



Brasília, DF | AGOSTO de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 843

Implante intravítreo de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Alexander Itria - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramis Tupina Alcantara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andréa Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Número de aplicação de cada terapia, cenário principal.....	20
Tabela 2. Custos de aquisição das terapias em comparação	21
Tabela 3. Custos de acompanhamento	21
Tabela 4. Incidência da catarata com necessidade de correção cirúrgica.....	22
Tabela 5. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de um ano, custo de ranibizumabe conforme proposta comercial do fabricante (frasco-ampola)	24
Tabela 6. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de um ano, custo de ranibizumabe conforme valor de APAC.....	24
Tabela 7. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de três anos, custo dos anti-VEGFs conforme proposta comercial do fabricante (custo frasco-ampola).	24
Tabela 8. Análise de custo-minimização, cenário com horizonte temporal de três anos, custo dos anti-VEGFs conforme valor de APAC.....	25
Tabela 9. Estimativa da população alvo pela abordagem epidemiológica.....	27
Tabela 10. Estimativa da população alvo pela abordagem de demanda aferida, baseada na estimativa da SES-BA...	27
Tabela 11. Custos por paciente, por terapia, no horizonte temporal de 5 anos.....	28
Tabela 12. Market shares considerados.	28
Tabela 13. Impacto orçamentário do caso base (estimativa populacional por demanda aferida, custos de acordo com valor de APAC), cenário de market share conservador.	30
Tabela 14. Impacto orçamentário do caso base (estimativa populacional por demanda aferida, custos de acordo com valor de APAC), cenário de market share agressivo.	30

QUADROS

QUADRO1 -Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	11
QUADRO2 -Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	13
QUADRO 3. Custo anual do tratamento com o Implante biodegradável de dexametasona para pessoas com Edema macular diabético acima de 18 anos de idade.....	14
QUADRO 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.....	14
QUADRO 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	18
QUADRO 6: Tecnologias em desenvolvimento para tratamento do edema macular diabético em adultos.....	34

FIGURAS

Figura 1. Gráfico percentual da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta RoB 2.0.	16
Figura 2. Avaliação individualizada do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta RoB 2.0.	16

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	3
2	CONFLITOS DE INTERESSE	3
3	RESUMO EXECUTIVO.....	4
4	INTRODUÇÃO	7
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	7
4.1.1	Epidemiologia do Diabetes Melito e suas complicações oculares	7
4.1.2	Edema Macular Diabético (EMD)	8
4.2	Breve Histórico de Submissão da Demanda	10
4.3	Necessidades não atendidas.....	10
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
5.1	Preço proposto para incorporação	13
5.2	Custo do tratamento.....	13
6	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	14
6.1	Pergunta de pesquisas	14
6.2	Busca por evidências.....	15
6.3	Avaliação do risco de viés das evidências	15
6.4	Síntese de resultados dos estudos.....	17
6.5	Avaliação crítica da demanda	18
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	18
7.1	Avaliação econômica.....	18
7.1.1	Premissas apresentadas pelo demandante:	19
7.1.2	Custos das terapias	20
7.1.3	Custos de acompanhamento	21
7.1.4	Eventos adversos	22
7.1.5	Análise de sensibilidade	23
7.1.6	Críticas ao modelo apresentado	23
7.1.7	Resultados.....	24
7.2	Impacto orçamentário	26
7.2.1	Tamanho da população.....	26
7.2.2	Abordagem Epidemiológica	26
7.2.3	Abordagem por Demanda Aferida	27
7.2.4	Custos.....	28
7.2.5	Penetração de mercado (Market share)	28
7.2.6	Análise de sensibilidade – Análise de Cenários.....	29
7.2.7	Resultados.....	29

8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	32
8.1	National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)	32
8.2	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)	32
8.3	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália).....	33
8.4	Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia).....	33
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	33
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	36
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR:.....	37
13	CONSULTA PÚBLICA:	37
14	RECOMENDAÇÃO FINAL:.....	38
15	DECISÃO:	39
16	REFERÊNCIAS.....	40
17	APÊNDICES	48

1 APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 28/11/2022 pela AbbVie Brasil sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Implante biodegradável de dexametasona (OZURDEX®) indicado para tratamento do edema macular diabético visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: 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.

Indicação: tratamento do edema macular diabético.

Demandante: AbbVie Brasil.

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, publicado pelo Ministério da Saúde, inclui os antiVEGFs 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.

Breve Histórico: Em 2020 a tecnologia foi submetida e teve recomendação desfavorável devido as incertezas frente à ineficácia terapêutica, ausência de evidências robustas e falta de informação sobre delimitação e escopo para uso no SUS.

Pergunta: O uso do implante intravítreo de dexametasona é seguro e efetivo no tratamento de adultos com edema macular diabético, como opção terapêutica no SUS?

Evidências clínicas: 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 (do inglês, Best Corrected Visual Acuity) 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). A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs foi realizada e os riscos de vieses foram descritos sendo de baixo risco, em sua maioria.

Avaliação econômica: 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.

Análise de impacto orçamentário: 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.

