

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BEOVU (BROLUCIZUMAB)

Beovu é indicado em adultos para o tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

22/04/2025

Beovu (Brolucizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/04/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brolucizumab

Nome do medicamento: Beovu

Apresentação: 1 unidade de 0,165ml, solução injetável em seringa pré-cheia, 120mg/ml, n.º registo: 5790837

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Beovu é indicado em adultos para o tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD).*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Beovu (Brolucizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Beovu é indicado em adultos para o tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD).*

Face aos comparadores bevacizumab, ranibizumab e aflibercept. o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Beovu (Brolucizumab) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

- 1.1. A retinopatia diabética (RD) contribui para 2.5% e 1.4% dos casos de cegueira e perda visual moderada a grave no mundo, respetivamente (GBD 2021), sendo uma das principais causas de cegueira evitável em indivíduos em idade laboral.
- 1.2. O edema macular diabético (EMD) trata-se da principal complicação da RD com impacto na visão em doentes com diabetes tipo 2 (DT2) (Romero-Aroca, 2011), ocorrendo com frequência crescente com o agravamento da RD. O EMD trata-se do espessamento da retina na região macular, devido à exsudação de líquido através de capilares com permeabilidade alterada, pela ocorrência persistente de hiperglicemia.
- 1.3. Em 2018, a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13.6% (Raposo JF, 2020), o que equivale a mais de 1 milhão de portugueses com diabetes. Destes, estima-se que 44% não estarão diagnosticados.
- 1.4. Em Portugal, dados do Grupo de Estudos da Retina (GER) indicam que 1,4% dos doentes diagnosticados com diabetes têm EMD o que se traduziria num total de 10.425 doentes. Mais recentemente, Rocha e colegas, reportam resultados de um estudo realizado pela Escola Nacional de Saúde Pública, que analisou as bases de dados nacionais para o período compreendido entre 2013 e 2018. Os autores concluem que o número de doentes com EMD tratados com anti-VEGF tem vindo a aumentar, de 2.812 doentes em 2013 para 7.121 em 2018. A duração da diabetes, a idade aquando do diagnóstico e o nível de controlo glicémico (HbA1c) são fatores de risco comprovadamente associados ao EMD (Dutra Medeiros *et al* 2015, Graue-Hernandez *et al* 2020).
- 1.5. O EMD pode limitar a qualidade de vida relacionada com a visão, nomeadamente a realização de tarefas profissionais, a condução, a deambulação e a leitura (Cooper *et al*, 2019). Sendo uma condição que afeta indivíduos em idade laboral, o seu impacto socioeconómico é considerável

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

- 2.1. Brolucizumab (Beovu®) é um fragmento de anticorpo monoclonal de cadeia única Fv (scFv) humanizado, produzido em células de *Escherichia coli* através de tecnologia de ADN recombinante.

- 2.2. Beovu® trata-se de uma solução injetável a 120 mg/ml para uso intravítreo. Encontra-se aprovado na dose de 6mg em 0,05ml para as indicações de Degenerescência Macular relacionada com a Idade neovascular (DMIn) e Edema Macular Diabético (EMD).
- 2.3. Fármacos anti-VEGF intravítreos: Apesar de apresentarem resultados visuais e anatómicos superiores ao laser, os agentes anti-VEGF possuem algumas limitações. Embora não exista contraindicação formal, a sua utilização em doentes com AVC ou EAM recente (há menos de 6 meses) é controversa, já que o mecanismo de antagonismo do VEGF é deletério para o sistema cardiovascular. Sabe-se que existe absorção sistémica dos fármacos anti-VEGF intravítreos e que a sua utilização repetida leva a um aumento ligeiro dos eventos adversos cardiovasculares, nomeadamente EAM e AVC. Assim, nestes doentes, é comum preferir-se a terapia do EMD com corticosteróides. Por outro lado, na maioria dos estudos, entre 30-40% dos doentes não apresenta resposta satisfatória à terapêutica anti-VEGF (Gonzalez VH 2016, Maggio E 2018). Entre os medicamentos utilizados na prática clínica para o tratamento do EMD, o bevacizumab é o que origina mais casos de EMD persistente (Bressler *et al*, 2018). Assim, apesar de, em termos globais, a média de ganho visual ser significativamente superior à do laser, existem muitos doentes que não beneficiam da terapêutica com bevacizumab, ranibizumab ou aflibercept. Outra limitação consiste no facto de que a terapêutica com injeções intravítreas representa um enorme “fardo” socioeconómico para os sistemas de saúde, para os prestadores de cuidados e para os doentes. Para o tratamento do EMD os principais regimes de tratamento utilizados são: PRN (*pro re nata*), T&E (*Treat & Extend*) e fixo. Sucintamente, o regime PRN implica, em teoria, consultas mensais e tratamento apenas em caso de atividade do EMD (tratamento “reativo”). No regime T&E o doente recebe sempre o tratamento, mas os intervalos são alargados em 2 ou 4 semanas no caso de o doente não apresentar atividade de doença (tratamento “preventivo”). O regime fixo consiste na aplicação fixa (mensal, bimestral ou trimestral) do tratamento, independentemente da atividade da doença. O regime que é aceite pela comunidade científica como o mais adequado é o T&E, embora em muitos casos de prática clínica real seja utilizado o PRN. Independentemente do regime de tratamento utilizado, são muitas vezes necessários tratamentos e/ou consultas mensais durante longos períodos de tempo para a obtenção dos melhores resultados terapêuticos, comparáveis aos observados nos ensaios clínicos aleatorizados (RCT). Dado que na maioria das circunstâncias não é possível replicar a prática dos RCTs, os inúmeros estudos de prática clínica real (*real-world*) mostram resultados visuais significativamente inferiores. De acordo com os documentos informativos dos medicamentos, a posologia de ranibizumab deverá ser de três injeções mensais iniciais e/ou até a

