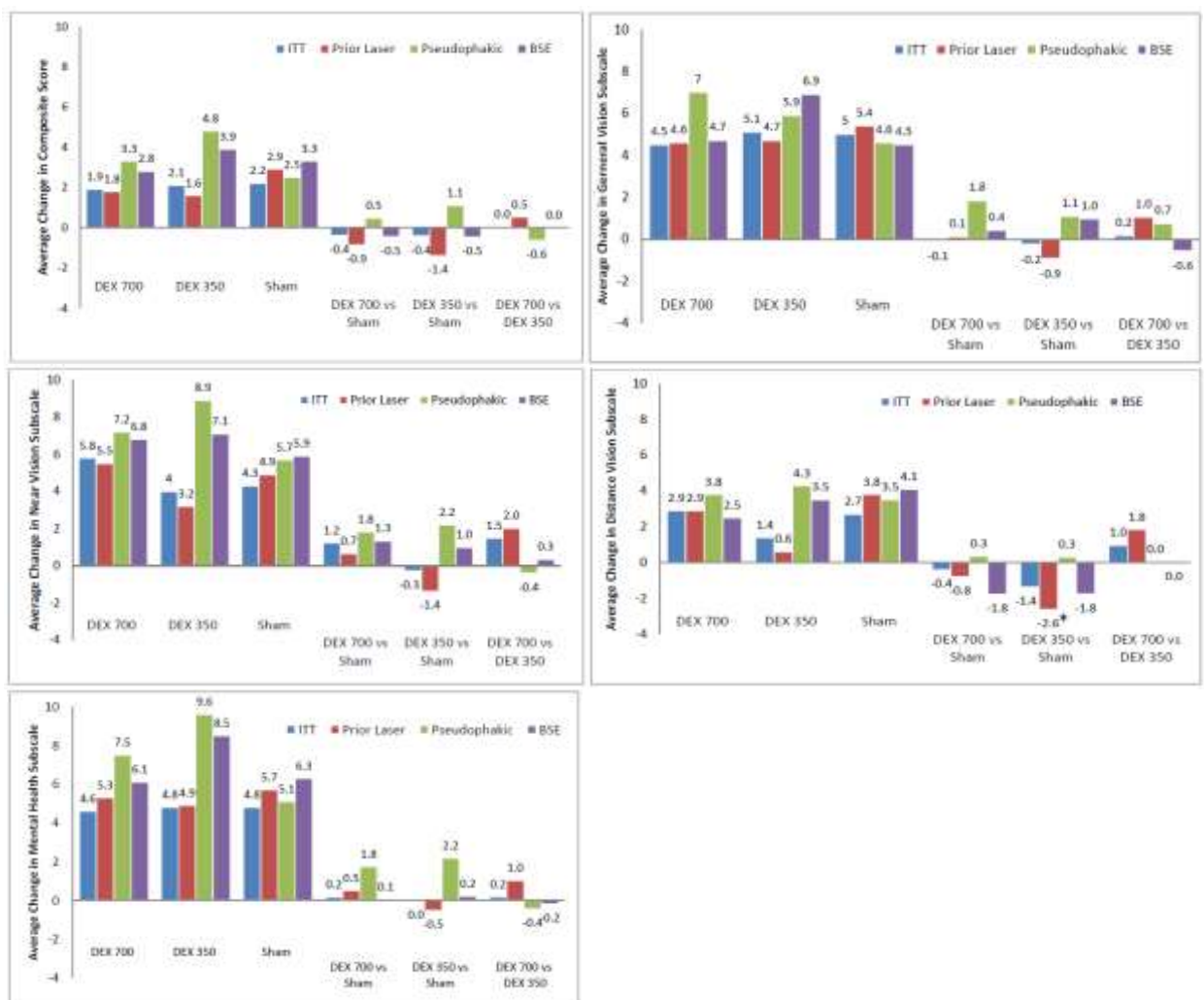


Figura 12 – VFQ-25 escore composto, visão geral, visão de perto, visão à distância e saúde mental (população ITT e subgrupos). Variação média dos escores compostos e subescalas, em comparação ao baseline do estudo, utilizando a ferramenta VFQ-25. ITT – população de intenção de tratar; BSE – olho com a visão melhor; DEX 700 – grupo tratado com DEXi 0,7 mg; DEX 350 – grupo tratado com DEXi 0,35 mg; Sham – grupo que

recebeu o procedimento placebo, conforme publicado no Health Outcomes Appendix do estudo MEAD.

4.3.3. Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica avaliada por meio da ferramenta revisada de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane (56) (Rob 2.0) para cada ECR incluído está apresentada detalhadamente nas Figura 11 e Figura 12, a seguir. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés para os domínios de enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas e dados ausentes. O critério relacionado à randomização e alocação dos sujeitos em 2 estudos foram classificados como alto risco pois não relataram como foi feita à randomização (50) e/ou sigilo da alocação (49, 50), o que pode impactar os resultados. Quanto ao domínio de medidas do desfecho, um estudo (48) foi classificado como alto risco de viés por ter desenho de ECR *open-label* e, portando, não apresentava cegamento dos investigadores; enquanto outro (50) não deixou claro quem estava cego no estudo, se eram os operadores ou examinadores. Quanto ao domínio sobre seleção dos resultados, dois estudos (49, 50) apresentaram alguma preocupação pois não foram feitos registros prévios, não sendo possível verificar o que haviam sido planejados a priori como desfechos.

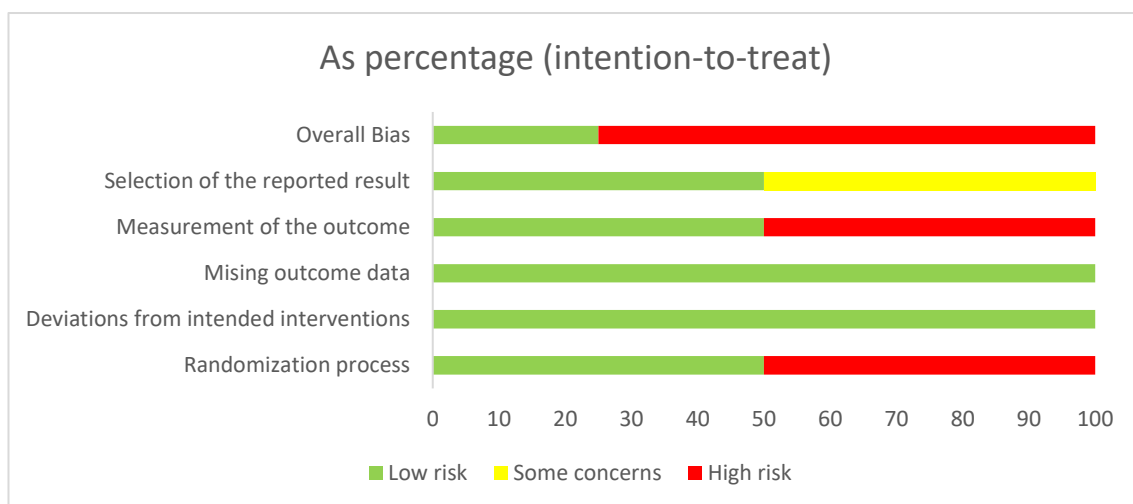


Figura 11. Gráfico percentual da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta RoB 2.0.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Callanan et al. 2017	Ozurdex	Ranibizumab	BCVA	1	+	+	+	-	+	-	+ Low risk
	2	MEAD	Ozurdex	Placebo	BCVA	1	+	+	+	+	+	+	! Some concerns
	3	Ozsaygılı et al. 2020	Ozurdex	Aflibercept	BCVA	1	-	+	+	+	!	-	- High risk
	4	Mishra et al. 2020	Ozurdex	Ranibizumab	BCVA	1	-	+	+	-	!	-	

D1

Randomisation process

D2

Deviations from the intended interventions

D3

Missing outcome data

D4

Measurement of the outcome

D5

Selection of the reported result

Figura 12. Avaliação individualizada do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta RoB 2.0.

4.3.4. Considerações sobre as evidências científicas

O uso do implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®) para o tratamento do EMD foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura ampla. As evidências encontradas para responder à pergunta de pesquisa deste dossiê são três ECRs de comparação direta aos anti-VEGFs (aflibercepte e ranibizumabe), atualmente incorporados ao SUS, padrão de tratamento do EDM e um artigo compreendendo dois ECRs idênticos que permite a comparação com fotocoagulação a laser, técnica também disponível atualmente segundo o PCDT de retinopatia diabética. Trata-se do nível de evidência desejável, por trazerem maior qualidade metodológica. A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs foi realizada e os riscos de vieses foram descritos sendo de baixo risco em sua maioria.

O estudo Callanan e colaboradores (48) demonstrou que o tratamento do EMD com o implante de dexametasona 0,7 mg, a cada 5 meses é não inferior ao tratamento com ranibizumabe na variação média do BCVA (desfecho primário) em relação ao baseline nos 12 meses de seguimento do estudo, de acordo com o critério previamente estabelecido. A diferença de 3,26 letras no desfecho BCVA e todo o intervalo de confiança entre os grupos tratados (IC 95% -4,74; -1,88) permaneceu abaixo da margem de 5 letras, definida previamente como margem de não inferioridade, baseada em quatro estudos anteriores de degeneração macular e retinopatia diabética (56-59). A mediana do número de injeções de dexametasona foram 3 e de injeções de ranibizumabe foram 9, no período avaliado, retificando a maior comodidade posológica do implante de dexametasona que pode contribuir para uma maior aderência e menor utilização de recursos, considerando as condições do sistema de saúde. Em relação aos desfechos de segurança avaliados, verificou-se incidência de catarata em aproximadamente 30% do grupo tratado com a dexametasona, considerado um perfil de segurança aceitável pelos autores tendo em vista o caráter manejável da catarata e a recuperação da acuidade visual dos pacientes após a cirurgia.

Os resultados apresentados pelo estudo de Ozsaygılı & Duru (42) demonstraram aumento maior em acuidade visual média no grupo de tratamento com aflibercepte ($P < 0,01$), nos 12 meses de seguimento, ajustando por valores do baseline. No final do 12º mês, a diferença no resultado de BCVA entre os tratamentos foi de 2,9 letras na escala ETDRS (DEXi = 6,4 letras; ranibizumabe = 9,3 letras; $P = 0,003$). No entanto, os autores concluíram que o tratamento com aflibercepte foi equivalente ao tratamento com dexametasona, uma vez que a diferença em BCVA não é clinicamente significativa considerando a escala ETDRS onde um mínimo de 3 letras é necessário para significar uma melhora na acuidade visual. O grupo que recebeu dexametasona, precisou de significativamente menos injeções do que o grupo tratado com aflibercepte (2,6 vs 7,2 respectivamente, $P = 0,001$) reforçando novamente os benefícios posológicos desse tratamento.

Mishra e colaboradores (50) concluíram que ambos o implante intravítreo de dexametasona e a injeção intravítrea de ranibizumabe demonstraram segurança e eficácia em melhorar a BCVA e diminuir a espessura da mácula central em pacientes com EMD. A comparação entre o resultado de BCVA, entre os dois grupos de tratamento do estudo, quando convertidos em números da escala ETDRS, demonstrou uma média de ganho de 16,5 letras aos 4 meses com ranibizumabe versus a média de ganho de 17 letras no grupo tratado com a dexametasona. Porém o curto período de seguimento foi avaliado como uma limitação do estudo.

A incidência geral de EAs relacionados ao tratamento foi maior nos grupos que receberam o implante intravítreo de dexametasona nos estudos incluídos devido a ocorrência de aumento na PIO e catarata, eventos adversos comumente manejados pelos oftalmologistas.

O estudo MEAD (51), o mais robusto encontrado na presente revisão sistemática, compreendeu dois estudos clínicos randomizados de fase III idênticos para os quais seus resultados consolidados mostraram melhora significativa na acuidade visual dos pacientes tratados com o implante intravítreo de dexametasona, que se manteve durante toda duração do estudo, quando comparado ao grupo placebo (para o qual o único tratamento permitido foi a fotocoagulação a laser), além da cirurgia de catarata



quando necessário. Assim o desfecho primário de melhora de acuidade visual maior ou igual a 15 letras a partir da linha de base até o final do estudo, foi atingido. Os autores concluíram que o perfil de segurança foi aceitável e consistente com o que já havia sido reportado.