Experiências internacionais: 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.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 3 tecnologias para compor o esquema terapêutico do edema macular diabético em adultos. São 3 anticorpos monoclonais inibidores do crescimento do endotélio vascular (VEGF): brolucizumabe, faricimabe e tarcocimabe tedromer, sendo que o segundo apresenta também ação anti-angiopoietina 2 (Ang-2). O brolucizumabe e faricimabe estão registrados na FDA e EMA desde 2022. O tarcocimabe está em fase 3 e pode apresentar resultados dos ensaios a partir de 2023.

Considerações finais: Adicionalmente às evidências clínicas de qualidade, a avaliação de custo-minimização possui e a análise de impacto orçamentário possuem incertezas em relação à definição de custos e cenários de comparação, mas que sugerem dominância do Implante biodegradável de dexametasona para tratamento do edema macular diabético sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 09/2022 de 13 a 26 de fevereiro 2022 e duas pessoas se inscreveram, ambas representantes de associações de pacientes. A definição dos representantes titular e suplente foi determinada por decisão consensual entre o grupo de inscritos. A representante leu três relatos de pacientes que possuem edema macular diabético e recorrem ao DEXi. Os três pacientes iniciaram o tratamento com um antiangiogênico e, após o uso do DEXi, apresentaram melhora dos sintomas e o alcance de maior qualidade de vida. Nenhum deles manifestou eventos adversos após o uso do implante.

Recomendação Preliminar: Os membros do plenário, presentes na 118ª Reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de maio de 2023, deliberaram por unanimidade encaminhar para a consulta pública com recomendação favorável a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS.

Consulta Pública: Realizada no período de 03 de julho a 24 de julho do presente ano, teve 62 contribuições de caráter técnico-científico e 146 respostas tidas como de experiência ou opinião. As contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de incorporação do Implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS foram majoritariamente favoráveis a recomendação preliminar da Conitec, de incorporação. Não foram adicionadas na consulta pública, referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório, apenas atualização pelo demandante.

Recomendação Final: Os membros do plenário, presentes na 121ª Reunião ordinária da Conitec, no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, sob registro de deliberação 840/2023. Para tal recomendação, levou-se em consideração, entre outros fatores, que há economia de recursos em todos os cenários analisados e que os estudos demonstraram 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 no âmbito do SUS.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético em maiores de 18 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 193, seção 1, página 143, em 9 de outubro de 2023.

Compêndio Econômico:

Compêndio Econômico	
Preço CMED	R\$ 2.891,93 (PMGV 18%) em 15/08/2023
Preço final proposto para incorporação	R\$ 1.808,86
Desconto sobre preço CMED	37,5% (PMVG18%)
Custo de tratamento por paciente	Custo ano 1 = R\$ 5.155,25 Custo anual da fase de manutenção = R\$ 1.808,86
RCEI final	- ACM
População estimada	381.211 pacientes em 5 anos* (epidemiológico) 20.913 pacientes em 5 anos (demanda aferida)
Impacto orçamentário	R\$ -4.356.465 - 1º ano (economia/dem aferida) R\$ - 16.195.259 - Em 5 anos (economia/dem aferida)

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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). 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.

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

4.1.1 Epidemiologia do Diabetes Melito e suas complicações oculares

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 Melito, 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 melito 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).

4.1.2 Edema Macular Diabético (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 introdução de drogas anti-VEGF e de corticosteroides no tratamento contribuiu para um maior conhecimento da fisiopatologia do EMD. A injeção intravítrea de antiVEGF melhora a visão em olhos com EMD, mas o efeito relativo depende do quadro prétratamento (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 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.

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.

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. 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.

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.

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).

4.2 Breve Histórico de Submissão da Demanda

Os membros do plenário presentes na 92ª reunião ordinária da Conitec, no dia 04 de novembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, do implante biodegradável de dexametasona para tratamento de pacientes com edema macular diabético não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF. Foi considerado que ainda há alguns aspectos não esclarecidos sobre a prática clínica no cuidado do EMD, como o limiar de ineficácia ou insucesso terapêutico com anti-VEGF e que faltam evidências científicas que indiquem se a tecnologia avaliada seria substitutiva para os anti-VEGF ou se deveria ser criada uma segunda linha para o cuidado do EMD. Reiterou-se que as evidências avaliadas no relatório técnico não foram consideradas robustas o suficiente para a tomada de decisão em favor da incorporação do implante biodegradável de dexametasona em casos de ineficácia terapêutica com anti-VEGF, que foi a proposta apresentada pelo demandante. Ademais, não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise das evidências apresentadas no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 570/2020.

4.3 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 antiVEGF, 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, 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.

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.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O implante biodegradável de dexametasona(OZURDEX®), 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.

O QUADRO1 apresenta a descrição técnica do implante biodegradável de dexametasona. No Brasil, a sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ocorreu em 2020 (16).

QUADRO1-Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	dexametasona
Nome comercial	OZURDEX®
Apresentação	0,7 MG IMPL IVIT BL APLIC CT
Detentor do registro	ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. (CNPJ 43426626/0001-77)
Fabricante	Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport - Irlanda
Indicação aprovada na Anvisa	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.. Registro: 101470176 (Validade: 07/2025).
Indicação proposta	tratamento do edema macular diabético.
Posologia e Forma de Administração	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.
Patente	Patente primária (API) - não aplicável Patente secundária - Método de fabricação (expira em Apr 2025) Método de fabricação DIV (expira em 07/2025)

Fonte: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ozurdex Bulário eletrônico. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/688408?nomeProduto=OZURDEX> . Acesso em 15 de janeiro de 2023..