acuidade visual (AV) máxima ser atingida, seguida de uma avaliação e tratamento cuja periodicidade deverá ser ditada pelas características clínicas do EMD e pela decisão do médico assistente. Os estudos publicados de investigação do melhor regime de tratamento mostram que 70% doentes se mantêm estáveis com doses de ranibizumab a cada dois meses aos 24 meses num regime T&E (Prunte *et al*, 2016). A média do número de injeções aos 24 meses variou entre 10.7 (PRN) e 12.8 (T&E) (Nota – estudo patrocinado pelo TAIM de Lucentis®). Numa meta-análise da Cochrane (Virgili *et al*, 2017) de comparação dos vários agentes antiangiogénicos, afirma-se que os doentes que recebem ranibizumab apresentam menor probabilidade de ter ganhos substanciais de AV (3 linhas ou mais) do que os doentes tratados com aflibercept – Risco relativo (RR) 0.75 (95% CI 0.60 - 0.94), com nível de evidência moderado. Apesar de um bom perfil de segurança e um razoável perfil de eficácia, a utilização de ranibizumab na prática clínica tem decrescido em favor do agente aflibercept. De facto, o aflibercept tem-se afirmado como o agente anti-VEGF de eleição, pelos seus resultados mais robustos em termos de ganhos visuais, estabilidade anatómica e possibilidade de maior espaçamento entre injeções. Por estes motivos é hoje em dia utilizado como comparador na maioria dos RCTs de tratamento do EMD. De acordo com os documentos informativos do produto, aflibercept deve-se ser administrado da seguinte forma: 5 doses mensais iniciais, seguidas por uma injeção a cada dois meses até aos 12 meses de tratamento. Após os 12 meses recomenda-se o regime T&E com variação dos intervalos de 2 semanas. Num estudo comparativo entre aflibercept, ranibizumab e bevacizumab para o tratamento de EMD durante 24 meses (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*, 2015), aflibercept demonstrou ser superior em indivíduos com acuidade visual basal inferior a 20/50 (ou 4/10 em notação decimal). O número médio de injeções foi de 15 para o aflibercept e ranibizumab e 16 para o bevacizumab ao fim de 2 anos de tratamento, sendo que no segundo ano, os doentes fizeram 5, 6 e 6 injeções, respetivamente.

- 2.4. Corticosteróides intravítreos: Dada a fisiopatologia multifatorial do EMD, em que inúmeros fatores inflamatórios contribuem para o seu aparecimento e agravamento, os corticosteróides intravítreos são uma alternativa válida quando os agentes anti-VEGF não são eficazes e/ou quando estão contra-indicados. Os implantes de dexametasona (Ozurdex®) e de acetato de fluocinolona (Iluvien®) encontram-se aprovados para o tratamento da perda visual associada a EMD refratário a outras terapêuticas. O acetato de triamcinolona (Triensence®) é utilizado de forma *off-label* com a mesma indicação. A principal limitação para a utilização de corticosteróides é o seu perfil de segurança desfavorável, com uma percentagem significativa de doentes a apresentarem aumento da pressão intraocular (com risco acompanhante de desenvolvimento ou agravamento de lesão