Os 4 ECRs abordados neste dossiê tornam incontestes a não inferioridade do implante intravítreo de dexametasona quando comparado as opções farmacológicas disponíveis hoje no PCDT de retinopatia diabética, o ranibizumabe e o aflibercepete. Ademais, a tecnologia em questão demonstrou superioridade quando comparado ao tratamento apenas com fotocoagulação a laser, técnica também recomendada no atual PCDT. Os estudos demonstraram ainda que o benefício clínico do implante de dexametasona é maximizado para algumas populações, que atualmente encontram-se desassistidas ou subtratadas devido à ausência de uma opção de corticoterapia. Por fim, os estudos concluíram que o perfil de segurança da tecnologia em avaliação é aceitável, com eventos adversos comumente manejados na prática clínica.

Assim, as evidências científicas apresentadas corroboram para a inclusão do implante de dexametasona como uma opção terapêutica para o tratamento do edema macular diabético, com benefício clínico comprovadamente igual ou superior aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS.

5. Análise de Custo-Minimização

Considerando os resultados apresentados no domínio clínico, a evidência de não inferioridade de eficácia entre o implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®), aflibercepte e ranibizumabe, além da superioridade demonstrada com relação a fotocoagulação a laser, foi desenvolvida uma análise de custo-minimização para a avaliação econômica. Tal tipo de modelo se justifica, uma vez que a revisão sistemática resultou em estudos que comprovam a similaridade de eficácia entre o implante intravítreo de dexametasona e as opções mais eficazes atualmente disponíveis no SUS, os anti-VEGFs.

5.1. Métodos

Para a construção do modelo de custo-minimização, foram considerados os seguintes parâmetros:

- Quantidade de aplicações e custos dos tratamentos;
- Custos de acompanhamento (consulta e exames);
- Incidência e custo de eventos adversos.

A descrição e racional usado para estes parâmetros são descritos na sequência.

O horizonte temporal do cenário principal (cenário base) foi de um ano, seguindo o tempo de seguimento do principal estudo comparativo com anti-VEGF da seção de evidências clínicas, Callanan e col. (48). Esse estudo, porém, possui horizonte temporal relativamente curto, e apenas o ranibizumabe como comparador. Deste modo, um cenário adicional, considerando um horizonte temporal de 3 anos, tempo de seguimento do ensaio clínico de maior duração do Ozurdex (o estudo MEAD [51]), também foi adicionado .

Considerando que é pouco usual a utilização de taxa de desconto em estudos de custo-minimização, e também considerando o pequeno horizonte temporal do cenário alternativo, optamos por não empregar desconto. Tendo em vista que os custos não sofrem oscilações importantes, no comparativo entre as terapias (isso é, não há

nenhuma terapia com gastos muito mais elevados no 1º ano, com redução grande nos anos subsequentes, em comparação às demais), acreditamos que o emprego de taxa de desconto nessa análise não teria nenhum impacto.

5.1.1. Custos das terapias

A primeira estimativa necessária para o modelo foi a quantidade de aplicações realizadas para cada um dos tratamentos. Para o cenário principal, baseado no estudo de Callanan e col. (48), foram usados apenas os dados deste estudo, e, portanto, o único comparador considerado foi o ranibizumabe. Nos cenários adicionais (alternativos), onde os dados do implante de dexametasona foram baseados no estudo MEAD, foi necessário estimar a utilização das terapias anti-VEGF baseado em outras fontes, uma vez que o grupo controle no estudo MEAD era injeção de placebo. Optamos por seguir as fontes indicadas nos dossiês de incorporação destas terapias no SUS (61, 62):

- para ranibizumabe, foram usados os dados do estudo RESTORE (63) para os anos 1 a 3, e assumido que os anos 4 e 5 repetiriam o que foi observado no ano 3. Observação: Os anos 4 e 5 foram usados na análise de impacto orçamentário, apresentada na próxima seção.
- para aflibercepte, as informações vieram do estudo Protocolo T (64) para os anos 1 e 2, e estudo ENDURANCE (65), para os anos 3 a 5.

O número de aplicações para cada um dos tratamentos, nos diferentes cenários, é mostrado na Tabela 15. Digno de nota, a publicação do estudo MEAD havia reportado os dados no agregado de 3 anos; para o presente estudo, usamos os dados do número de aplicações separados por cada ano, utilizando dados internos da Allergan (*data on file*).

Tabela 15. Número de aplicação de cada terapia, cenário principal

Parâmetro	Número de aplicações	Fonte
Cenário 1 ano		
Ozurdex	2,85	Callanan(48)
Ranibizumabe	8,7	Callanan(48)
Cenário 3-5 anos		
Ozurdex		
Ano 1	2,34	MEAD(23)
Ano 2	0,98	MEAD(23)
Ano 3	0,78	MEAD(23)
Ano 4	0,78	Pressuposto
Ano 5	0,78	Pressuposto
Ranibizumabe		
Ano 1	7,4	RESTORE(63)/Relatório CONITEC(62)
Ano 2	3,9	RESTORE(63)/Relatório CONITEC(62)
Ano 3	2,9	RESTORE(63)/Relatório CONITEC(62)
Ano 4	2,9	Pressuposto/Relatório CONITEC(62)
Ano 5	2,9	Pressuposto/Relatório CONITEC(62)
Aflibercepte		
Ano 1	9	Protocolo T(64)/ Relatório CONITEC(61)
Ano 2	5	Protocolo T(64)/Relatório CONITEC(61)
Ano 3	4,5	ENDURANCE(65)/ Relatório CONITEC(61)
Ano 4	4,5	ENDURANCE(65)/ Relatório CONITEC(61)
Ano 5	3,4	ENDURANCE(65)/ Relatório CONITEC(61)

Nota: Os anos 4 e 5 não foram usados nos cenários de custo-minimização, apenas na análise de impacto orçamentário, apresentada na próxima seção.

O valor proposto para a incorporação de OZURDEX® é de R\$ 1.808,86 por implante, resultado com **desconto de 50,32%** no Preço Fábrica de R\$3.640,99 com ICMS 17%.

Foram projetados dois cenários considerando os custos das demais terapias:

- Cenário 1: valores propostos nos dossiês de incorporação dos anti-VEGFs, aflibercepte e ranibizumabe (61, 62); e
- Cenário 2: valor da APAC estabelecida para os mesmos (código SigTap 03.03.05.023-3).

Os custos considerados são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16. Custos de aquisição das terapias em comparação

Parâmetro	Valor	Fonte
Custo Ozurdex 0,7mg	R\$ 1.808,86	Proposta Abbvie
Custo ranibizumabe 0,23 ml	R\$ 1.095,00	Proposta Novartis(62)
	R\$ 627,28	SigTap 03.03.05.023-3
Custo aflibercepte	R\$ 1.100,00	Proposta Bayer(61)
	R\$ 627,28	SigTap 03.03.05.023-3

Apesar da análise com o valor de APAC ser a mais conservadora, julgou-se importante avaliar um cenário com os preços propostos de incorporação, uma vez que na realidade estadual esse é o custo que tem onerado o SUS. Em São Paulo, por exemplo, a compra de Ranibizumabe 10 mg/mL – 0,23 mL (Lucentis – Novartis Biociências S.A.) foi no valor de R\$ 1095,00 **de acordo com o Sistema de Controle de Atas** (<http://www.siscoa.saude.sp.gov.br>) (66).

5.1.2. Custos de acompanhamento

Os custos de acompanhamento considerados foram os mesmos custos elencados nos dossiês de incorporação de tecnologias para edema macular diabético (61, 62), isto é: injeção intravítrea, consulta com especialista, tomografia de coerência óptica, retinografia fluorescente binocular e biomicroscopia de fundo de olho. Foi considerada a ocorrência de cada um destes itens por aplicação de terapia. Os valores de cada item foram obtidos no SIGTAP (Tabela 17).

Tabela 17. Custos de acompanhamento

Parâmetro	Valor	Fonte	Data
Injeção intravítreo	R\$82,28	Sigtap 04.05.03.005-3	Março de 2022
Consulta	R\$10,00	Sigtap 03.01.01.007-2	Março de 2022
Tomografia de coerência óptica	R\$48,00	Sigtap 02.11.06.028-3	Março de 2022
Retinografia fluorescente binocular	R\$64,00	Sigtap 02.11.06.018-6	Março de 2022
Biomicroscopia de fundo de olho	R\$12,34	Sigtap 02.11.06.002-0	Março de 2022

5.1.3. Eventos adversos

O evento adverso considerado de interesse foi a incidência de catarata com necessidade de cirurgia. No cenário de um ano, foram utilizados os dados reportados por Callanan e col. (48). Para o cenário de 3 anos, foram utilizados os dados do estudo MEAD (53), tendo sido assumido, de forma conservadora, que a incidência de catarata nas terapias anti-VEGF seria igual ao do grupo placebo do MEAD. Assim como para o número de aplicações de dexametasona, obtivemos os dados separados por cada ano dentro do horizonte de 3 anos do estudo MEAD, utilizando dados internos da Allergan. Os parâmetros obtidos e utilizados no modelo são apresentados na Tabela 18. Digno de nota, os valores do estudo MEAD listados como *data on file* são as informações detalhadas sobre a divisão, ano a ano, da ocorrência da catarata; o dado agregado, somando os 3 anos, está publicado no texto principal do MEAD (23).

Tabela 18. Incidência da catarata com necessidade de correção cirúrgica

Parâmetro	Valor	Fonte
Cenário 1 ano		
Ozurdex	5,51%	Callanan(48)
ranibizumabe	0,83%	Callanan(48)
Cenário 3 anos		
Ozurdex		
Ano 1	8,02%	MEAD (<i>data on file</i>)
Ano 2	27,12%	MEAD (<i>data on file</i>)
Ano 3	24,06%	MEAD (<i>data on file</i>)
Total em 3 anos	59,20%	MEAD(23)
Anti-VEGF		
Ano 1	2,00%	MEAD (<i>data on file</i>)
Ano 2	2,40%	MEAD (<i>data on file</i>)
Ano 3	2,80%	MEAD (<i>data on file</i>)
Total em 3 anos	7,20%	MEAD(23)

Para atribuição de valor de cirurgia de catarata, foram localizados dois códigos no SIGTAP:

- Facoemulsificação com implante de lente intraocular dobrável, código 04.05.05.037-2, valor total R\$ 771,60.
- Facoemulsificação com implante de lente intraocular rígida, código 04.05.05.011-9, valor total R\$ 651,60.

De forma conservadora, considerando a ausência de dados localizados para quantificar as proporções de cada tipo de cirurgia no SUS, utilizamos o valor maior, de R\$ 771,60.

Ainda que os demais dossiês de incorporação de terapias para edema macular diabético (61, 62) tenham considerado outros eventos adversos, não julgamos necessário. A taxa de endoftalmite reportada no estudo MEAD (portanto, em período

de 3 anos) foi 0,6% para o implante de dexametasona e 0% no controle; de hemorragia vítrea, 6,9% e 7,1%, respectivamente (51). Procedimentos cirúrgicos para eventos relativos ao aumento de pressão intraocular também tiveram cifras muito próximas, de 1,5% no implante de dexametasona e 0,3% no grupo controle; já a taxas de descolamento de retina foram idênticas (0,6% em ambos os grupos). Tendo em vista que nenhum desses eventos teve diferenças relevantes, optamos por não os incluir na análise. O único evento com diferença maior foi o uso de medicamentos para controle de PIO – no estudo de Callanan, tivemos 39,2% no implante de dexametasona e 8,2% no ranibizumabe. Porém, o custo de medicações para tal controle é bastante reduzido, de menos de R\$ 20 por mês, considerando tratamentos tópicos necessários, não representando portanto custos relevantes para seu manejo na perspectiva do Sistema Único de Saúde, em que este modelo foi desenvolvido. Ademais, esses aumentos de PIO associados ao implante de dexametasona são usualmente autolimitados.

5.2. Análise de sensibilidade

As análises de cenários foram realizadas para estimar a confiabilidade dos dados e diminuir as incertezas ocasionadas pela variabilidade dos parâmetros utilizados. Dessa maneira é possível refletir a melhor e a pior situação econômica da incorporação pleiteada.

Conforme descrito anteriormente, foram considerados os horizontes temporais de 1 e 3 anos, o valor de aquisição dos comparadores (anti-VEGFs) propostos nos dossiês de incorporação de aflibercepte e ranibizumabe (61, 62) e o valor de APAC estabelecida, para os mesmos, como forma de financiamento pelo SUS.