Contraindicações: A) 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), vacínia, varicela, infecções por micobactérias e doenças fúngicas. B) Hipersensibilidade à dexametasona ou a outros corticosteroides, ou qualquer dos componentes deste produto. C) Pacientes com glaucoma avançado. D) Pacientes afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino. E) 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.

Cuidados 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 a 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas

5.1 Preço proposto para incorporação

O valor proposto para a incorporação 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%.

QUADRO2-Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) ²	Preço médio do BPS/Siasg
dexametasona, concentração: 0,7 mg, forma farmacêutica: implante oftálmico, características adicionais: c/ sistema de aplicação	R\$ 1.808,86	R\$ 2.371,38	R\$2.607,80

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – disponível em: < file:///C:/Users/Usuario/Downloads/lista_conformidade_pmv_2023_02_v1.pdf >. Consulta realizada em 09/02/2023.

³ preço apresentado no Banco de preços e Siasg, <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

5.2 Custo do tratamento

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).

Assim com base na estimativa apresentada os custos de tratamento são mostrados no **QUADRO 3**.

QUADRO 3. Custo anual do tratamento com o Implante biodegradável de dexametasona para pessoas com Edema macular diabético acima de 18 anos de idade.

Posologia	Preço unitário proposto pelo demandante	Quantidade anual do medicamento (ano 1)	Custo anual do tratamento (ano 1)	Quantidade anual do medicamento (anos subsequentes)	Custo anual do tratamento (anos subsequentes)
dexametasona, concentração: 0,7 mg, forma implante oftálmico,	R\$ 1808,86	2,85	R\$5155,25	1	R\$1808,86

¹ Ano-calendário correspondente a 52 semanas.

6 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

A pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante para nortear sua revisão da literatura é detalhada no QUADRO 4.

QUADRO 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.

População	Adultos (≥ 18 anos) com edema macular diabético
Intervenção (tecnologia)	implante intravítreo de dexametasona 0,7mg
Comparador	Placebo , Anti-VEGF (aflibercepte 2mg, ranibizumabe 0,5 mg ou bevacizumab) e fotocoagulação a laser
Desfechos (Outcomes)	efetividade clínica (mensurada através de espessura de retina e acuidade visual) e segurança.
Tipo de estudo	ECRs fases II a IV

6.1 Pergunta de pesquisas

Pergunta: “O uso do implante intravítreo de dexametasona é seguro e efetivo no tratamento de adultos com edema macular diabético , como opção terapêutica no SUS?”

Importante frisar que o estudo trouxe também critérios de exclusão, onde adultos maiores de 18 anos com outras retinopatias, ensaios sem comparadores ou de braço único e ECRs de fase I e estudos não randomizados, foram excluídos.

6.2 Busca por evidências

De acordo com o demandante, as buscas foram realizadas no dia 20 de agosto de 2021 e posteriormente confirmadas em fevereiro de 2023 pelo técnico do Dgitis, sem novas evidências. 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.

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.

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

- 1.603 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, 1.790 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)].

Cada uma dessas revisões foi descrita individualmente, com detalhamento do objetivo, do desenho e dos principais resultados. Tendo em vista que não houve a priorização de revisões com escopos diferentes, melhor qualidade metodológica e/ou maior atualização das buscas na literatura, o relato dos resultados ficou repetitivo. Nesse contexto, a busca na literatura foi atualizada no dia 10/02/2023 não tendo retornado nenhuma nova publicação.

6.3 Avaliação do risco de viés das evidências

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 a 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 1. Gráfico percentual da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta RoB 2.0.

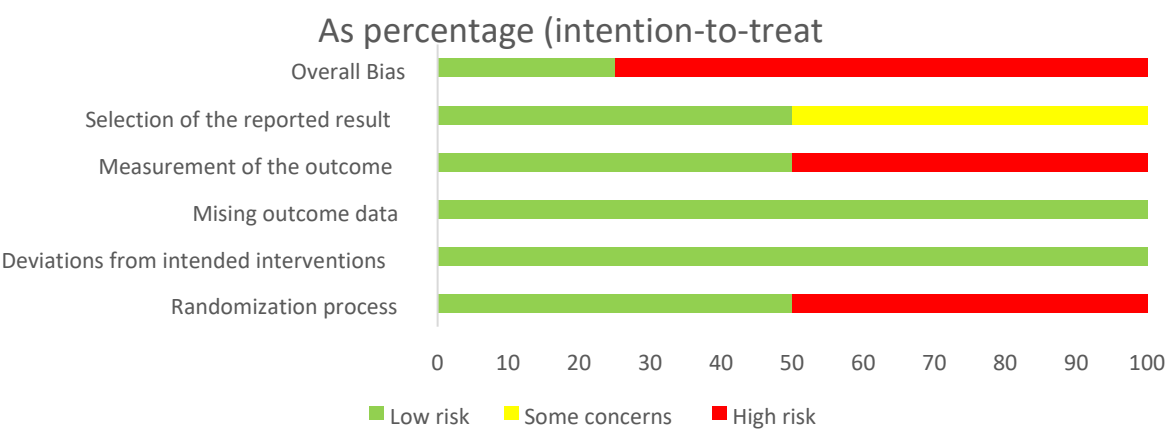


Figura 2. Avaliação individualizada do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta RoB 2.0.