glaucomatosa) e desenvolvimento de catarata. Ozurdex® apresenta-se como um implante de 0.7mg de dexametasona que se encontra aprovado para o tratamento de EMD com injeções a cada 6 meses (não existindo, no entanto, dados para um número superior a 7 injeções). O estudo MEAD foi um RCT de avaliação da eficácia e segurança do implante de dexametasona 0.7mg, 0.35mg ou injeção *sham* no tratamento do EMD com duração de 3 anos (Boyer *et al* 2014). O *endpoint* primário de eficácia foi a melhoria superior ou igual a 15 letras ETDRS1 (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) na acuidade visual desde a linha basal. Os resultados aos 36 meses mostraram que 22.2%, 18.4% e 12.0% dos participantes tratados com implante de dexametasona 0.7mg, 0.35mg e *sham*, respectivamente, mostraram aumento da acuidade visual superior ou igual a 15 linhas. O número médio de implantes de dexametasona 0.7mg aos 3 anos foi de 4.1. 67.9% dos doentes fáquicos (com cristalino), desenvolveram catarata no grupo do implante a 0.7mg (vs. 20.4% no grupo *sham*). O Iluvien® é um implante não biodegradável de 190 micrograma de acetato de fluocinolona (AF). Está indicado para a perturbação visual associada ao EMD, que não respondam à restante terapêutica existente. Nos EUA, da indicação consta que o EMD terá que ter respondido a corticoterapia intravítrea prévia. A posologia proposta nos documentos informativos é de um implante, que poderá ter eficácia até 36 meses. É possível, no entanto, a repetição do mesmo ao fim de 12 meses, no caso de recidiva do EMD. No entanto ainda existem relativamente poucos dados acerca do implante repetido de Iluvien®. O estudo FAME (Campochiaro *et al*, 2011) foi um ensaio clínico de avaliação da eficácia e segurança das doses de 0.2 µg/dia (dose baixa) ou 0.5 µg/dia (dose alta) de implante de AF em doentes com EMD. Os doentes com EMD persistente apesar de pelo menos 1 tratamento laser macular foram aleatorizados na razão 1:2:2 para injeção *sham* (n -185), implante de dose baixa (n-375) e implante de dose alta (n-393). O *outcome* primário foi a percentagem de doentes com melhoria da MAVC superior ou igual a 15 letras ETDRS no mês 24. No mês 24 verificou-se uma proporção de participantes com ganho superior ou igual a 15 letras de 28.7%, 28.6% e 16.2%, nos grupos de implante de dose baixa, dose alta e *sham*, respetivamente. Iluvien® apresenta um perfil de segurança compatível com a sua classe, nomeadamente com a ocorrência frequente de catarata e aumento da pressão intraocular. Na grande maioria dos estudos oftalmológicos a avaliação da acuidade visual (AV) é realizada através da tabela padronizada ETDRS, pois esta demonstrou ser mais reprodutível que as restantes tabelas. O processo de avaliação da AV envolve a contagem do número de letras que o doente consegue ver a uma distância pré-determinada, existindo 5 letras por linha (cada linha correspondendo a um nível de AV). Assim, em termos grosseiros, uma melhoria

de 15 letras corresponde a uma melhoria de 3 linhas, o que corresponde a uma melhoria de 3 pontos decimais.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1. Intervenção, Comparadores selecionados e subpopulações

3.1.1. Avaliou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Brolucizumab (Beovu) na indicação “*para a perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)*”.

3.1.2. A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para a avaliação de Brolucizumab.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Perturbação visual por EMD	Brolucizumab	Aflibercept Bevacizumab Ranibizumab	Aflibercept é atualmente o fármaco <i>on-label</i> mais utilizado na prática clínica. Bevacizumab é extensamente utilizado <i>off-label</i> nesta indicação. Ranibizumab é ainda utilizado na prática clínica, embora em menor extensão.
2	Perturbação visual por EMD persistente	Brolucizumab	Implante de dexametasona Implante de acetato de fluocinolona Aflibercept Becavizumab Ranibizumab	Fármacos de segunda e terceira linha, quando outros agentes anti-VEGF são ineficazes ou estão contraindicados.

3.2. Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

<p>Termos de comparação</p>	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p>Brolucizumab</p> <p>Ampola de 0,23mL com dosagem de 120 mg/mL.</p> <p><u>Dosagem recomendada:</u> 6mg/0,05mL em injeção intravítrea</p> <p><u>Esquema posológico</u></p> <p>DMI exsudativa: 1 injeção (6mg) intravitrea a cada 4 semanas nas primeiras 4 doses. Após a “dose de carga” recomenda-se avaliação do doente às 16 semanas (4 meses) após o início do tratamento. O intervalo para as próximas injeções será definido pela atividade da doença na avaliação pós-“dose de carga”: se doença inativa, intervalo de 12 semanas (3 meses), se doença ativa, intervalo de 8 semanas (2 meses).</p> <p>Perturbação visual por EMD: 1 injeção (6mg) intravitrea a cada 6 semanas nas primeiras 5 doses. O intervalo para as próximas injeções será definido pela atividade da doença na avaliação pós-“dose de carga”: se doença inativa, intervalo de 12 semanas (3 meses), se doença ativa, intervalo de 8 semanas (2 meses). Após 12 meses de tratamento, em doentes sem atividade da doença, podem ser considerados intervalos de tratamento até 16 semanas (4 meses).</p> <p><u>Duração da terapêutica</u></p> <p>Longo prazo</p>
------------------------------------	--	--

Medicamento
comparador**Ranibizumab**

Ampola de 0,23mL com dosagem de 10 mg/mL.