5.3. Resultados

Os resultados dos cenários analisados são mostrados nas tabelas abaixo. **Em todas as análises de cenários, houve economia de recursos com a utilização do implante de dexametasona**, na comparação com os anti-VEGFs disponíveis no SUS (Figura 15). A economia mais modesta foi apresentada no cenário que considerou um ano de

horizonte temporal, utilizando como custo de ranibizumabe o valor da APAC – aqui, houve **poupança de R\$ 1.533,21** por paciente (Tabela 21). Um cenário mais realista considerou horizonte de 3 anos com custo dos comparadores baseados na proposta de preço do fabricante para o frasco-ampola, e **apresentou economia**, na comparação com aflibercepte, **de R\$ 15.651,77 por paciente** (Tabela 22)

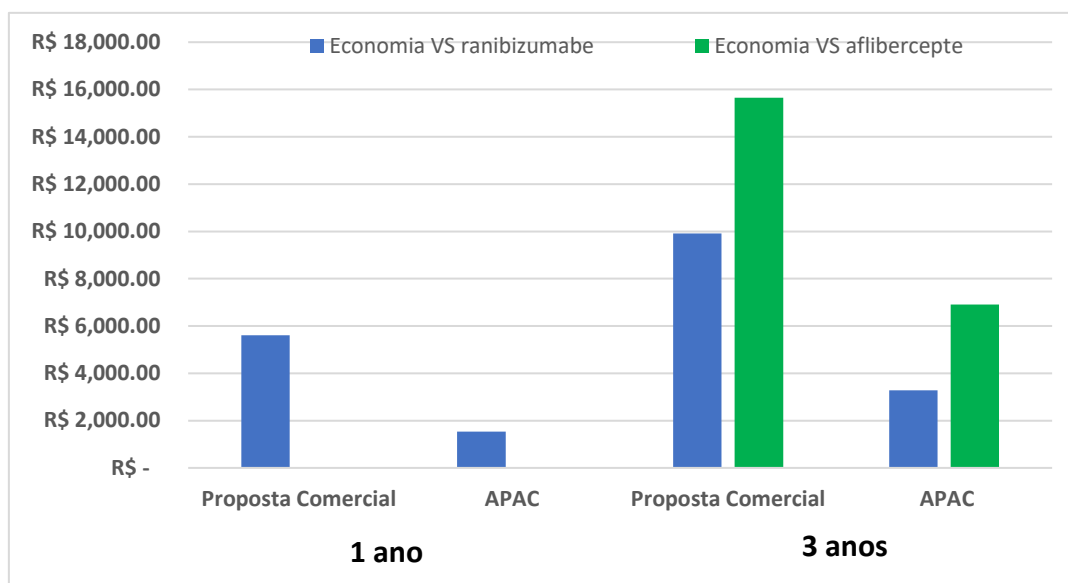


Figura 13. Economia estimada baseada em cenários de utilização do implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX®) versus ranibizumabe e aflibercepte. O gráfico foi construído utilizando os dados apresentados nas tabelas 20 a 23, considerando os parâmetros utilizados no modelo de custo-minimização. APAC: autorização para procedimento de complexidade; Proposta comercial do valor de aquisição do frasco-ampola dos comparadores (ranibizumabe e aflibercepte) propostos nos dossiês de incorporação pelos fabricantes das tecnologias.

Tabela 20. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de um ano, custo de ranibizumabe conforme proposta comercial do fabricante (frasco-ampola)

Tratamento	Custos Totais Medicamento	Custos Acompanhamento	Custos Catarata	Total 1 ano	Economia (DEXi vs ranibizumabe) por paciente
DEXi	R\$ 5.155,25	R\$ 617,37	R\$ 42,53	R\$ 5.815,15	
ranibizumabe	R\$ 9.526,50	R\$ 1.884,59	R\$ 6,43	R\$ 11.417,52	R\$ 5.602,38

Tabela 19. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de um ano, custo de ranibizumabe conforme valor de APAC.

Tratamento	Custos Totais Medicamento	Custos Acompanhamento	Custos Catarata	Total 1 ano	Economia (DEXi vs ranibizumabe) por paciente
DEXi	R\$ 5.155,25	R\$ 617,37	R\$ 42,53	R\$ 5.815,15	
ranibizumabe	R\$ 5.457,34	R\$ 1.884,59	R\$ 6,43	R\$ 7.348,36	R\$ 1.533,21

Tabela 20. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de três anos, custo dos anti-VEGFs conforme proposta comercial do fabricante (custo frasco-ampola).

Tratamento	Custos Totais Medicamento	Custos Acompanhamento	Custos Catarata	Total 3 anos	Economia (DEXi vs anti-VEGFs) por paciente
DEXi	R\$ 7.416,33	R\$ 888,14	R\$ 456,79	R\$ 8.761,26	
ranibizumabe	R\$ 15.549,00	R\$ 3.076,00	R\$ 55,56	R\$ 18.680,56	R\$ 9.919,30
aflibercepte	R\$ 20.350,00	R\$ 4.007,47	R\$ 55,56	R\$ 24.413,03	R\$ 15.651,77

Tabela 21. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de três anos, custo dos anti-VEGFs conforme valor de APAC.

Tratamento	Custos Totais Medicamento	Custos Acompanhamento	Custos Catarata	Total 3 anos	Economia (DEXi vs anti-VEGFs) por paciente
DEXi	R\$ 7.416,33	R\$ 888,14	R\$ 456,79	R\$ 8.761,26	
ranibizumabe	R\$ 8.907,38	R\$ 3.076,00	R\$ 55,56	R\$ 12.038,94	R\$ 3.277,68
aflibercepte	R\$ 11.604,68	R\$ 4.007,47	R\$ 55,56	R\$ 15.667,71	R\$ 6.906,45

6. Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos. A abordagem para estimativa de população alvo, assim como custos e divisão de mercado consideradas (*market shares*) são descritas a seguir.

6.1. Tamanho da população

Foram feitas duas abordagens para definição de tamanho da população, seguindo a abordagem utilizada no Relatório de Recomendação da CONITEC de aflibercepte para Edema Macular Diabético (61).

6.1.1. Abordagem Epidemiológica

A primeira abordagem utilizou estimativa epidemiológica. A projeção para a população adulta (18 anos ou mais) nos anos de 2023 a 2027 foram recuperadas das projeções feitas pelo IBGE (67). Subsequentemente, foi aplicada a prevalência de pacientes com diabetes, utilizando os dados do inquérito Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), o qual apontou que 9,1% da população adulta brasileira possui DM (68).

A partir da população adulta com DM, estimou-se a população com retinopatia diabética aplicando uma taxa de 25,7%, obtida em estudo retrospectivo brasileiro que avaliou os dados de prevalência e estadiamento da retinopatia diabética (RD) em 2.201 pacientes com DM do estado de Pernambuco (69). Dos pacientes com RD, estimou-se a população com EMD usando taxa do mesmo estudo, de 11,7%.

Finalmente, foi aplicado uma proporção de pacientes considerados elegíveis ao tratamento, seja com as atuais terapias (anti-VEGF), seja com o implante de dexametasona. Nos relatórios anteriores de recomendação da CONITEC para EMD (61, 62), foram utilizados dados do estudo RESTORE (63), considerando como elegíveis ao tratamento com antiangiogênicos pacientes com o espessamento da retina superior ou igual a 400 micrometros, uma vez que, nesse estudo clínico, foram esses os indivíduos

que apresentaram maior ganho em acuidade visual e diminuição no espessamento da retina com o tratamento. Porém, no PCDT recentemente publicado abordando a retinopatia diabética (14), o critério de tratamento com anti-VEGF foi ampliado, considerando espessura de 275 micrometros. Dessa forma, utilizamos como *proxy* os dados do estudo RESTORE (63) considerando elegíveis os pacientes com espessura de 300 ou mais micrômetros, 82,2%.

Finalmente, considerando que a quantidade de aplicações de tratamento diminui ao longo do tempo, é necessário trabalhar com 5 coortes, cada uma iniciando o tratamento em cada ano da análise de impacto orçamentário. O número do primeiro ano usa a estimativa da população prevalente; para os demais anos, foi feita a subtração da população total estimada, para inferir a incidência. A Tabela 22 apresenta todas as estimativas, sendo a última linha o indicativo de novos pacientes que iniciam o tratamento a cada ano.

6.1.2. Abordagem por Demanda Aferida

A abordagem por demanda aferida seguiu o que foi previamente feito pelo DGITIS, secretaria executiva da CONITEC, no parecer sobre uso de aflibercepte no SUS (61). Os dados foram baseados em informações de demanda de antiangiogênicos na Secretaria de Estado da Saúde da Bahia (SES-BA).

A informação da SES-BA é de que havia, em 2019, 905 pacientes em uso de anti-angiogênicos e outros 1100 pacientes na fila de espera, sendo todas as demandas supridas por demanda judicial. Do total de pacientes, cerca de 70% representavam a RD. Foi assumido que todos os pacientes atendidos e em espera eram elegíveis ao tratamento, gerando, portanto, um N de 1403 pacientes no estado da Bahia. A quantidade de pacientes elegíveis ao tratamento na população da Bahia foi projetada, na mesma proporção, para a população do Brasil no horizonte temporal proposto, ou seja, considerando uma prevalência de 0,0094% de pacientes com EMD elegíveis a terapia com anti-VEGF. Na tabela 25 utilizamos para 2023 e 2024, números semelhantes aos projetados pelo DGITIS no relatório prévio (apenas diferindo por atualizarmos o



tamanho projetado atualmente da população da Bahia), estendo os dados para 2025 em diante de acordo com as estimativas de crescimento populacional do IBGE (67).

Finalmente, foi considerado que era necessário trabalhar com 5 coortes, cada uma iniciando o tratamento em cada ano da análise de impacto orçamentário, pela diferença de custos ao longo do tempo. O número do primeiro ano foi baseado na estimativa da população prevalente; para os demais anos, foi realizada a subtração da população total estimada, para inferir a incidência. A

Tabela 23 apresenta todas as estimativas, sendo a última linha o indicativo de novos pacientes que iniciam o tratamento a cada ano.

Tabela 22. Estimativa da população alvo pela abordagem epidemiológica

Dado	Percentual	2023	2024	2025	2026	2027
População Brasileira Adulta		163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704	169.485.837
População Diabética	9,10%	14.875.340	15.023.051	15.161.196	15.294.525	15.423.211
População com RD	25,70%	3.822.962	3.860.924	3.896.427	3.930.693	3.963.765
População com EMD	11,70%	447.287	451.728	455.882	459.891	463.761
Elegíveis ao Tratamento	82,20%	367.670	371.321	374.735	378.030	381.211
Novos pacientes		367.670	3.651	3.415	3.295	3.181

Tabela 23. Estimativa da população alvo pela abordagem de demanda aferida, baseada na estimativa da SES-BA

Dado	2023	2024	2025	2026	2027
População brasileira	216.284.269	217.684.462	219029093	220316530	221545234
População da Bahia	15.084.600	15.129.225	15.170.253	15.207.525	15.240.909
Estimativa da população elegível no Brasil baseada na proporção aferida pela SES-BA (0,0094%)	20.416	20.548	20.675	20.797	20.913
Novos pacientes	20.416	132	127	122	116

6.2. Custos

Os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-minimização. Única diferença é que, aqui, o horizonte temporal foi de 5 anos, havendo então a necessidade de projetar o gasto de cada paciente nos anos 4 e 5. A quantidade de utilização de terapias nos anos 4 e 5 são as mostradas na Tabela 15. Na análise de impacto orçamentário, também consideramos ambas as opções de custo dos concorrentes: valor do frasco-ampola proposto nos pedidos de incorporação das tecnologias e valor da APAC. Os custos por paciente, ao longo de 5 anos, são mostrados na Tabela 24.

6.3. Penetração de mercado

Foram projetados dois cenários de de penetração de mercado – um agressivo e um conservador. No agressivo, o uso do implante de dexametasona foi de 10% no 1º ano, aumentando linearmente 5% ao ano, até chegar a 30% no 5º ano. No cenário conservador, a penetração inicial foi de 5%, aumentando linearmente 3% ao ano, até chegar a 17% no 5º ano. Os demais pacientes foram tratados de forma equilibrada com as duas opções de anti-VEGF incorporadas no SUS. Os valores usados estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 24. Custos por paciente, por terapia, no horizonte temporal de 5 anos.