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

6.4 Síntese de resultados dos estudos

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 do 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 Ozsaygili & 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 a 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 no dossiê apresentam a não inferioridade do implante intravítreo de dexametasona quando comparado as opções farmacológicas disponíveis hoje no PCDT de retinopatia diabética, o ranibizumabe e o aflibercepte. 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, todavia análises de caso a caso devem ser realizadas uma vez que há diminuição da segurança para pacientes com glaucoma e catarata.

6.5 Avaliação crítica da demanda

Houve coerência entre a pergunta PICO, a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão dos estudos adotados pelo demandante. A qualidade da evidência é boa, ainda que o risco de viés seja alto. Os resultados em sua maioria são de não inferioridade, ainda que estudos mostrem o surgimento de eventos adversos.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O **QUADRO 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

QUADRO 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
-----------	---------------	-------------

Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. (desfechos similares)
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: implante intravítreo de dexametasona	Adequado.
	Comparador: aflibercepte e ranibizumabe, fotocoagulação a laser	
População em estudo e Subgrupos	Adultos (≥ 18 anos) com edema macular diabético	adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	não inferioridade de eficácia	Adequado parcialmente
Horizonte temporal	1 ano e 3 anos	Adequado para ACM
Taxa de desconto	Não aplicada	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	acuidade visual melhor corrigida (BCVA)	
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo da terapia, custo de acompanhamento e evento adverso.	Parcialmente adequado uma vez que não avaliou todos eventos adversos, fracionou as doses e não deixou claro a operacionalização.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Não se aplica	---
Pressupostos do modelo	Não se aplica	----
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Criação de cenários de preços com e sem desoneração. Variação no horizonte temporal e no preço de aquisição dos comparadores	Adequado.

7.1.1 Premissas apresentadas pelo demandante:

Considerando os resultados apresentados no domínio clínico, a evidência de não inferioridade de eficácia entre o implante intravítreo de dexametasona, aflibercepte e ranibizumabe, além da superioridade demonstrada com relação a fotocoagulação a laser, foi desenvolvida uma análise de custo-minimização para a avaliação econômica. A justificativa do demandante sugere que 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.

Para a construção do modelo de custo-minimização, foram considerados os parâmetros de Quantidade de aplicações e custos dos tratamentos; Custos de acompanhamento (consulta e exames); Incidência e custo de eventos adversos. 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, optou 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.

7.1.2 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. Optou-se 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 1.

Tabela 1. 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 foi de R\$ 1.808,86 por implante, resultado 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);
- Cenário 2: valor da APAC estabelecida para os mesmos (código SigTap 03.03.05.023-3).

Assim os custos considerados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Custos de aquisição das terapias em comparação

Parâmetro	Valor	Fonte
Custo DEXA 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.

7.1.3 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 3. Custos de acompanhamento

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

7.1.4 Eventos adversos

Segundo o demandante 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, obteve-se os dados separados por cada ano dentro do horizonte de 3 anos do estudo MEAD. Os parâmetros obtidos e utilizados no modelo são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. 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 (data on file)
Ano 2	27,12%	MEAD (data on file)
Ano 3	24,06%	MEAD (data on file)
Total em 3 anos	59,20%	MEAD(23)
Anti-VEGF		
Ano 1	2,00%	MEAD (data on file)
Ano 2	2,40%	MEAD (data on file)
Ano 3	2,80%	MEAD (data on file)
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, foi utilizado o valor maior, de R\$ 771,60.

7.1.5 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.

7.1.6 Críticas ao modelo apresentado

O dossiê do demandante apresenta os seguintes dizeres:

*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. **(grifo nosso)***

Ao que parece, conforme apresentação do dossiê existem outros eventos adversos, que não foram computados nas análises de custos. Inclusive a própria bula do fabricante apresenta como reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Pressão nos olhos aumentada, hemorragia conjuntival e reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Dor ocular, hiperemia (vermelhidão) conjuntival, hipertensão ocular, catarata, descolamento de vítreo, aumento do lacrimejamento, catarata subcapsular, distúrbios visuais.

Uma vez que o modelo adotado foi o de custo-minimização seria prudente apresentar todos os custos incorridos com a intervenção, uma vez que na análise, e presentes desfechos similares, a escolha se dará pelo tratamento de menor custo, o que inclui o custo de tratar eventos adversos.

Outra questão importante se dá ao fato onde o modelo apresentado sugere 2,85 aplicações, mas questiona-se na questão prática o que seriam 2,85 aplicações? Há taxa de perda? Há taxa de administração?

Outro questionamento diz respeito ao local onde se farão os implantes. Não ficou claro se é na atenção terciária e se todos os municípios estão aptos a fazer, uma vez que isso implica na necessidade de transporte do paciente e seus custos.