Dosagem recomendada: 0,5mg/0,05mL em injeção intravítrea

Esquema posológico

DMI exsudativa e Perturbação visual por EMD: Dose de carga com injeções mensais até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existirem sinais de atividade da doença. Posteriormente, a monitorização e os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico e devem ser baseados na atividade da doença, conforme avaliado pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos.

Se os doentes estiverem a ser tratados de acordo com um regime “tratar e estender” (“*treat-and-extend*”), uma vez atingida a acuidade visual máxima e/ou não existam sinais de atividade da doença, os intervalos de tratamento podem ser estendidos passo a passo até que se verifique recorrência de sinais de atividade da doença ou perda de visão. Os intervalos de tratamento devem ser estendidos por não mais de duas semanas de cada vez para a DMI húmida e podem ser estendidos até um mês de cada vez para o EMD.

Duração da terapêutica

Longo prazo

Aflibercept

Ampola de 0,1mL com dosagem de 40mg/mL.

Seringa pré-cheia de 0,09mL com dosagem de 40 mg/mL.

Dosagem recomendada: 2mg/0,05mL em injeção intravítrea

Esquema posológico

O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante cinco doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses.

Com base na avaliação do médico quanto aos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido em 2 meses ou individualizado, tal como com um regime posológico “tratar e estender” (“*treat-and-extend*”), em que os intervalos de tratamento são normalmente aumentados em incrementos de 2 semanas a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Existem dados limitados para intervalos de tratamentos superiores a 4 meses. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deterioreem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade. Não foram estudados intervalos de tratamentos inferiores a 4 semanas.

Implante de dexametasona

Implante intravítreo em aplicador.

Dosagem recomendada: Implante de 700 microgramas de dexametasona.

Esquema posológico

Perturbação visual por EMD: Deverão ser considerados para novo tratamento os doentes tratados com OZURDEX que tenham tido uma resposta inicial e que, na opinião do médico, podem beneficiar de novo tratamento, sem que sejam expostos a um risco significativo.

		<p>Pode ser realizado um novo tratamento após aproximadamente 6 meses se o doente tiver uma diminuição da visão e/ou um aumento da espessura da retina, secundário a uma recorrência ou agravamento do edema macular diabético.</p> <p>Atualmente, não há experiência relativamente à segurança ou eficácia de administrações repetidas, para além de 7 implantes no EMD.</p> <p>Implante de acetato de fluocinolona</p> <p>Implante intravítreo em aplicador.</p> <p><u>Dosagem recomendada:</u> Implante de 190 microgramas de acetato de fluocinolona.</p> <p><u>Esquema posológico</u></p> <p>Perturbação visual por EMD: A dose recomendada é um implante ILUVIEN no olho afetado.</p> <p>Cada implante ILUVIEN liberta acetato de fluocinolona até 36 meses.</p> <p>Um implante adicional pode ser administrado passados 12 meses, se o doente sentir uma redução da visão ou um aumento na espessura da retina, associados à recidiva ou agravamento do edema macular diabético.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável.
	Medicamento comparador	Não aplicável.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

4.1. As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidas encontram-se na Tabela 3. Classificou-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Ganho de acuidade visual	9	Crítica
Redução da espessura central da retina	6	Importante
Número de injeções	8	Crítica
Estabilidade anatómica	6	Importante
Melhoria da qualidade de vida	9	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>		
Número de eventos oculares graves	9	Crítica
Número de eventos APTC	6	Importante
Mortalidade	8	Crítica
Descontinuação pela ocorrência de EAs	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

5.1. O TAIM submeteu os seguintes estudos: dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados com aflibercept (Estudos Kestrel e Kite) e uma meta-análise em rede.

5.2. Considerou-se que os 3 estudos eram relevantes para a presente avaliação.

5.3. Os estudos KITE e KESTREL são ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por comparador ativo (aflibercept 2 mg), que decorreram por um período de 112 semanas, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, durabilidade e farmacocinética de brolucizumab, quando administrado em intervalos de 16 semanas (Q16W), a doentes com EMD sem

tratamento prévio. No estudo KITE existiram dois braços (brolucizumab 6mg e aflibercept 2mg) e no estudo KESTREL houve um braço adicional para além dos mencionados (brolucizumab 3mg). Trataram-se ambos de estudos de não inferioridade.

5.4. Dada a ausência clínica que permita uma comparação direta ente brolucizumab e todos os comparadores identificados na matriz (excepto aflibercept), foi necessário recorrer a uma comparação indireta e meta-análise em rede, que incluiu também dados relativos aos estudos KITE e KESTREL, pelo que estes estudos foram avaliados no contexto da meta-análise em rede.