Tecnologia	Custo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Ozurdex®		R\$ 4.801,51	R\$ 2.194,23	R\$ 1.765,52	R\$ 1.579,87	R\$ 1.579,87	R\$ 11.921,00
Ranibizumabe	frasco-ampola	R\$ 9.721,42	R\$ 5.133,84	R\$ 3.825,30	R\$ 3.803,70	R\$ 3.803,70	R\$ 26.287,96
	APAC	R\$ 6.260,29	R\$ 3.309,73	R\$ 2.468,91	R\$ 2.447,31	R\$ 2.447,31	R\$ 16.933,55
Aflibercepte	frasco-ampola	R\$ 11.865,01	R\$ 6.601,62	R\$ 5.946,39	R\$ 5.924,79	R\$ 4.476,51	R\$ 34.814,32
	APAC	R\$ 7.610,53	R\$ 4.238,02	R\$ 3.819,15	R\$ 3.797,55	R\$ 2.869,26	R\$ 22.334,51

Tabela 25. Market shares considerados.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário pré-incorporação					
Ranibizumabe	50%	50%	50%	50%	50%
Aflibercepte	50%	50%	50%	50%	50%
Cenário pós: agressivo					
Ozurdex	10%	15%	20%	25%	30%
Ranibizumabe	45,0%	42,5%	40,0%	37,5%	35,0%
Aflibercepte	45,0%	42,5%	40,0%	37,5%	35,0%
Cenário pós: conservador					
Ozurdex	5%	8%	11%	14%	17%
Ranibizumabe	47,5%	46,0%	44,5%	43,0%	41,5%
Aflibercepte	47,5%	46,0%	44,5%	43,0%	41,5%

6.4. Análise de sensibilidade – Análise de Cenários

Conforme apresentado, com o intuito de apresentar uma análise de sensibilidade foram consideradas diferentes abordagens para delimitação de tamanho de população, custo de aquisição de comparadores e penetração de mercado. Desta forma foi possível comparar os principais fatores que podem variar os custos da incorporação de OZURDEX. Foram propostas duas possibilidades em cada um dos pressupostos, totalizando oito cenários. Consideramos como cenários base/principais, para termos uma análise conservadora, os que utilizaram a população estimada por demanda aferida, a qual foi apresentada para a CONITEC no relatório de aflibercepte (61), como a mais realista, e o custo dos comparadores como sendo o de APAC – que representa o desembolso federal com os anti-VEGF. Os demais cenários (população epidemiológica com custo de frasco-ampola ou APAC, e população por demanda aferida com custo de frasco-ampola, todos esses considerando as duas possibilidades de *penetração de mercado*) foram considerados como alternativos.

6.5. Resultados

As análises de impacto orçamentário nos cenários base e alternativos são mostradas nas tabelas abaixo. O cenário mais conservador de todos é o caso base com penetração de mercado conservadora, onde a economia projetada para o SUS é de R\$ 8.120.238 (Tabela 26). No segundo cenário base, com penetração de mercado mais agressiva, a economia projetada dobra para R\$ 16.195.259 (Tabela 27).

Nos dois cenários alternativos onde a estimativa de tamanho de população também seguiu a de demanda aferida, mas os custos dos concorrentes foram estimados com o valor do frasco-ampola, as economias projetadas são ainda maiores. A estimativa chegou a um total de recursos poupados de R\$ 19.649.372 e R\$ 39.181.802, com os valores de *market share* conservador e agressivo, respectivamente (Tabela e Tabela 28).

Os demais cenários alternativos usaram a estimativa epidemiológica para delimitar o tamanho da população (Tabela 29 a Tabela 32). O cenário com a economia mais modesta foi o que considerou valores de APAC e *market shares* moderado e revelou uma economia que poderia chegar a R\$ 148 milhões para o SUS, ao passo que a maior economia projetada ocorreria com o valor dos concorrentes de acordo com o preço do frasco-ampola, e *market share* agressivo, chegando a mais de R\$ 716 milhões de recursos poupados no SUS.

Tabela 26. Impacto orçamentário do caso base (estimativa populacional por demanda aferida, custos de acordo com valor de APAC), cenário de market share conservador.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 63.903.490	R\$ 34.199.634	R\$ 25.818.812	R\$ 25.737.139	R\$ 25.865.429	R\$ 175.524.504
Aflibercepte	R\$ 77.686.406	R\$ 43.764.838	R\$ 39.748.965	R\$ 39.750.816	R\$ 30.482.720	R\$ 231.433.745
Total	R\$ 141.589.896	R\$ 77.964.472	R\$ 65.567.777	R\$ 65.487.956	R\$ 56.348.149	R\$ 406.958.250
Cenário pós: conservador						
DEXi	R\$ 4.901.263	R\$ 2.290.710	R\$ 1.892.534	R\$ 1.744.069	R\$ 1.786.266	R\$ 12.614.841
Ranibizumabe	R\$ 60.708.316	R\$ 32.477.210	R\$ 24.497.442	R\$ 24.398.397	R\$ 24.496.145	R\$ 166.577.509
Aflibercepte	R\$ 73.802.085	R\$ 41.561.471	R\$ 37.724.098	R\$ 37.697.756	R\$ 28.860.250	R\$ 219.645.660
Total	R\$ 139.411.663	R\$ 76.329.391	R\$ 64.114.074	R\$ 63.840.222	R\$ 55.142.661	R\$ 398.838.011
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 2.178.232	-R\$ 1.635.081	-R\$ 1.453.703	-R\$ 1.647.733	-R\$ 1.205.489	-R\$ 8.120.238

Tabela 27. Impacto orçamentário do caso base (estimativa populacional por demanda aferida, custos de acordo com valor de APAC), cenário de market share agressivo.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 63.903.490	R\$ 34.199.634	R\$ 25.818.812	R\$ 25.737.139	R\$ 25.865.429	R\$ 175.524.504
Aflibercepte	R\$ 77.686.406	R\$ 43.764.838	R\$ 39.748.965	R\$ 39.750.816	R\$ 30.482.720	R\$ 231.433.745
Total	R\$ 141.589.896	R\$ 77.964.472	R\$ 65.567.777	R\$ 65.487.956	R\$ 56.348.149	R\$ 406.958.250
Cenário pós: conservador						
DEXi	R\$ 9.802.525	R\$ 4.575.058	R\$ 3.769.965	R\$ 3.462.652	R\$ 3.535.644	R\$ 25.145.844
Ranibizumabe	R\$ 57.513.141	R\$ 30.758.934	R\$ 23.186.215	R\$ 23.076.949	R\$ 23.152.199	R\$ 157.687.438
Aflibercepte	R\$ 69.917.765	R\$ 39.363.145	R\$ 35.711.704	R\$ 35.666.536	R\$ 27.270.558	R\$ 207.929.708
Total	R\$ 137.233.431	R\$ 74.697.137	R\$ 62.667.884	R\$ 62.206.138	R\$ 53.958.400	R\$ 390.762.990
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 4.356.465	-R\$ 3.267.335	-R\$ 2.899.893	-R\$ 3.281.818	-R\$ 2.389.749	-R\$ 16.195.259



Tabela 30. Impacto orçamentário no cenário alternativo 1: estimativa populacional por demanda aferida, custos de acordo com valor de frasco-ampola, cenário de market share conservador.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 99.233.848	R\$ 53.048.989	R\$ 40.005.130	R\$ 39.999.650	R\$ 40.199.127	R\$ 272.486.744
Aflibercepte	R\$ 121.115.084	R\$ 68.173.731	R\$ 61.890.046	R\$ 62.015.692	R\$ 47.556.074	R\$ 360.750.627
Total	R\$ 220.348.932	R\$ 121.222.720	R\$ 101.895.176	R\$ 102.015.342	R\$ 87.755.201	R\$ 633.237.371
Cenário pós: agressivo						
DEXi	R\$ 4.901.263	R\$ 2.290.710	R\$ 1.892.534	R\$ 1.744.069	R\$ 1.786.266	R\$ 12.614.841
Ranibizumabe	R\$ 94.272.156	R\$ 50.377.218	R\$ 37.957.632	R\$ 37.919.135	R\$ 38.071.191	R\$ 258.597.331
Aflibercepte	R\$ 115.059.330	R\$ 64.741.464	R\$ 58.737.218	R\$ 58.812.798	R\$ 45.025.016	R\$ 342.375.826
Total	R\$ 214.232.748	R\$ 117.409.392	R\$ 98.587.384	R\$ 98.476.002	R\$ 84.882.473	R\$ 613.587.998
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 6.116.184	-R\$ 3.813.328	-R\$ 3.307.792	-R\$ 3.539.340	-R\$ 2.872.728	-R\$ 19.649.372



Tabela 28. Impacto orçamentário no cenário alternativo 2: estimativa populacional por demanda aferida, custos de acordo com valor de frasco-ampola, cenário de market share agressivo.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 99.233.848	R\$ 53.048.989	R\$ 40.005.130	R\$ 39.999.650	R\$ 40.199.127	R\$ 272.486.744
Aflibercepte	R\$ 121.115.084	R\$ 68.173.731	R\$ 61.890.046	R\$ 62.015.692	R\$ 47.556.074	R\$ 360.750.627
Total	R\$ 220.348.932	R\$ 121.222.720	R\$ 101.895.176	R\$ 102.015.342	R\$ 87.755.201	R\$ 633.237.371
Cenário pós: agressivo						
DEXi	R\$ 9.802.525	R\$ 4.575.058	R\$ 3.769.965	R\$ 3.462.652	R\$ 3.535.644	R\$ 25.145.844
Ranibizumabe	R\$ 89.310.463	R\$ 47.711.889	R\$ 35.925.881	R\$ 35.865.463	R\$ 35.982.581	R\$ 244.796.277
Aflibercepte	R\$ 109.003.575	R\$ 61.317.056	R\$ 55.603.832	R\$ 55.643.941	R\$ 42.545.043	R\$ 324.113.448
Total	R\$ 208.116.564	R\$ 113.604.003	R\$ 95.299.678	R\$ 94.972.057	R\$ 82.063.268	R\$ 594.055.569
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 12.232.368	-R\$ 7.618.717	-R\$ 6.595.498	-R\$ 7.043.285	-R\$ 5.691.933	-R\$ 39.181.802

Tabela 29. Impacto orçamentário no cenário alternativo 3: estimativa populacional epidemiológica, custos de acordo com valor de APAC, cenário de market share conservador.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 1.150.860.412	R\$ 619.872.374	R\$ 470.600.297	R\$ 470.371.766	R\$ 473.992.999	R\$ 3.185.697.848
Aflibercepte	R\$ 1.399.081.783	R\$ 792.989.429	R\$ 722.821.120	R\$ 724.867.111	R\$ 560.008.815	R\$ 4.199.768.258
Total	R\$ 2.549.942.195	R\$ 1.412.861.803	R\$ 1.193.421.417	R\$ 1.195.238.877	R\$ 1.034.001.814	R\$ 7.385.466.106
Cenário pós: agressivo						
DEXi	R\$ 88.268.559	R\$ 41.740.052	R\$ 34.900.487	R\$ 32.598.171	R\$ 33.776.723	R\$ 231.283.992
Ranibizumabe	R\$ 1.093.317.392	R\$ 588.535.910	R\$ 446.247.846	R\$ 445.450.741	R\$ 448.220.867	R\$ 3.021.772.756
Aflibercepte	R\$ 1.329.127.693	R\$ 752.923.167	R\$ 685.668.499	R\$ 686.852.090	R\$ 529.328.306	R\$ 3.983.899.755
Total	R\$ 2.510.713.644	R\$ 1.383.199.130	R\$ 1.166.816.831	R\$ 1.164.901.002	R\$ 1.011.325.896	R\$ 7.236.956.503
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 39.228.551	-R\$ 29.662.673	-R\$ 26.604.586	-R\$ 30.337.875	-R\$ 22.675.918	-R\$ 148.509.603

Tabela 30. Impacto orçamentário no cenário alternativo 4: estimativa populacional epidemiológica, custos de acordo com valor de APAC, cenário de market share agressivo.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 1.150.860.412	R\$ 619.872.374	R\$ 470.600.297	R\$ 470.371.766	R\$ 473.992.999	R\$ 3.185.697.848
Aflibercepte	R\$ 1.399.081.783	R\$ 792.989.429	R\$ 722.821.120	R\$ 724.867.111	R\$ 560.008.815	R\$ 4.199.768.258
Total	R\$ 2.549.942.195	R\$ 1.412.861.803	R\$ 1.193.421.417	R\$ 1.195.238.877	R\$ 1.034.001.814	R\$ 7.385.466.106
Cenário pós: agressivo						
DEXi	R\$ 176.537.118	R\$ 83.304.801	R\$ 69.393.015	R\$ 64.507.431	R\$ 66.547.371	R\$ 460.289.737
Ranibizumabe	R\$ 1.035.774.371	R\$ 557.313.729	R\$ 422.169.540	R\$ 420.997.195	R\$ 423.139.563	R\$ 2.859.394.397
Aflibercepte	R\$ 1.259.173.604	R\$ 712.995.835	R\$ 648.853.066	R\$ 649.427.625	R\$ 499.541.153	R\$ 3.769.991.282
Total	R\$ 2.471.485.093	R\$ 1.353.614.365	R\$ 1.140.415.621	R\$ 1.134.932.251	R\$ 989.228.086	R\$ 7.089.675.416
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 78.457.101	-R\$ 59.247.438	-R\$ 53.005.797	-R\$ 60.306.626	-R\$ 44.773.727	-R\$ 295.790.690