Ainda de forma crítica, aparentemente utilizar do modelo populacional da SES-Bahia e fazer a extrapolação para o Brasil não seria a forma ideal de estimativa populacional, a taxa de variabilidade e incerteza tendem a ser altas.

7.1.7 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. A economia mais modesta foi apresentada no cenário que considerou um ano de horizonte temporal, utilizando como custo de ranibizumabe o valor da APAC – houve poupança de R\$ 1.533,21 por paciente. 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 5. 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 6. 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 7. 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 8. 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

7.2 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.

7.2.1 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).

7.2.2 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.

7.2.3 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 antiangiogênicos 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 10 foi utilizado 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), estendendo 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 9 apresenta todas as estimativas, sendo a última linha o indicativo de novos pacientes que iniciam o tratamento a cada ano.

Tabela 9. 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 10. 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	219.029.093	220.316.530	221.545.234
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

7.2.4 Custos

Os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-minimização. Única diferença é o horizonte temporal que 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 11. Na análise de impacto orçamentário, também considerou-se 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 11.

Tabela 11. 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

7.2.5 Penetração de mercado (Market share)

Foram projetados dois cenários 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 12**.

Tabela 12. 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%

7.2.6 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 do implante de dexametasona. 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. Tais resultados estão apresentados no Anexo do relatório.

7.2.7 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. No segundo cenário base, com penetração de mercado mais agressiva, a economia projetada dobra para R\$ 16.195.259.

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.

Os demais cenários alternativos usaram a estimativa epidemiológica para delimitar o tamanho da população. 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 13. 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 14. 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
----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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 pseudofáticos, conforme informação disponível em:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0535_Ozurdex_Oct-26https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0535_Ozurdex_Oct-26-18.pdf18.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/pbacmeetings/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>
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dexamethasone-ozurdex-fullsubmission-104615/fullsubmission-104615/>

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento do edema macular diabético em adultos. A busca foi realizada em março de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation
Studies | Interventional Studies | diabetic macular edema | Adult, Older Adult | Phase 3, 4 |
- (ii) Cortellis™: Current Development Status (Indication (Diabetic macular edema), Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical), Highest phase (Launched; Phase 3 Clinical; Pre-registration; Registered), Therapy area (ocular).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 3 tecnologias potenciais para o tratamento do edema macular diabético (DME) em adultos (**QUADRO 6**).

QUADRO 6: Tecnologias em desenvolvimento para tratamento do edema macular diabético em adultos.

Princípio ativo	Classe terapêutica	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovações
Brolucizumabe (6mg/0,05mL)	Anticorpo monoclonal humanizado inibidor do fator A de crescimento do endotélio vascular (VEGF-A)	Liga-se e bloqueia o VEGF-A, reduzindo a angiogênese, controlando o derrame de fluido e o inchaço.	Intravítrea	4 e 3	FDA e EMA: registrado (2022) Anvisa: sem registro
Faricimabe (6mg/0,05mL)	Anticorpo monoclonal humanizado inibidor do fator A de crescimento do endotélio vascular (VEGF-A) e angiopoietina 2 (Ang-2).	Liga-se e bloqueia o VEGF-A e a angi-2, reduzindo a angiogênese, controlando o derrame, o inchaço e a inflamação.	Intravítrea	4 e 3	FDA e EMA: registrado (2022) Anvisa: sem registro
Tarcocimabe tedromer (5mg/0,05mL)	Anticorpo monoclonal humanizado inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)	Liga-se e bloqueia o VEGF, reduzindo a angiogênese, controlando o derrame de fluido e o inchaço.	Intravítrea	3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 28/03/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

O brolucizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com ação anti-fator de crescimento endotelial vascular (VGEF), que reduz a angiogênese dos vasos sanguíneos, o derrame de fluidos e o edema macular^{71,72}. A tecnologia está sendo estudada em ensaios de fase 3 e 4 e está disponível em seringas preenchidas com 6mg/0,05mL ou frascos com 120mg/mL, para administrações intravítreas, na dose de 6mg, a cada 6 semanas nas 5 primeiras doses, seguido de intervalos de 8 até 12 semanas, a depender da resposta clínica do paciente^{71,72}. A tecnologia foi comparada ao aflibercepte 2mg em estudos de não inferioridade (Kite e Kestrel), durante dois anos de seguimento. Os desfechos primários foram: melhor acuidade visual corrigida (BCVA) e espessura central da macula (CSFT)⁷⁴. A tecnologia foi registrada na FDA e EMA em 2022^{71,72}.

Faricimabe é outro anticorpo monoclonal pertencente à classe dos anti-VEGF A e anti-angiopoietina 2 (Ang-2). Ao ligar-se ao VEGF-A e à Ang-2, o faricimabe bloqueia a ação dessas proteínas, reduzindo assim o crescimento dos vasos

sanguíneos, controlando o derrame, o inchaço e a inflamação^{71,72}. A tecnologia vem sendo avaliada em ensaios de fase 4 e 3. O tratamento consiste na administração intravítrea de 6mg, a cada 4 semanas nas primeiras 4 ou 6 doses, seguidas de doses com intervalos de até 8 semanas, após monitoramento por meio de tomografia de coerência óptica (OCT) para avaliação para medida CSFT^{71,72}. O produto possui registro na EMA e FDA na apresentação ampola com solução injetável na concentração 120mg/mL, desde 2022^{71,72}.