Meta-análise em rede – Brolucizumab for Diabetic Macular Edema (Year 2 Data)

5.5. De forma a garantir a inclusão nesta análise de todos os estudos de interesse publicados na literatura relativos à utilização destas intervenções no tratamento de doentes com EMD no contexto em avaliação, esta comparação indireta foi baseada numa revisão sistemática da literatura realizada por uma consultora para o titular de autorização de introdução no mercado. No seu seguimento foi conduzida uma análise de viabilidade com o objetivo de avaliar a exequibilidade de comparações indiretas entre brolucizumab e os comparadores de interesse definidos, para geração de evidência através de meta-análise em rede (NMA).

5.6. O objetivo da revisão sistemática da literatura foi identificar todos os ensaios clínicos aleatorizados que avaliaram a eficácia e segurança de tratamentos para o EMD. A pesquisa foi realizada em março de 2020. Posteriormente, foram identificados estudos adicionais (KITE, KESTREL, YOSEMITE and RHINE), que foram incluídos na NMA (em abril de 2021).

5.7. A extração dos dados foi realizada por dois avaliadores independentes, discrepâncias foram resolvidas recorrendo a um terceiro avaliador. O risco de viés foi avaliado para cada estudo.

5.8. Após exclusão dos estudos que não cumpriam os critérios de inclusão conforme tabela 4 abaixo, 213 artigos (referentes a 32 estudos) foram incluídos na revisão da literatura. A atualização da revisão da literatura identificou mais 4 estudos (KITE, KESTREL, YOSEMITE e RHINE), até abril de 2021, pelo que a NMA inclui um total de 36 RCTs.

Tabela 4- Critérios de elegibilidade para a revisão sistemática da literatura

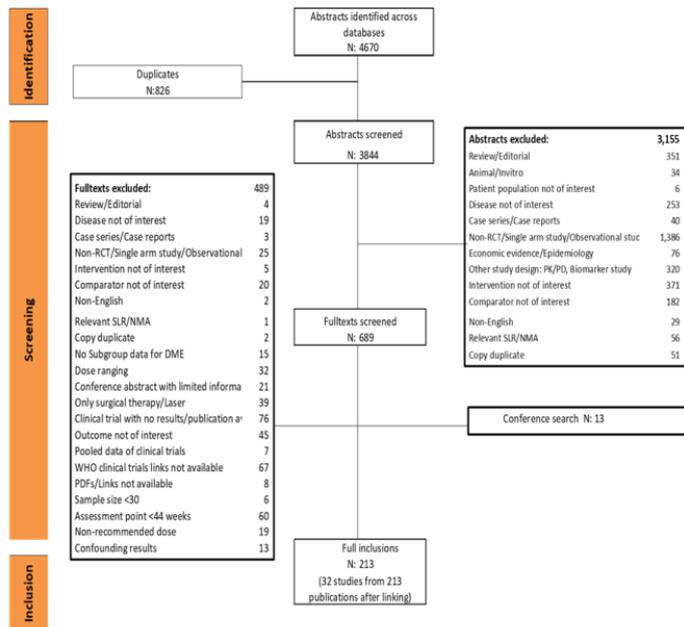
Tabela 4: Critérios de elegibilidade na SLR

Parâmetros	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	- Adultos (≥18 anos) com diagnóstico de EMD	- Estudos em animais/ <i>in vitro</i> - Estudos em crianças/adolescentes
Intervenção	Qualquer uma das terapêuticas em baixo, de forma isolada ou em combinação: - Anti-VEGFs: Ranibizumab; Aflibercept, Bevacizumab, Brolucizumab (molécula em investigação) - Corticosteroides: Fluocinolona, Dexametasona - fotocoagulação a laser - qualquer dos anteriores + vitrectomia Anti-VEGF e Anti-angiopietina-2: Faricimab	- Intervenções sem nenhum dos comparadores/intervenções de interesse - Intervenções não-farmacológicas
Comparadores	Qualquer uma das intervenções administrada de forma isolada ou em combinação	Estudos que comparam qualquer das intervenções com intervenções não-farmacológicas
Medidas avaliadas	Eficácia/segurança e tolerabilidade/qualidade de vida relacionada com a saúde- NEI-VFQ-25	Estudos sem avaliação das medidas de interesse
Desenho dos estudos	RCT – grupos paralelos (com dupla ou tripla ocultação)	- Estudos de braço único; ensaios clínicos não aleatorizados; estudos observacionais; estudos de biomarcadores; estudos epidemiológicos; avaliações económicas; estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica; <i>case report</i> ; <i>case series</i> ; estudos <i>in-vitro</i> ; <i>Letter</i> , editorial, nota - Revisões da literatura; revisões sistemáticas; meta-análises
Linguagem	Inglês	Estudos numa língua que não o inglês
Data da publicação	Sem restrições	
País	Sem restrições	