Tabela 31. Impacto orçamentário no cenário alternativo 5: estimativa populacional epidemiológica, custos de acordo com valor de frasco-ampola, cenário de market share conservador.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 1.787.137.246	R\$ 961.525.929	R\$ 729.190.314	R\$ 731.015.779	R\$ 736.646.551	R\$ 4.945.515.819
Aflibercepte	R\$ 2.181.204.113	R\$ 1.235.268.388	R\$ 1.125.459.435	R\$ 1.130.855.474	R\$ 873.652.875	R\$ 6.546.440.286
Total	R\$ 3.968.341.359	R\$ 2.196.794.317	R\$ 1.854.649.749	R\$ 1.861.871.253	R\$ 1.610.299.426	R\$ 11.491.956.104
Cenário pós: agressivo						
DEXi	R\$ 88.268.559	R\$ 41.740.052	R\$ 34.900.487	R\$ 32.598.171	R\$ 33.776.723	R\$ 231.283.992
Ranibizumabe	R\$ 1.697.780.383	R\$ 912.917.239	R\$ 691.453.976	R\$ 692.288.246	R\$ 696.597.476	R\$ 4.691.037.320
Aflibercepte	R\$ 2.072.143.908	R\$ 1.172.855.182	R\$ 1.067.609.711	R\$ 1.071.551.624	R\$ 825.793.320	R\$ 6.209.953.744
Total	R\$ 3.858.192.850	R\$ 2.127.512.473	R\$ 1.793.964.174	R\$ 1.796.438.041	R\$ 1.556.167.519	R\$ 11.132.275.056
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 110.148.509	-R\$ 69.281.844	-R\$ 60.685.575	-R\$ 65.433.212	-R\$ 54.131.907	-R\$ 359.681.048

Tabela 32. Impacto orçamentário no cenário alternativo 6: estimativa populacional epidemiológica, custos de acordo com valor de frasco-ampola, cenário de market share agressivo.

Cenário/tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário pré-incorporação						
DEXi	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ranibizumabe	R\$ 1.787.137.246	R\$ 961.525.929	R\$ 729.190.314	R\$ 731.015.779	R\$ 736.646.551	R\$ 4.945.515.819
Aflibercepte	R\$ 2.181.204.113	R\$ 1.235.268.388	R\$ 1.125.459.435	R\$ 1.130.855.474	R\$ 873.652.875	R\$ 6.546.440.286
Total	R\$ 3.968.341.359	R\$ 2.196.794.317	R\$ 1.854.649.749	R\$ 1.861.871.253	R\$ 1.610.299.426	R\$ 11.491.956.104
Cenário pós: agressivo						
DEXi	R\$ 176.537.118	R\$ 83.304.801	R\$ 69.393.015	R\$ 64.507.431	R\$ 66.547.371	R\$ 460.289.737
Ranibizumabe	R\$ 1.608.423.521	R\$ 864.486.013	R\$ 654.143.245	R\$ 654.286.294	R\$ 657.620.650	R\$ 4.438.959.724
Aflibercepte	R\$ 1.963.083.702	R\$ 1.110.658.571	R\$ 1.010.285.571	R\$ 1.013.168.133	R\$ 779.326.069	R\$ 5.876.522.046
Total	R\$ 3.748.044.341	R\$ 2.058.449.385	R\$ 1.733.821.832	R\$ 1.731.961.858	R\$ 1.503.494.090	R\$ 10.775.771.507
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 220.297.018	-R\$ 138.344.932	-R\$ 120.827.918	-R\$ 129.909.394	-R\$ 106.805.336	-R\$ 716.184.597

7. Considerações das análises econômicas

A análise de custo-minimização realizada foi abrangente, tendo incluído, além dos custos de medicação, também os custos de administração e os principais custos relativos a potenciais eventos adversos. Como análise de sensibilidade foram realizados 4 cenários, onde as variações foram no horizonte temporal (1 ou 3 anos), e custo de aquisição dos comparadores (os anti-VEGF), com cenários usando valor de APAC ou custo do frasco-ampola conforme proposto pelos fabricantes no momento da incorporação destes produtos. Em todos os cenários analisados, o custo de tratamento por paciente com Ozurdex foi menor, variando entre R\$ 1.533,21 (cenário de 1 ano, com custo APAC, comparado ao ranibizumabe) até R\$ 15.651,77 (cenário de 3 anos, custo do frasco-ampola, comparado ao aflibercepte) por paciente, o que demonstra o potencial que a incorporação do OZURDEX tem em suportar a otimização de recursos no SUS. Digno de nota, boa parte dos parâmetros aqui utilizados já foram validados pela CONITEC, uma vez que muitos deles são oriundos dos relatórios técnicos da mesma, em relação aos pedidos de incorporação de ranibizumabe e aflibercepte.

Na análise de impacto orçamentário, além do caso base foram projetados mais sete cenários para a análise de sensibilidade. Em todos eles, foram considerados custos das terapias, custos de aplicação, e eventos adversos. Foram realizadas combinações de diferentes valores para os comparadores (APAC e custo do frasco-ampola, semelhante ao que foi realizado na análise de custo-minimização), estimativas populacionais (epidemiológica ou demanda aferida) e dois possíveis comportamentos de *market shares*.

A economia projetada foi de pelo menos R\$ 8 milhões, considerando o cenário mais conservador, com demanda aferida e valor de APAC. Nos demais cenários de demanda aferida, a qual conta com o entendimento da CONITEC como mais realista (vide relatórios de incorporação de ranibizumabe e aflibercepte), as economias chegaram a R\$ 16 e R\$ 39 milhões, montantes significantes que podem contribuir para a otimização dos recursos no manejo dos pacientes com RD. Também foram propostos cenários com a abordagem epidemiológica, onde a estimativa de usuários dessas

terapias é consideravelmente maior – e que, por consequência, projeta economias ainda mais vultosas após a incorporação de Ozurdex®, entre R\$ 148 e R\$ 716 milhões.

Portanto, foi demonstrado que, em qualquer combinação de parâmetros e premissas, há economia de recursos para o sistema, sendo que a economia aumenta quanto maior for o número de pacientes tratados com Ozurdex, o que corrobora com a incorporação de tecnologias poupadoras de recursos para o sistema de saúde.

8. Incorporação de Ozurdex® em outros países

8.1. *National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)*

A orientação do NICE atualizada (2022) recomenda o implante intravítreo de dexametasona para o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular diabético como alternativa ao tratamento com anti-VEGF, nos casos de resposta insuficiente ou para os casos em que o tratamento com não corticoide é inadequado, independentemente de terem uma lente fática ou pseudofática, conforme informação disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/TA824>.

Em julho de 2015 o NICE recomendou o implante biodegradável de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético nas seguintes situações (TA349): 1) em olho com uma lente intraocular (pseudofático); 2) o paciente não responde ao tratamento com não corticoide ou se o tratamento foi insuficiente (resposta sub-ótima). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta349/chapter/1-Guidance>

Em 14 de setembro de 2022 foi publicada uma atualização parcial da diretriz acima que considera especificamente os pacientes que possuem a lente ocular natural (pacientes fáticos) com edema macular diabético que não responderam suficientemente bem ao tratamento não corticoide, ou que não puderam ter o tratamento não corticoide.

No Reino Unido o padrão de tratamento para pessoas com EMD que ainda tem a lente ocular natural era o tratamento com anti-VEGF (ranibizumabe ou aflibercepte), ou monoterapia a laser. Se os pacientes apresentavam uma resposta insuficiente aos

não corticoides, os tratamentos eram mantidos. Para os pacientes fáticos com EMD não elegíveis aos tratamentos com não corticoide, a única opção disponível no sistema de saúde era *watch and wait*, ou seja, acompanhar e aguardar a evolução do quadro. Uma custo-efetividade do implante intravítreo de dexametasona comparado à terapia antiangiogênica seria a análise normalmente solicitada e considerada aceitável pelo NICE, para sua disponibilização no sistema de saúde. Porém o comitê considerou as questões relativas ao direito de igualdade de tratamento, as necessidades não atendidas, o tamanho da população desassistida e concordou que o risco para o NHS era baixo recomendando o implante intravítreo de dexametasona também para os pacientes fáticos inelegíveis ao tratamento não corticoide, mesmo na ausência de uma evidência de custo-efetividade. Informação disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/TA824>.

8.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)

Em 2018, o CADTH recomendou o não reembolso do implante de dexametasona em pacientes adultos com edema macular diabético pseudofácicos, conforme informação disponível em https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0535_Ozurdex_Oct-26-18.pdf

8.3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)

Na Austrália, o Ozurdex® foi incorporado para pacientes pseudofácicos, com contraindicação ou falha ao tratamento com anti-VEGFs, conforme informação disponível em <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/dexamethasone-psd-march-2016.pdf>

8.4. *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*

A agência recomendou o implante de dexametasona ao sistema de saúde escocês para o tratamento de pacientes adultos com deficiência visual devido a edema macular diabético que são pseudofácicos ou que são considerados não responsivos ou não elegíveis a terapia não corticoide, conforme informação disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dexamethasone-ozurdex-fullsubmission-104615/>

9. Considerações finais

O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Retinopatia Diabética, publicado em dezembro de 2021 (portaria Nº 236 – DOU de 16/12/21 – Seção 1 – p.231), recomenda o uso de anti-VEGF intravítreo, associado ou não à fotocoagulação a laser, para o tratamento de EMD (14). Porém, há uma necessidade não atendida com a ausência da opção de corticoterapia para o tratamento de EMD. Pacientes diabéticos acometidos pelo EMD compreendem uma população heterogênea, com diferentes comorbidades e situações socioeconômicas distintas que devem ser levadas em consideração na escolha do melhor tratamento. Assim, um arsenal terapêutico limitado, sem a opção do implante de dexametasona intravítreo, deixa de assistir pacientes que atualmente se encontram em tratamento sub-ótimo, ou sem opções terapêuticas. Além disso, o regime de aplicações de anti-VEGF é um fardo para pacientes, em função da necessidade de injeções intraoculares frequentes e deslocamento aos serviços de saúde.

O paciente passará por injeções mensais por até 48 meses. Associado à comodidade aos pacientes, podemos ressaltar a melhoria na capacidade de atendimento do sistema de saúde. A adesão ao tratamento com anti-VEGF pode ser comprometida, tanto por perdas de consultas, exames e aplicações pelo paciente, como por indisponibilidade dos serviços de saúde.

Relacionado os fatos descritos acima, a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SRBV) se manifestou favorável à incorporação da dexametasona na consulta pública do



PCDT de retinopatia diabética, destacando a importância da corticoterapia como opção aos tratamentos já incorporados.

As evidências científicas apresentadas demonstraram equivalência clínica entre as tecnologias avaliadas e não inferioridade estatística, em 12 meses, com substancial redução do número de aplicações com o tratamento do EMD com o implante intravítreo de dexametasona. Portanto, a incorporação do implante de dexametasona 0,7mg de liberação controlada, como opção terapêutica aos anti-VEGFs para o tratamento do EMD está alinhado com a população dos principais estudos clínicos disponíveis para a pergunta de pesquisa realizada.

Em uma análise de custo-minimização abrangente, todos os cenários analisados demonstraram economia de recursos, variando entre R\$ 1.533,21 (em 1 ano, com custo APAC, comparado a ranibizumabe) até R\$ 15.651,77 (em 3 anos, custo do frasco-ampola, comparado a aflibercepte) por paciente.

Na análise de impacto orçamentário, foram projetados diferentes cenários considerando custo das terapias, custos de aplicação, eventos adversos, diferentes valores de aquisição dos comparadores, populações e comportamentos de difusão de mercado. A economia projetada nos cenários conservadores foi de R\$ 8 a R\$ 16 milhões. Nos demais cenários as economias alcançaram de R\$ 38 a R\$ 716 milhões, a depender da população considerada. De qualquer forma, demonstrou-se que, em qualquer combinação de parâmetros e premissas, há economia de recursos para o sistema de saúde, que aumenta conforme for maior o número de pacientes tratados com OZURDEX, corroborando com a incorporação de tecnologias poupadoras de recursos para o sistema de saúde.