O tarcocimabe tedromer também é um anticorpo monoclonal humanizado com ação anti-VEGF que está sendo avaliado em estudos de não inferioridade em comparação com o aflibercepte^{2,3}. Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento em ensaios iniciados em 2020 e com previsão de conclusão em 2023, incluindo 450 participantes virgens de tratamento, para seguimento por 2 anos e desfecho primário alterações na BCVA no primeiro ano (NCT04603937 e NCT04611152)⁷⁴. Até a última atualização desta seção, não havia registro nas agências pesquisadas^{70,71,72}.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 do 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. A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs foi realizada e os riscos de vieses foram descritos sendo de baixo a médio risco em sua maioria.

Os 4 ECRs abordados no dossiê apresentam a não inferioridade do implante intravítreo de dexametasona quando comparado as opções farmacológicas disponíveis hoje no PCDT de retinopatia diabética, o ranibizumabe e o aflibercepte. 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.

O relato da análise de custo-minimização apresentou algumas incoerências relativa a construção dos custos e da operacionalização, todavia em se tratando de desfechos similares, na comparação das tecnologias, o implante de dexametasona se mostrou mais econômico gerando valores de ganhos financeiros por paciente que vão de R\$1.533,00 a R\$15.651,00, todavia o maior ganho dentro do modelo apresentado se deu ao fato da diferença entre valores de acompanhamento no tratamento ou pelos preços das tecnologias.

A análise de impacto orçamentário representou uma economia para o SUS variando entre 8 a 16 milhões ao final de 5 anos. A economia produzida nos preços apresentados, seguida dos custos diretos médicos foi a principal razão para esse. A maioria das agências internacionais 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. No monitoramento do horizonte tecnológico há 3 tecnologias, todavia todas apresentam não inferioridade também.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para este tema foi aberta a Chamada Pública nº 09/2022 no período de 13 a 26 de fevereiro de 2023 e duas pessoas se inscreveram, ambas representantes de associações de pacientes. A definição dos representantes titular e suplente foi determinada por decisão consensual entre o grupo de inscritos.

A participante da Perspectiva do Paciente é representante da associação Retina Brasil, que recebe apoio da indústria farmacêutica no desenvolvimento de suas atividades. No relato, explicou que a associação, fundada em 2002, é uma organização de pessoas com doenças na retina, desde as mais comuns até as mais raras, formada com a missão de apoiar e informar pacientes com doenças na retina e seus familiares. Atualmente, a Retina Brasil conta com 8.500 pessoas cadastradas e distribuídas nos 14 grupos regionais da Associação. A participante informou que não possui retinopatia diabética, mas foi diagnosticada com retinose pigmentar, que lhe causou perda severa da visão. Em consequência, reconhece os impasses relacionados à perda visual na vida das pessoas. Na condição de representante de pacientes, apresentou três relatos de pessoas que convivem com edema macular diabético aos membros do Comitê.

O primeiro caso refere-se a um paciente de 77 anos, que convive com o diabetes há 30. Dez anos atrás, o paciente foi diagnosticado com retinopatia diabética e, desde então, acessa todo o tratamento pelo plano de saúde. O paciente deu início ao tratamento com bevacizumabe e, posteriormente, passou a usar o DEXi por recomendação médica ao perceber que ele não respondia mais ao tratamento inicialmente recomendado. Com o uso do DEXi há três anos, o paciente apresentou uma melhora significativa com resposta imediata. Ele realiza aplicações a cada três meses, sem manifestar nenhum efeito adverso. O paciente considerou que o medicamento salvou os seus olhos, tendo em vista que conseguiu trabalhar, recuperou 70% da visão e ganhou qualidade de vida.

O segundo relato apresentado refere-se a um paciente de 79 anos, com diabetes há 30 anos e que realiza tratamento pelo plano de saúde. No início do tratamento, recorreu ao bevacizumabe, que apresentou bons resultados, mas migrou para o DEXi, que demonstrou uma excelente performance, uma vez que a cada aplicação o edema macular desaparecia. Sem apresentar eventos adversos, o paciente percebeu uma melhora imediata, a visão alcançou maior nitidez e desembacou. Recomendou o uso do medicamento ao considerar o ganho de qualidade de vida, pois antes dele não conseguia ler e, consequentemente, trabalhar.

Por fim, de acordo com o terceiro relato, o paciente de 75 anos convive com o diabetes há 15 anos e realiza tratamento pelo plano de saúde. Informou que recorre ao DEXi há 10 anos, já fez 15 aplicações e iniciou o tratamento da doença com um antiangiogênico. Declarou que alcançou bons resultados com o uso do DEXi. No momento atual, considera a sua visão excelente ao comparar com o estado anterior ao uso do DEXi. Ele faz aplicação uma vez a cada seis meses, e avalia o tratamento como indolor e benéfico para a qualidade de vida.