Legenda: EMD: edema macular diabético; NEI: *National Eye Institute*; RCT: ensaio clínico aleatorizado; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular A; VFQ: questionário da função visual.
Fonte: Novartis Data on File, NMA, 2021⁽¹⁰²⁾

5.9. O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) é apresentado na Figura abaixo:

Figura 6: PRISMA da SLR



Legenda: DME: edema macular diabético; NMA: meta-análise em rede; PD: farmacodinâmica; PK: farmacocinética; PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; RCT: ensaio clínico aleatorizado; SLR: revisão sistemática da literatura; WHO: Organização Mundial de Saúde
Fonte: Novartis Data on File, NMA, 2021⁽¹⁰²⁾

Avaliação da Viabilidade de um Meta Análise em Rede

5.10. As populações entre estudos eram relativamente comparáveis no que diz respeito à média de idades no início do estudo (intervalo: 58-66 anos), rácio entre géneros e valor de HbA1c. A maioria dos doentes incluídos nos estudos eram caucasianos, no entanto os estudos REVEAL e REFINE, incluíram 100% de doentes asiáticos. Quatro dos estudos selecionados incluíram apenas doentes com EMD *naïves* a tratamento; nos restantes estudos em 5% e 43% dos doentes tinham recebido terapêutica anti-VEGF prévia.

5.11. Foi avaliada a heterogeneidade identificada na revisão sistemática da literatura, de forma a fundamentar a exequibilidade de realizar uma NMA.

Desenho do ensaio

As características dos ensaios selecionados estão resumidas abaixo:

- Abouhusein 2020 *“To evaluate the role of adjuvant micropulse laser with aflibercept injections in the management of treatment naive center involving DME, looking at decreased treatment burden and increased efficacy as outcomes after 1 year”*; estudo aberto, de fase não determinada, incluindo 40 olhos e com seguimento de 52 semanas para DME central.
- ADDENDUM *“To examine the efficacy of intravitreal aflibercept and navigated laser as compared to intravitreal aflibercept and conventional laser in diabetic macular oedema (DME) treatment”*, estudo aberto, de fase não determinada, incluindo 43 olhos, com seguimento de 52 semanas, para DME central.
- ALBA *“To report the 12- month results of laser (treatment G1) versus intravitreal bevacizumab combined with laser (treatment G2) in patients with diffuse diabetic macular edema (DME)”*, estudo de fase III, incluindo 57 olhos, ocultação não evidente, seguimento de 52 semanas, para DME difusa com envolvimento central.
- BEVORDEX *“To report the 12- month results of the first head-to-head comparison of a dexamethasone implant (Ozurdex) versus bevacizumab for centerinvolving diabetic macular edema”*, estudo de fase II, incluindo 88 olhos, com ocultação simples, seguimento de 104 semanas para DME central.
- BOLT *“To report the findings at 1 year of a study comparing repeated intravitreal bevacizumab and modified Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) macular laser therapy (MLT) in patients with persistent clinically significant diabetic macular edema (CSME)”*, fase não determinada, incluindo 80 olhos, ocultação simples, seguimento de 104 semanas, DME central.

- Callanan 2013 *“To evaluate Ozurdex (dexamethasone IVT implant) 0.7 mg combined with laser photocoagulation compared with laser alone for treatment of diffuse diabetic macular edema”*, fase II, dupla ocultação, 253 olhos, 52 semanas de seguimento, DME difusa (*macular thickening involving the center of the fovea, accompanied by diffuse leakage from the macular capillary bed, which was not amenable to focal laser treatment as a stand-alone treatment as judged by the clinical site investigator*)
- Callanan 2017 *“To evaluate the noninferiority of DEX implant 0.7 mg administered every 5 months to ranibizumab 0.5 mg, administered as per its European Summary of Product Characteristics (SmPC), in average change in best - corrected visual acuity (BCVA) from baseline over 12 months”*, fase II, 363 olhos, aberto, seguimento de 52 semanas, DME central.
- Chatzirallis 2020 *“The purpose of this study was to compare the anatomical and functional outcomes of ranibizumab versus aflibercept for the treatment of diabetic macular edema (DME)”*, fase não evidente, 112 olhos, ocultação não evidente, seguimento 78 semanas, DME central.
- Chatzirallis 2020 *“To compare intravitreal ranibizumab as monotherapy or in combination with panretinal photocoagulation (PRP) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and coexistent diabetic macular edema (DME) in a long -term follow -up of 24 months”*, fase não evidente, número de olhos não evidente, ocultação não evidente, seguimento 104 semanas, DME central.
- Cserhati 2013 *“The purpose of this study is to evaluate the impact of navigated retinal photocoagulation on the number of intravitreal anti -VEGF injections necessary to maintain visual gain in patients with diabetic macular edema (DME), compared to anti - VEGF monotherapy”*, fase não evidente, 76 olhos, ocultação não evidente, seguimento de 52 semanas, tipo de DME não evidente.
- DA VINCI *“To compare different doses and dosing regimens of VEGF Trap-Eye with laser photocoagulation in eyes with diabetic macular edema”*, fase II, 221 olhos, dupla ocultação, seguimento 52 semanas, DME central.
- IBERA-DME *“To compare visual acuity and spectral domain optical coherence tomography (SDOCT) outcomes associated with intravitreal (IV) bevacizumab vs IV ranibizumab for the management of diabetic macular edema (DME)”*, fase II, 63 olhos, dupla ocultação, 48 semanas, central.