A incorporação do implante intravítreo de dexametasona como opção terapêutica aos anti-VEGFs no tratamento de EMD, proporciona melhoria na capacidade de atendimento do sistema de saúde; endereça a necessidade de inclusão da corticoterapia ao PCDT de retinopatia diabética; atende ao posicionamento da sociedade médica (SBRV) e também proporciona uma economia substancial de recursos para o SUS.

Referências

1. Inzucchi SE. Diagnosis of diabetes. The New England journal of medicine. 2013;368(2):193.
2. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis G-A, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. European cardiology review. 2019;14(1):50.
3. Committee ADAPP, Committee: ADAPP. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(Supplement_1):S244-S53.
4. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S208-S31.
5. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. Bmj. 2006;333(7566):475-80.
6. Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, de Abreu LC. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. 2011;36(3).
7. Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. Clinical diabetes and endocrinology. 2017;3(1):1-7.
8. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. Ophthalmology. 2020;127(1):P66-P145.
9. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. Journal of diabetes research. 2016;2016.
10. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-82.
11. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045:

Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes research and clinical practice. 2019;157:107843.

12. International Diabetes Federation IDF. IDF Atlas 10th Edition. 2021.
13. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. Ophthalmic Epidemiol. 2007;14(4):179-83.
14. Saúde. BMd. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética. 2022.
15. Ottaiano JA, Ávila MP, Umbelino CC, Taleb AC. As condições de saúde ocular no Brasil. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia. 2019.
16. Voss J, Haslam D. Updated Vision Atlas shows 1.1 billion people have vision loss.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Archives of ophthalmology. 1984;102(4):520-6.
18. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. Am Diabetes Assoc; 2010. p. 2484-5.
19. Vujosevic S, Micera A, Bini S, Berton M, Esposito G, Midena E. Proteome analysis of retinal glia cells-related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients. Acta Ophthalmologica. 2016;94(1):56-64.
20. Network DRCR. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. New England Journal of Medicine. 2015;372(13):1193-203.
21. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. Investigative ophthalmology & visual science. 2012;53(13):8154-61.
22. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4):185-222.

23. Boyer DS, Yoon YH, Belfort Jr R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
24. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(4):1440-4.
25. Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008;31(8):1541-6.
26. Giovannini A, Parravano M, Ricci F, Bandello F. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: expert recommendations using a Delphi-based approach. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;29(1):82-91.
27. Shah AR, Xi M, Abbey AM, Yonekawa Y, Faia LJ, Hassan TS, et al. Short-term efficacy of intravitreal dexamethasone implant in vitrectomized eyes with recalcitrant diabetic macular edema and prior anti-VEGF therapy. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2016;11(2):183.
28. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31(5):915-23.
29. Bikbov M, Zainullin R, Kudoyarova K, Kalanov M. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant as a starting monotherapy and when switching from an anti-VEGF drug in diabetic macular edema. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(6):5-11.
30. (ASRS). ASoRS. Preferences and Trends (PAT) Survey 2019 <https://www.asrs.org/content/documents/2019-global-trends-survey-for-website.pdf>2022 [
31. Saúde. GSEd. Portaria 04/2019/2019. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento medicamentoso do edema macular secundário à retinopatia diabética no Estado de Goiás. 2019.

32. Health WCoSDo, Organization WH. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health: Commission on Social Determinants of Health final report: World Health Organization; 2008.
33. Walker RJ, Williams JS, Egede LE. Influence of race, ethnicity and social determinants of health on diabetes outcomes. *The American journal of the medical sciences*. 2016;351(4):366-73.
34. Patel MR, Piette JD, Resnicow K, Kowalski-Dobson T, Heisler M. Social determinants of health, cost-related non-adherence, and cost-reducing behaviors among adults with diabetes: findings from the National Health Interview Survey. *Medical care*. 2016;54(8):796.
35. Steve SL, Tung EL, Schlichtman JJ, Peek ME. Social disorder in adults with type 2 diabetes: building on race, place, and poverty. *Current diabetes reports*. 2016;16(8):1-9.
36. Borschuk AP, Everhart RS. Health disparities among youth with type 1 diabetes: A systematic review of the current literature. *Families, Systems, & Health*. 2015;33(3):297.
37. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2018;136(3):257-69.
38. Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL, et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(3):278-85.
39. Protocolo Retinopatia Diabética no SUS voltado para idosos 2022 [Available from: <https://edemocracia.camara.leg.br/audiencias/sala/2856/> .
40. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World journal of diabetes*. 2011;2(6):98.

41. Fajnkuchen F, Delyfer M-N, Conrath J, Baillif S, Mrejen S, Srour M, et al. Expectations and fears of patients with diabetes and macular edema treated by intravitreal injections. *Acta Diabetologica*. 2020;57(9):1081-91.
42. Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes care*. 2007;30(10):2478-83.
43. Ltda. APF. Ozurdex (dexametasona) [Bula]. São Paulo 2018. p. 15.
44. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1321-35.
45. Mathis T, Lereuil T, Abukashabah A, Voirin N, Sudhalkar A, Bilgic A, et al. Long-term follow-up of diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: a real-life study. *Acta diabetologica*. 2020;57(12):1413-21.
46. Pinto M, Mathis T, Massin P, Akesbi J, Lereuil T, Voirin N, et al. Visual Acuity Gain Profiles and Anatomical Prognosis Factors in Patients with Drug-Naive Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant: The NAVEDEX Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):194.
47. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2016;10:939.
48. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li XY, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(3):463-73.
49. Ozsaygili C, Duru N. Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant and Aflibercept in Patients with Treatment-Naive Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment. *Retina*. 2020;40(6):1044-52.
50. Mishra SK, Sinha S, Chauhan R, Kumar A. Intravitreal Dexamethasone Implant Versus Intravitreal Ranibizumab Injection for Treatment of Non-Proliferative Diabetic

Macular Edema: A Prospective, Randomized and Blinded trial. Current drug delivery. 2020.

51. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.

52. Shah AR, Del Priore LV. Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *British journal of ophthalmology*. 2009;93(8):1027-32.

53. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, Monferrer-Adsuara C, Hernández-Bel L, Montero-Hernández J. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. *BMC ophthalmology*. 2019;19(1):15.

54. Mangione C. NEI VFQ-25 scoring algorithm. Rockville, MD: National Eye Institute. 2000.

55. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(11):1460-9.

56. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

57. Group CR. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [published online April 28. 2011]. *N Engl J Med*.

58. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.

59. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.

60. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;314(20):2137-46.
61. Saúde. BMd. Aflibercepte para Edema Macular Diabético 2019 [Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacular_Diabetico.pdf].
62. Saúde. BMd. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD) 2020 [Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Ranibizumabe_EMD_549.pdf].
63. Mitchell P, Massin P, Bressler S, Coon CD, Petrillo J, Ferreira A, et al. Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(11):1967-75.
64. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
65. Wykoff CC, Marcus DM, Midena E, Korobelnik JF, Saroj N, Gibson A, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Eyes With Substantial Vision Loss After Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Subanalysis of the VISTA and VIVID Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(2):107-14.
66. Secretaria de Saúde GdEdSP. Consultar ATAS; Ata nº M181/2021; Nº 05; 2022. In: Sistema de Controle de Atas CGdA, editor. 2022. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/gestao/coordenadoria_de_bens_e_servicos__cobes/atas_de_registro_de_preco/index.php?p=9260.
67. da população do Brasil P. das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060. Rio de Janeiro: IBGE. 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.



68. Brasil M. Vigitel Brazil 2016: Surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: Estimates of sociodemographic frequency and distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian sta. Minist. Health Braz. 2017:61031-9.

69. Escario PH, Arantes TE, Figueiroa Filho NC, Urtiga Rde D, Florencio TL, Arcoverde AL. [Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil]. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(2):172-5.

Anexo 1.

Alteração média verificada com o questionário VFQ-25, a partir do baseline (população ITT e subgrupos)

Population				P-Value ^a		
	Scale	DEX 700	DEX 350	Sham	DEX 700 vs Sham	DEX 350 vs Sham
All Patients (ITT)		(N = 351)	(N = 347)	(N = 350)		
Overall Composite Score		1.9	2.1	2.2	0.64	0.62
General Vision		4.5	5.1	5	0.92	0.76
Difficulty with Near Vision Activities		5.8	4	4.3	0.25	0.81
Difficulty with Distance Vision Activities		2.9	1.4	2.7	0.70	0.21
Mental Health Symptoms due to Vision		4.6	4.8	4.8	0.89	0.99
Prior Laser Patients		(N = 231)	(N = 224)	(N = 243)		
Overall Composite Score		1.8	1.6	2.9	0.38	0.16
General Vision		4.6	4.7	5.4	0.91	0.34
Difficulty with Near Vision Activities		5.5	3.2	4.9	0.60	0.29
Difficulty with Distance Vision Activities		2.9	0.6	3.8	0.54	0.04*
Mental Health Symptoms due to Vision		5.3	4.9	5.7	0.72	0.72
Pseudophakic Patients		(N = 86)	(N = 88)	(N = 101)		
Overall Composite Score		3.3	4.8	2.5	0.78	0.50
General Vision		7.0	5.9	4.6	0.25	0.48
Difficulty with Near Vision Activities		7.2	8.9	5.7	0.41	0.31
Difficulty with Distance Vision Activities		3.8	4.3	3.5	0.87	0.89
Mental Health Symptoms due to Vision		7.5	9.6	5.1	0.47	0.37
Patients Treated in the BSE		(N = 77)	(N = 76)	(N = 83)		
Overall Composite Score		2.8	3.9	3.3	0.82	0.81
General Vision		4.7	6.9	4.5	0.81	0.57
Difficulty with Near Vision Activities		6.8	7.1	5.9	0.58	0.68
Difficulty with Distance Vision Activities		2.5	3.5	4.1	0.48	0.48
Mental Health Symptoms due to Vision		6.1	8.5	6.3	0.99	0.94

ITT = intent-to-treat; BSE = better-seeing eye; vs = versus

^a P-values based on analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and study as factors and baseline value as a covariate

*indicates statistically significant ($p \leq 0.05$) difference between DEX 700 or DEX 350 versus Sham





OZURDEX[®]

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Implante Biodegradável para Uso Oftálmico

Cada implante contém 0,7 mg de dexametasona

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



APRESENTAÇÕES

Implante biodegradável para uso oftálmico (intravítreo).

Embalagem contendo um aplicador de uso único contendo um implante em forma de bastão de 0,7 mg de dexametasona.

VIA OFTÁLMICA INTRAVÍTREA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada implante contém: 0,7 mg de dexametasona.

Sistema de liberação: matriz de polímero biodegradável [Novadur™; poli (D,L lactídeo-co-glicolídeo) PLGA].

Aplicador de uso único, estéril, sem conservantes, carregado com um implante para ser injetado por via intravítrea.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) é indicado para:

- Tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC).
- Tratamento de processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como a uveíte de origem não infecciosa.
- Tratamento de edema macular diabético.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) foi avaliada em estudos multicêntricos, duplo-mascarados, randomizados, de controle simulado e grupos paralelos. Para tratamento do edema macular após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC), foram avaliados 853 pacientes que receberam tratamento com OZURDEX®



(implante biodegradável de dexametasona) ou o controle; 225 pacientes receberam as mesmas preparações para tratamento de uveítes não infecciosas afetando o segmento posterior do olho e 1.048 pacientes receberam até sete tratamentos durante um período de estudo de três anos para tratamento do edema macular diabético.