A representante da Retina Brasil concluiu a exposição opinando que o DEXi é uma arma contra a retinopatia diabética, além de ser mais uma opção terapêutica.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR:

Os membros do plenário, presentes na 118ª Reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de maio de 2023, deliberaram por unanimidade encaminhar para a consulta pública com recomendação favorável a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS.

13 CONSULTA PÚBLICA:

Realizada no período de 03 de julho a 24 de julho do presente ano. Assim o retorno teve 62 contribuições de caráter técnico-científico e 146 respostas tidas como de experiência ou opinião. No que se referiu as consultas de experiência, 140 eram de pessoas físicas e 3 de pessoas jurídicas, sendo ainda 103 específicas de profissionais da saúde, 16 de amigos e 7 de pacientes, sendo que a maioria absoluta concordava com a recomendação inicial, a representação populacional foi formada por 40% de pessoas vindas da região Nordeste, 52% de pessoas com faixa etária entre 25 e 39 anos e 75% autodeclaradas como brancas.

Em resumo de algumas questões da consulta, no que tange a questão “Você já teve alguma experiência com o(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) em avaliação? 28% relataram que NÃO e 67% relataram ter sido como profissional de saúde. Na questão para descrever os efeitos negativos e dificuldades, obteve-se o seguinte resultado: Alto custo (9%), aumento da pressão intraocular (30%), glaucoma (8,6%), e catarata (19%), ainda quando questionado para descrever os efeitos positivos e facilidades, foram obtidas as respostas: Melhora do edema (44%), acuidade visual (15%), qualidade de vida (6%) e eficácia (8,6%).

Nas contribuições do tipo técnico-científicas, foram obtidas 49 respostas de pessoas físicas e 2 de pessoas jurídicas, sendo predominantemente respondidos que havia concordância com a decisão preliminar. Neste 55% da população estava na faixa etária entre 40 a 59 anos e 76% autodeclarada como branca. De uma maneira bastante resumida, houve submissões de documentos das seguintes instituições: CFT, Fórum DCNTs, Associação Botucatuense de assistência ao diabético, Secretaria estadual de Saúde de São Paulo, Roche, Bayer e Abbvie. Destaca-se que não houve dados novos que possibilitariam alteração das informações originais. Em que pese os questionamentos

realizados, a Abbvie emitiu as seguintes respostas: a) Alguns eventos adversos descritos em bula não foram considerados nas análises de custo, pois são inerentes à todas as injeções intravítreas e não específicos ao implante intravítreo de dexametasona; b) O implante intravítreo de dexametasona é um implante pré-carregado em um aplicador estéril de uso único, desta forma, não é possível fracionar a dose; c) O implante intravítreo de dexametasona é um uma injeção intravítrea assim como aflibercepte e ranibizumabe, portanto sua administração será realizada nos mesmos centros de referência já existentes na rede SUS; d) O NICE atualizou a recomendação do implante intravítreo de dexametasona para pacientes com EMD, independentemente de terem uma lente fática ou pseudofática; e) Em vista das necessidades não atendidas, reforça-se que a submissão do implante intravítreo de dexametasona para o tratamento do EMD teve como base apresentar uma alternativa terapêutica aos mesmos pacientes elegíveis aos anti-VEGFs, ampliando-se assim a sua linha de cuidado no SUS e o implante intravítreo de dexametasona é uma opção terapêutica que atende as necessidades não atendidas dos pacientes que não se beneficiam com os anti-VEGFs, além de gerar economia substancial ao SUS.

O texto incluído pela SES-SP trouxe em seu bojo a seguinte análise: [...] é possível afirmar a segurança, eficácia e viabilidade do tratamento do edema macular diabético com aplicações de dexametasona intravítrea. Deve-se levar em conta os efeitos colaterais que podem surgir com uso destes implantes como aumento da pressão intraocular, geralmente controlada com uso de medicação antiglaucomatosa, além da possibilidade de formação de catarata nos primeiros anos do início do tratamento. Ainda não há estudos robustos que comparam o tratamento do EMD entre dexametasona intra vítrea (Ozurdex) e anti-angiogênicos (Aflibercept e Ranibizumabe). Em instituições de alto volume de atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS) como a Santa Casa de São Paulo mostram estatísticas onde em torno de 30% dos pacientes podem ser não responsivos aos anti-angiogênicos, essa alta percentagem pode ocorrer devido aos casos serem avançados e os pacientes chegarem ao serviço com lesões de longa data de evolução. Estes pacientes ainda não possuem outra alternativa de tratamento e estão fadados a baixa visual irreversível secundária ao edema macular diabético com cicatrizes maculares, por não terem outras formas de tratamento disponíveis no SUS.

Conclui-se que as contribuições recebidas na consulta pública sobre o relatório que avalia a proposta de incorporação do Implante biodegradável de dexametasona (Ozurdex®) para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos no SUS foram majoritariamente favoráveis a recomendação preliminar da Conitec, de incorporação e que não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório, apenas atualização pelo demandante.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL:

Os membros do plenário, presentes na 121ª Reunião ordinária da Conitec, no dia 02 de agosto de 2023, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético (EMD) em maiores de 18 anos conforme Protocolo Clínico do Ministério da

Saúde, sob registro de deliberação 840/2023. Entre outros fatores, foi levada em consideração a economia de recursos em todos os cenários avaliados, bem como o fato de os estudos terem demonstrado 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.