- Kanar 2020 *“To compare the efficacy of a combination therapy regimen (three IAIs followed by subthreshold micropulse yellow laser (SMYL)) compared with IAI monotherapy in DME”*, fase não evidente, 56 olhos, oclusão não evidente, 52 semanas, DME central.
- Kaya 2021 *“To assess the 12- month efficacy and safety of simultaneously administered intravitreal dexamethasone implant (DEX implant) and ranibizumab (simultaneous double protocol) injections in comparison with ranibizumab monotherapy as the firstline treatment of diabetic macular oedema (DMO)”*, fase não evidente; 68 olhos, aberto, 52 semanas, DME central.
- KESTREL *“To evaluate the efficacy and safety of brolucizumab in treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME)”*, fase III, dupla oclusão, até 104 semanas, tipo de DME não especificado.
- Khattab 2019 *“To assess the impact of micropulsed laser (MPL) on modifying the number of aflibercept injections when used as an adjuvant therapy in diabetic macular edema”*, fase IV, 54 olhos, oclusão não evidente, 78 semanas, tipo de DME não evidente.
- KITE *“To evaluate the efficacy and safety of brolucizuma b in treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME)”*, fase III, dupla oclusão, até 104 semanas, tipo de DME não evidente.
- Lucidate *“To compare the functional and structural effects of ranibizumab versus macular laser therapy in patients with center involving diabetic macular edema”*, fase IV, 37 olhos, oclusão simples, 48 semanas, central.
- Maturi 2015 *“To determine whether a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg (dexamethasone delivery system (DDS), Ozurdex) combined with bevacizumab 1.25 mg (Avastin) provides greater benefit than bevacizumab monotherapy in eyes with diabetic macular edema with incomplete response to multiple anti-vascular endothelial growth factor injections”*, fase IV, 40 olhos, oclusão simples, 52 semanas, tipo de DME não evidente.
- MEAD *“To evaluate the safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex, DEX implant) 0.7 and 0.35 mg in the treatment of patients with diabetic macular edema (DME)”*, fase III , 1048 olhos, tripla oclusão, 156 semanas.
- OZLASE *“To evaluate the clinical efficacy and safety of combined repeated Ozurdex and macular laser therapy (MLT) compared with MLT monotherapy in participants with visual impairment due*

to centre involving diabetic macular oedema”, fase III, 80 olhos, ocultação simples (do avaliador de resultados), 56 semanas, central.

- Ozsaygili 2019 *“To compare the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone (DEX) implant versus aflibercept in patients with treatment-naive diabetic macular edema with inflammatory biomarkers”*, fase não evidente, 98 olhos, ocultação simples, 52 semanas, estado de DME não evidente.
- Protocol I *“To evaluate intravitreal 0.5 mg ranibizumab or 4 mg triamcinolone combined with focal grid laser compared with focal grid laser alone for treatment of diabetic macular edema (DME)”*, fase III; 854 olhos, ocultação simples, duração não evidente, central.
- Protocol T *“The relative efficacy and safety of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema are unknown”*, fase III; 660 olhos, dupla ocultação, 52 semanas ± 1 a 104 ± 1 ; central.
- Re-Des Study *“To determine whether there were differences in mean change in best corrected visual acuity (BCVA) of treatment with ranibizumab 0.5 mg versus laser photocoagulation (LP) over 12 months in patients with diabetic macular edema”*, fase não evidente, aberto, 52 semanas.
- READ - 2 *“To compare ranibizumab with focal grid laser or a combination of both in diabetic macular edema (DME); To assess the benefit of increased follow-up and treatment with ranibizumab between months 7 and 36 in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ -2) Study”*, fase II; 126 olhos, aberto, 156 semanas. 156.429 NR
- REFINE *“To demonstrate the efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg pro re nata (PRN) versus laser photocoagulation for the treatment of Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema”*, fase III; 384 olhos, dupla ocultação (avaliador de resultados e doentes, mas o investigador responsável pelo tratamento não estava oculto). 52 semanas.
- RELATION *“To assess efficacy and safety of IVTI RAN 0.5 mg plus laser (COMBI) versus laser monotherapy (LASER) in patients with visual impairment due to diabetic macular oedema in either nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) or proliferative diabetic retinopathy (PDR) and to analyse the relevance of inner versus outer retinal thickness”*, fase IIIb, 128 olhos, dupla ocultação, 52 semanas,.
- RESPOND *“To compare the efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg intravitreal injection, as monotherapy or in combination with laser, with laser monotherapy in patients with visual*