Resultados no tratamento do edema macular após ORVR OU OVRC:

Após uma única injeção foi demonstrado que OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) foi eficaz no tratamento do edema macular com base no tempo para atingir melhora de ≥ 15 letras na acuidade visual corrigida para melhor e na porcentagem de pacientes com melhora da acuidade visual corrigida para melhor de ≥ 15 letras.^{1,2}

Em cada estudo de fase III e na análise conjunta dos resultados, o tempo para atingir melhora de ≥ 15 letras (3 linhas) nas curvas de índice de resposta cumulativa da acuidade visual corrigida para melhor foi significativamente diferente com OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) comparado com os controles ($p \leq 0,009$), sendo que os pacientes tratados com OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) atingiram melhora de 3 linhas mais precocemente do que os pacientes do grupo controle. Os índices de resposta cumulativa dos pacientes que atingiram melhora de 3 linhas foram consistentemente maiores com OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) a partir do dia 30, posteriormente separados no dia 60, e a diferença do tratamento foi mantida até o final do dia 180 após o tratamento inicial.^{1,2}

No dia 90, a porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 15 letras em relação à avaliação basal na acuidade visual corrigida para melhor no olho estudado foi de 21,2% com OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) vs. 13,8% para o controle ($p=0,039$) no Estudo 1¹; 22,4% com OZURDEX[®] vs. 12,4% para o controle ($p=0,009$) no Estudo 2²; e 21,8% com OZURDEX[®] vs. 13,1% para o controle ($p<0,001$) na análise conjunta dos resultados dos dois estudos. A porcentagem de pacientes com ≥ 15 letras de melhora foi relativamente estável com OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) no decorrer do tempo, diminuindo em apenas 0,3% a partir do dia 90 até o dia 180.^{1,2}

Resultados no tratamento de uveítes intermediárias ou posteriores:

Foi demonstrado que OZURDEX[®] (implante biodegradável de dexametasona) apresentou efeito rápido, acentuado mantido e definitivo, no tratamento de pacientes com uveítes não infecciosas intermediárias ou posteriores. O tratamento com o produto foi clinicamente e estatisticamente superior ao tratamento simulado já na terceira semana e esse efeito continuou até a semana 26 em diversos parâmetros de avaliação final de eficácia. A proporção de pacientes com escore de opacidade vítrea de 0 no olho estudado na semana 8 (variável principal de eficácia), foi 4 vezes maior com a dose de 700 mcg (46,8%) em comparação com o controle (11,8%), $p<0,001$. De modo geral, as curvas dos índices de reposta cumulativa foram significativamente diferentes para o grupo tratado com a dose de 700 mcg em



comparação com o grupo que recebeu tratamento simulado ($p < 0,001$) sendo que os pacientes tratados com dexametasona apresentaram início mais precoce e maior resposta ao tratamento. A proporção de pacientes com melhora de pelo menos uma unidade no escore de opacidade vítrea em relação à avaliação basal no olho estudado na semana 8 (variável secundária de eficácia) foi de aproximadamente 95% com dexametasona 700 mcg, ou seja, duas vezes maior do que no grupo controle (44,7%), $p < 0,001$. A proporção de pacientes com melhora de pelo menos duas unidades no escore de opacidade vítrea em relação à avaliação basal no olho estudado na semana 8 (variável secundária de eficácia) foi de aproximadamente 44,2% com dexametasona 700 mcg, ou seja, quatro vezes maior do que no grupo controle (11,8%), $p < 0,001$. O escore médio da opacidade vítrea no olho estudado na semana 8 foi de aproximadamente uma unidade a menos com a dexametasona 700 mcg (0,47) comparada com o tratamento simulado (1,44), $p < 0,001$. A alteração média no escore de opacidade vítrea em relação à avaliação basal foi mais de uma unidade maior com dexametasona 700 mcg (-1,60) em comparação com o controle (-0,57), $p < 0,001$.³

Resultados no tratamento de edema macular diabético:

A eficácia de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) para o tratamento de edema macular diabético foi avaliada em dois estudos multicêntricos, cegos, randomizados e de placebo-controlado em pacientes que receberam até sete tratamentos durante um período de estudo de três anos.^{4,5}

Os pacientes foram elegíveis para retratamento com base em uma espessura do subcampo central da retina > 175 microns, medida por tomografia de coerência óptica (OCT) ou na interpretação de um médico para qualquer evidência de edema retiniano residual consistindo em cistos intrarretinais ou quaisquer regiões de aumento na espessura da retina dentro ou fora do subcampo central.^{4,5}

Na análise dos estudos individualmente, a proporção de pacientes com 15 ou mais pontos de melhora na MAVC desde a linha basal foi significativamente mais alta com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) (22,1 % e 22,3 %) em comparação ao placebo (13,3 % e 10,8 %) na visita final do ano 3 ($p = 0,038$ e $0,003$), respectivamente. Na análise conjunta dos resultados dos dois estudos, a proporção de pacientes com 15 ou mais pontos de melhora desde a linha basal foi significativamente mais alta com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) (22,2 %) em comparação ao placebo (12,0%) na visita final do terceiro ano ($p < 0,001$).^{4,5}

Na análise conjunta dos resultados dos estudos fase 3, no decorrer de um período de estudo de três anos, foi administrado um total de 1.080 retratamentos com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona). Aproximadamente 80 % dos retratamentos foram administrados entre cinco e sete meses após o tratamento anterior: 37,8 % ocorreram entre cinco e seis meses, 42,0 % ocorreram entre seis e sete meses e 19,9 % ocorreram após sete meses.^{4,5}

¹ Allergan, Inc. CSR 206207-009 (6-month report – dated 17Nov08; 12-month report – dated 23Nov09): A Six-Month, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial (with Six-Month Open-Label



Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion or Branch Retinal Vein Occlusion.

² Allergan, Inc. CSR 206207-008 (6-month report – dated 20Nov08; 12-month report – dated 23Nov09): A Six-Month, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial (with Six-Month Open-Label Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion or Branch Retinal Vein Occlusion.

³ Allergan, Inc. CSR 206207-014 (dated 22Sep09): An 8-Week, Multicenter, Masked, Randomized Trial (with an 18-Week Masked Extension) to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System Compared with Sham DEX PS DDS Applicator System in the Treatment of Non-Infectious Ocular Inflammation of the Posterior Segment in Patients with Intermediate or Posterior Uveitis.

⁴ Allergan, Inc. CSR 206207-010 (dated 20May13): A 3-Year, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Diabetic Macular Edema.

⁵ Allergan, Inc. CSR 206207-011 (dated 20May13): A 3-Year, Phase 3, Multicenter, Masked, Randomized, Sham-Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg and 350 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS) Applicator System in the Treatment of Patients with Diabetic Macular Edema.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

OZURDEX[®] é um sistema aplicador de implante de dexametasona em uma matriz biodegradável. O implante apresenta aproximadamente 0,45 mm de diâmetro e até 6,5 mm de comprimento. O implante em forma de bastonete é embutido em uma agulha durante o processo de fabricação, montado no aplicador e embalado em um envelope e finalmente esterilizado por radiação gama. Assim, OZURDEX[®] é um implante inserido em aplicador plástico de uso único, estéril, que facilita a injeção do implante diretamente no humor vítreo.

A dexametasona é um glicocorticosteroide sintético com ação anti-inflamatória. Esta formulação é apropriada para uso oftálmico intravítreo. Quimicamente, a dexametasona corresponde à pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 9-fluoro-11,17,21-triidroxi-16-metil-, (11 beta, 16 alfa). A dexametasona ocorre como um pó cristalino de coloração creme, de odor discreto, e praticamente insolúvel em água e muito solúvel em álcool.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: a dexametasona é um potente corticosteroide que suprime a inflamação através da inibição de múltiplas citocinas inflamatórias, resultando em redução do edema, da deposição de fibrina, da dilatação capilar e da migração de células inflamatórias. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma citocina que é expressa em concentrações aumentadas no local do edema macular. Ele



é um potente indutor da permeabilidade vascular. Foi demonstrado que os corticosteroides impedem a liberação de prostaglandinas, algumas das quais foram identificadas como sendo mediadoras do edema macular cistoide.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas foram obtidas de um subgrupo de 21 pacientes nos dois estudos clínicos de eficácia de 6 meses, antes da administração e nos dias 7, 30, 60 e 90 após a aplicação de implante intravítreo contendo 0,35 mg ou 0,7 mg de dexametasona. Noventa e cinco por cento dos valores da concentração plasmática de dexametasona para o grupo tratado com 0,35 mg e 86% para o grupo tratado com 0,7 mg estavam abaixo do limite de quantificação (0,05 ng/ml). O valor mais elevado da concentração plasmática de 0,094 ng/ml foi observado em um indivíduo do grupo tratado com 0,7 mg. A concentração plasmática da dexametasona não parece ser relacionada com a idade, peso corporal ou sexo dos pacientes.

Em um estudo experimental sobre vitrectomia de um mês em coelhos, após uma única injeção intravítrea de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) tanto em olhos de coelhos vitrectomizados quanto não vitrectomizados, a farmacocinética ocular da dexametasona entre olhos vitrectomizados e não vitrectomizados foi semelhante.

Em um estudo de seis meses em macacos, após uma única injeção intravítrea de OZURDEX®, a ordem da concentração de dexametasona foi: retina > iris > corpo ciliar > humor vítreo > humor aquoso > plasma. A dexametasona foi liberada no humor vítreo em macacos por até 6 meses.

Em um estudo de metabolismo *in vitro*, após incubação de dexametasona-[¹⁴C] com tecidos humanos de córnea, corpo ciliar-íris, coróide, retina, humor vítreo e esclera durante 18 horas, não foram observados metabólitos. Isto é compatível com os resultados de estudos sobre metabolismo ocular em coelhos e macacos.

A matriz de OZURDEX® sofre lenta degradação em ácido láctico e glicólico através de hidrólise simples e depois se degrada em dióxido de carbono e água.

Toxicologia não clínica

Não foram realizados estudos adequados em animais para determinar o potencial carcinogênico de OZURDEX® ou da dexametasona. Embora não tenham sido realizados estudos adequados para determinar o potencial mutagênico de OZURDEX®, foi demonstrado que a dexametasona não foi mutagênica nos testes *in vitro* com bactérias e células de mamíferos, ou, no teste *in vivo* micronuclear em camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES



- Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas incluindo a maioria das infecções virais da córnea e conjuntiva, como ceratite epitelial ativa por herpes simples (ceratite dendrítica), varicela, infecções por micobactérias e doenças fúngicas.
- Hipersensibilidade à dexametasona ou a outros corticosteroides, ou qualquer dos componentes deste produto.
- Pacientes com glaucoma avançado.
- Pacientes afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino.
- Pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior (ACIOL), lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OZURDEX® é para ser utilizado somente por injeção intravítrea.

Efeitos da injeção intravítrea

Injeções intravítreas foram associadas com endoftalmite, inflamação ocular, aumento da pressão intraocular e deslocamentos de retina. Técnicas de injeção assépticas apropriadas devem ser sempre utilizadas. Além disso, os pacientes devem ser monitorados após a injeção para possibilitar o tratamento precoce, caso ocorra uma infecção ou aumento da pressão intraocular. Os pacientes devem ser orientados a relatar quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer um dos eventos acima mencionados, sem demora.

Risco de migração do implante

Pacientes com rotura de cápsula posterior do cristalino (por exemplo, devido cirurgia de catarata) ou que tenham uma abertura na íris para a cavidade do vítreo (por exemplo, devido a iridectomia) têm risco de migração do implante para a câmara anterior. A migração do implante para a câmara anterior pode levar à ocorrência de edema de córnea. O edema de córnea persistente e severo pode levar à necessidade de transplante de córnea. O acompanhamento regular desses pacientes permite o diagnóstico precoce no caso de migração do dispositivo.

Efeitos potenciais dos corticosteroides

O uso prolongado de corticosteroides foi associado com ocorrência de catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma e pode intensificar a instalação de infecções oculares secundárias por bactérias, fungos ou vírus. Corticosteroides devem ser utilizados com cautela em pacientes com antecedentes de herpes simples ocular e não devem ser utilizados em infecção ocular ativa por herpes simples.

Gestação e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C.



A segurança do uso de OZURDEX® em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não foi estabelecida. Não há estudos adequados sobre o uso da dexametasona em mulheres grávidas.

Efeitos teratogênicos: Os corticosteroides geralmente são teratogênicos em animais de laboratório quando administrados por via sistêmica em doses relativamente baixas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos não é conhecido.

Não se sabe se a administração intraocular de corticosteroides pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite humano. Foram detectados baixos níveis de dexametasona após a administração intraocular de OZURDEX® em animais não gestantes.

OZURDEX® deve ser utilizado durante a gestação apenas se o potencial benefício para a mãe justificar os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de segurança e eficácia entre pacientes idosos e adultos.

Pacientes pediátricos

A eficácia e segurança de OZURDEX® não foram estabelecidas na população pediátrica.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes podem apresentar borramento transitório da visão após receber a injeção intravítrea. Nestes casos, o paciente deve aguardar até a visão se recuperar antes de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OZURDEX® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, deve ser utilizado imediatamente.