15 DECISÃO:

PORTARIA SECTICS/MS Nº 53, DE 5 DE OUTUBRO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético em maiores de 18 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.166039/2022-33

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético em maiores de 18 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16 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. Threeyear, 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 antiVEGF 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-forwebsite.pdf2022> [
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, Srouf 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. Longterm follow-up of diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: a reallife 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-Naïve 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. Ozsaygılı C, Duru N. Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant and Aflibercept in Patients with Treatment-Naïve 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.

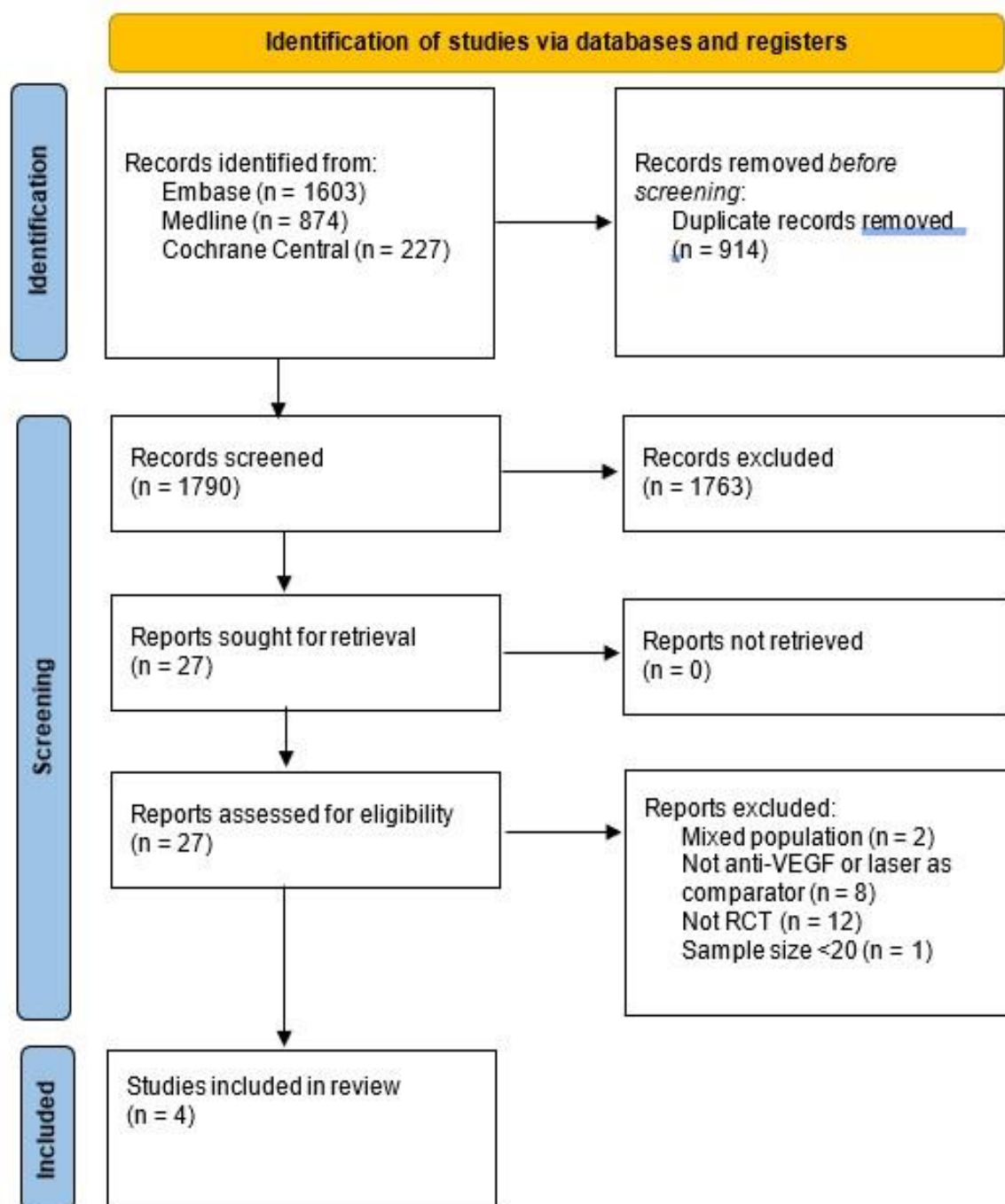
51. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Threeyear, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
52. Shah AR, Del Priore LV. Duration of action of intravitreal 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 agerelated 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-dapopulacao.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.
70. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 28 de março de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
71. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 28 de março de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
72. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 28 de março de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
73. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 28 de março de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
74. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 28 março de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
75. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Implante biodegradável de dexametasona no tratamento do Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF. Relatório de recomendação nº 575. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Dexametasona_EMD_575_2020.pdf

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 etinopathy"[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 ("intravitral"[All Fields] OR "intravitreal"[All Fields] OR "intravitreally"[All Fields] OR "intravitreous"[All Fields] OR "intravitreously"[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 'irvinegass 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





17 APÊNDICES

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

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

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
-----------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------------------

. 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

. 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

. 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





**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136