OZURDEX® é um implante de dexametasona biodegradável de **uso único**, que deve ser descartado após o uso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo correto do preparo, manuseio e aplicação:



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

Retirar o envelope do cartucho e examinar quanto à presença de danos. Em um campo estéril, abrir o envelope e colocar delicadamente o aplicador sobre uma bandeja estéril. Cuidadosamente retirar a tampa do aplicador. Segurar o aplicador com uma das mãos e puxar o lacre de segurança em linha reta. **Não torcer nem dobrar o lacre.** Com o bisel da agulha voltado para fora da esclera, avançar a agulha cerca de 1 mm dentro da esclera e redirecionar para o centro do olho na cavidade vítrea até que a luva de silicone esteja contra a conjuntiva. Lentamente pressionar o botão de disparo até que seja ouvido um clique. Antes de retirar o aplicador do olho, assegurar-se de que o botão de disparo foi pressionado totalmente e esteja travado nivelado com a superfície do aplicador. A velocidade de injeção da dexametasona é proporcional à velocidade com que o botão é pressionado. Retirar a agulha na mesma direção utilizada para penetrar no humor vítreo.

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

Cada aplicador apenas pode ser utilizado para o tratamento de um olho. Se o olho contralateral requerer tratamento, um novo aplicador deve ser utilizado. Antes de administrar OZURDEX[®] no outro olho, deve-se substituir todo o material cirúrgico [campo estéril, seringa, luvas, compressas e espéculo palpebral].

Doses e duração do tratamento:

OZURDEX[®] se destina exclusivamente a uso oftálmico intravítreo.

A posologia recomendada é de 0.7 mg de dexametasona (1 implante de OZURDEX[®]) por olho, para o tratamento de edema macular (ORVR ou OVRC), para processos inflamatórios da parte posterior do olho e para o tratamento de edema macular diabético.

Estudos clínicos controlados demonstraram que a melhora da acuidade visual devido à ação do medicamento inicia dentro dos 2 primeiros meses após a aplicação e dura aproximadamente 30 a 90 dias após seu início segundo a evolução do paciente. Portanto a re-aplicação é recomendada a critério médico segundo a evolução do paciente – recorrência do edema macular ou do processo inflamatório ou aproximadamente a cada 6 meses.

9. REAÇÕES ADVERSAS



Considerando que os estudos clínicos são realizados sob condições amplamente variadas, os índices de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparados diretamente com os índices de estudos clínicos de uma outra droga, e, podem não refletir os índices observados na prática.

Tratamento do edema de mácula

As informações da Tabela 1 se baseiam nos resultados de estudos clínicos combinados do período mascarado dos 6 meses iniciais de dois estudos multicêntricos, duplo-mascarados, randomizados, com controle simulado, de grupos paralelos, incluindo 844 pacientes que receberam tratamento com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) ou o controle simulado.

Mais de 95% (401) completaram o período inicial de tratamento de 180 dias.

Tabela 1. Reações adversas relatadas pelos pacientes na parte inicial mascarada de dois estudos clínicos.

Termo MeDRA	OZURDEX® N = 421	CONTROLE N = 423
Reações muito comuns (>1/10)		
Pressão ocular aumentada *	106 (25,2%)	5 (1,2%)
Hemorragia conjuntival *	85 (20,2%)	63 (14,9%)
Reações comuns (>1/100 e <1/10)		
Dor ocular *	31 (7,4%)	16 (3,8%)
Hiperemia conjuntival *	28 (6,7%)	20 (4,7%)
Hipertensão ocular *	17 (4,0%)	3 (0,7%)
Catarata *	15 (3,6%)	6 (1,4%)
Descolamento de vítreo *	12 (2,9%)	8 (1,9%)
Aumento do lacrimejamento **	7 (1,7%)	4 (0,9%)
Catarata subcapsular **	7 (1,7%)	3 (0,7%)
Distúrbios visuais **	7 (1,7%)	3 (0,7%)
Reações incomuns (>1/1000 e <1/100)		
Oclusão de veia retiniana **	4 (1,0%)	1 (0,2%)
Opacificação do vítreo **	4 (1,0%)	0 (0,0%)
Reações não oculares		
Cefaleia *	14 (3,3%)	7 (1,7%)

* Reações adversas relatadas por mais de 2% dos pacientes

** Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ e $< 2\%$ dos pacientes

Outros eventos adversos relatados pouco frequentemente e considerados devidos ao procedimento incluíram hemorragia vítrea e edema conjuntival.



Não foram sugeridos para OZURDEX® efeitos sistêmicos ou ausência de resposta à dose. O perfil de eventos adversos para os pacientes portadores de oclusão de ramos de veia retiniana foi semelhante ao dos pacientes com oclusão de veia retiniana central e à população como um todo. A incidência global de eventos adversos foi superior para o subgrupo de pacientes com oclusão de veia retiniana central.

A pressão intraocular aumentada com OZURDEX® atingiu o pico no 60º dia e retornou aos valores basais por volta do 180º dia. As elevações da PIO não requereram tratamento ou foram tratadas com medicamentos redutores da pressão intraocular tópicos. Durante o período inicial do tratamento, 0,7% (3/421) dos pacientes que receberam OZURDEX® requereram laser ou procedimentos cirúrgicos para o tratamento da PIO elevada no olho estudado em comparação com 0,2% (1/423) dos pacientes do grupo controle.

A segurança clínica de OZURDEX® foi avaliada em um estudo observacional multicêntrico de 24 meses no mundo real para o tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana e uveíte não infecciosa da parte posterior dos olhos. As reações adversas mais frequentes observadas neste estudo foram consistentes com as reações adversas mais frequentes dos ensaios clínicos. As estratificações por frequência de injeção revelaram aumentos na incidência de reações adversas entre os pacientes que receberam mais de 2 injeções em comparação com os pacientes que receberam menos de 2 injeções. As reações adversas mais frequentes nos pacientes que receberam mais de 2 injeções incluíram catarata [(24,7%, 44/178) para a formação de cataratas e (32,0%, 57/178) para a progressão da catarata] com base nos olhos com estado de lente fática no início, hemorragia vítrea (6,0%, 17/283) e aumento da PIO (24,0%, 68/283).

Tratamento da uveítes

As informações da Tabela 2 se baseiam nos resultados de um estudo multicêntrico, mascarado e randomizado, fase 3 de 26 semanas, para o tratamento de uveítes não infecciosa afetando o segmento posterior do olho. Um total de 151 pacientes receberam tratamento com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) ou o controle simulado.

Tabela 2. Reações adversas relatadas no estudo clínico fase 3

Termo MedDRA	OZURDEX® N = 76	CONTROLE N = 75
Reações muito comuns (>1/10)		
Aumento da pressão intraocular	19 (25.0%)	5 (6.7%)
Catarata	9 (11.8%)	4 (5.3%)
Reações comuns (>1/100 e <1/10)		
Míodesopsia (moscas volantes)	6 (7.9%)	5 (6.7%)
Opacificação do vítreo	3 (3.9%)	1 (1.3%)
Blefarite	3 (3.9%)	0 (0.0%)

Hiperemia da esclera	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Deficiência visual	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Sensação anormal nos olhos	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Prurido palpebral	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Reações não oculares		
Cefaleia	2 (2.6%)	0 (0.0%)

A proporção de pacientes tratados com OZURDEX[®] que tiveram pressão intraocular aumentada (≥ 25 mmHg) teve pico na semana 3 e retornou ao valor basal na semana 26.

Tratamento do edema macular diabético

As informações da Tabela 3 se baseiam nos resultados combinados de testes clínicos de dois estudos randomizados, placebo-controlado e duração de três anos realizados em pacientes com edema macular diabético.

Tabela 3. Reações adversas relatadas nos pacientes nos estudos

Termo MeDRA	OZURDEX [®] N = 347	CONTROLE N = 350
Reações muito comuns ($>1/10$)		
Catarata	131 (37,8 %)	34 (9,7 %)
Catarata subcapsular	41 (11,8 %)	12 (3,4 %)
Aumento na pressão intraocular	107 (30,8 %)	12 (3,4 %)
Hemorragia na conjuntiva*	73 (21 %)	45 (12,9 %)
Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$)		
Catarata nuclear	18 (5,2 %)	8 (2,3 %)
Opacidade lenticular	16 (4,6 %)	4 (1,1 %)
Hipertensão ocular	21 (6,1 %)	5 (1,4 %)
Hemorragia no vítreo*	24 (6,9 %)	25 (7,1 %)
Dor ocular*	18 (5,2 %)	13 (3,7 %)
Descolamento do vítreo*	17 (4,9 %)	8 (2,3 %)
Flutuadores oculares (vítreo)*	17 (4,9 %)	7 (2 %)
Edema na conjuntiva*	15 (4,3 %)	4 (1,1 %)
Opacidade do vítreo*	11 (3,2 %)	3 (0,9 %)
Inflamação da câmara anterior*	6 (1,7%)	0 (0 %)
Redução da acuidade visual	29 (8,4 %)	14 (4 %)

* indica reações adversas consideradas como relacionadas ao procedimento de injeção intravítrea.

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): endoftalmite (0,6%), glaucoma (0,9%) e retinite necrotizante (0,3%).



Em linha basal, a porcentagem de pacientes que tiveram um olho fático no estudo foi de 75,5 % (262/347) no grupo de OZURDEX® e 71,8 % (250/348) no grupo de Placebo. Entre esses, 87 % no grupo de OZURDEX® e 83,9 % no grupo de Placebo apresentaram uma opacificação pré-existente da lente. A incidência de catarata (ou seja, catarata cortical, catarata diabética, catarata nuclear, catarata subcapsular, opacidade lenticular, catarata) em pacientes que apresentaram um olho fático no estudo foi mais alta no grupo de OZURDEX® (67,9 %) em comparação ao grupo de Placebo (20,4 %). 59,2 % dos pacientes que apresentaram um olho fático no estudo tratado com OZURDEX® precisaram de uma cirurgia de catarata em comparação aos 7,2 % dos pacientes tratados com placebo, com a maioria das cirurgias de catarata relatadas nos 2º e 3º anos.

O tempo médio de relato da catarata como um evento adverso foi de aproximadamente 16 meses no grupo de OZURDEX® e de quase 10 meses no grupo de Placebo. Nos pacientes tratados com OZURDEX® e com um olho fático em linha basal, a acuidade visual, atingida antes da catarata, foi restabelecida na remoção da catarata.

A PIO média no olho estudado em linha basal foi a mesma para os dois grupos de tratamentos (15,3 mmHg). O aumento médio desde a linha basal não excedeu 3,2 mmHg em todas as visitas no grupo de OZURDEX®, com um pico médio da PIO observado na visita após um mês e meio de aplicação da injeção e retornando para próximo dos níveis da linha basal seis meses após cada injeção.

No grupo de OZURDEX®, a incidência de eventos adversos relacionados à elevação na pressão intraocular não aumentou com o tempo, a magnitude da elevação na IOP após o tratamento com OZURDEX® não aumentou com a repetição da injeção e a proporção de pacientes usando medicamentos que reduzem a PIO no olho de estudo permaneceu a mesma de um ano para outro. Esses dados sugerem que não há um efeito cumulativo do OZURDEX® na PIO.

Experiência pós comercialização

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de OZURDEX® foram: complicação devido à inserção do dispositivo resultando em danos no tecido ocular (mau posicionamento do implante), deslocamento do dispositivo com ou sem edema na córnea, endoftalmite, hipotonia do olho (associada a um vazamento do vítreo devido à injeção) e descolamento de retina.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país (tratamento de edema macular diabético) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE



A administração de superdose de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) não foi relatada nos estudos clínicos e não é esperada devido ao método de administração do produto.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0176

Farm. Resp.: Dra. Elizabeth Mesquita

CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Fabricado por: Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport - Irlanda

Importado e Distribuído por: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Guarulhos, São Paulo

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

© 2021 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

SAC: 0800 -14- 4077

Discagem Direta Gratuita



Papel Reciclável

CCDS V9.0 - Mar 2018 - V. RA 05_21

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
22/05/2014	0401851/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	VP1/ VPS1	0,7 mg
25/05/2015	0457943/15-7	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2013	0994847/13-3	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	25/05/15	Indicação Resultados de Eficácia Advertências e Precauções Reações Adversas	VP2/ VPS2	0,7 mg
11/07/2018	0554125/18-5	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Reações Adversas	VP3/ VPS3	0,7 mg
13/04/2021	1411664/21-2	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20)	VP3/ VPS4	0,7 mg
n/a	n/a	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da numeração do controle interno da empresa para	VP3/ VPS5	0,7 mg

							o versionament o de bulas.		
--	--	--	--	--	--	--	----------------------------------	--	--