impairment caused by diabetic macular edema", fase IIIb; 237 olhos; aberto, 52 semanas, central e difusa.

- RESTORE (CORE OLE) *"The primary objective of this study was to demonstrate superiority of ranibizumab 0.5 mg as monotherapy or combined with laser therapy over laser alone (the current standard of care) with respect to mean average change in BCVA from baseline over 12 months. Secondary objectives were to evaluate: (1) if ranibizumab 0.5 mg as monotherapy or adjunctive to laser was superior to laser alone in the proportion of patients with VA improvement and with BCVA letter score 73 (20/40 Snellen equivalent) at month 12; (2) the time course of mean change in BCVA letter score and central retinal (subfield) thickness (CRT); (3) patient reported outcomes relative to"*, fase III (a+b), 345 olhos, dupla oclusação (core study); aberto (OLE study) 12 meses (core study); 36 meses (OLE study); DME central.
- RETAIN *"To demonstrate non-inferiority of ranibizumab treat-and-extend (T+E) with without laser to ranibizumab pro re nata (PRN) for best-corrected visual acuity in patients with diabetic macular oedema"*, fase IIIb; 372 olhos; oclusação simples (avaliador de resultados), 104 semanas.
- REVEAL *"The primary study hypothesis was that ranibizumab 0.5 mg monotherapy or combined with laser is superior to laser monotherapy based on mean average change in best-corrected visual acuity (BCVA) over 12 months in Asian patients with visual impairment resulting from diabetic macular edema (DME)"*, fase III; 396 olhos; dupla oclusação, 104 semanas; focal e difusa.
- RHINE *"This study will evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of faricimab administered at 8-week intervals or as specified in the protocol following treatment initiation, compared with aflibercept once every 8 weeks (Q8W), in participants with diabetic macular edema (DME)"*, fase III; dupla oclusação.
- RISE RIDE *"To evaluate the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema (DME) patients"*, fase III; RISE: 377 olhos (um por doente); RIDE: 382 olhos (um por doente); dupla oclusação, 104 semanas, central.
- Soheilian 2012 *"To report the 24-month findings of a randomized clinical trial comparing intravitreal bevacizumab injection alone or in combination with intravitreal triamcinolone acetonide versus macular laser photocoagulation as a primary treatment for diabetic macular edema"*, fase III, 150 olhos, dupla oclusação, 104 semanas, tipo de DME não evidente.

- TREX-DME *“To prospectively evaluate a treat and extend algorithm of ranibizumab with and without navigated laser to monthly dosing for center involving diabetic macular edema”*, fase II; 150 olhos, 104 semanas, central.
- Vasquez 2019 *“To compare the effectiveness of Aflibercept versus dexamethasone in patients with pseudophakic diabetic macular edema”*, 52 semanas, restantes elementos omissos.
- VIVID East *“To evaluate the efficacy and safety of IVT-AFL either every 4 weeks or every 8 weeks (after 5 initial monthly doses) compared with macular laser photocoagulation (with sham injections) in Asian patients with DME, including a subgroup of patients from China”*, fase III; 381 olhos, dupla oclusação, 52 semanas, central.
- VIVID VISTA *“A head-to head comparison was performed between vascular endothelial growth factor blockade and laser for treatment of diabetic macular edema (DME)”*, fase III; 872 olhos (total) VIVID: 406 VISTA: 466; dupla oclusação, 148 semanas, central.
- Vujosevic 2014 *“To report the most recent data on the use of intravitreal dexamethasone implant in diabetic macular edema.”* 156 semanas, restantes elementos não evidentes.
- Weingessel 2020 *“To compare functional anatomical outcomes in eyes with DME treated with anti-VEGF combined with prompt compared to deferred laser therapy and to identify prognostically relevant morphologic al characteristics using high resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) during long term follow-u”*, fase não evidente, 50 olhos, dupla oclusação, 261 semanas, DME difusa com envolvimento central.
- YOSEMITE *“This study will evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of faricimab administered at 8-week intervals or as specified in the protocol following treatment initiation, compared with aflibercept once every 8 weeks (Q8W), in participants with diabetic macular edema (DME)”*.

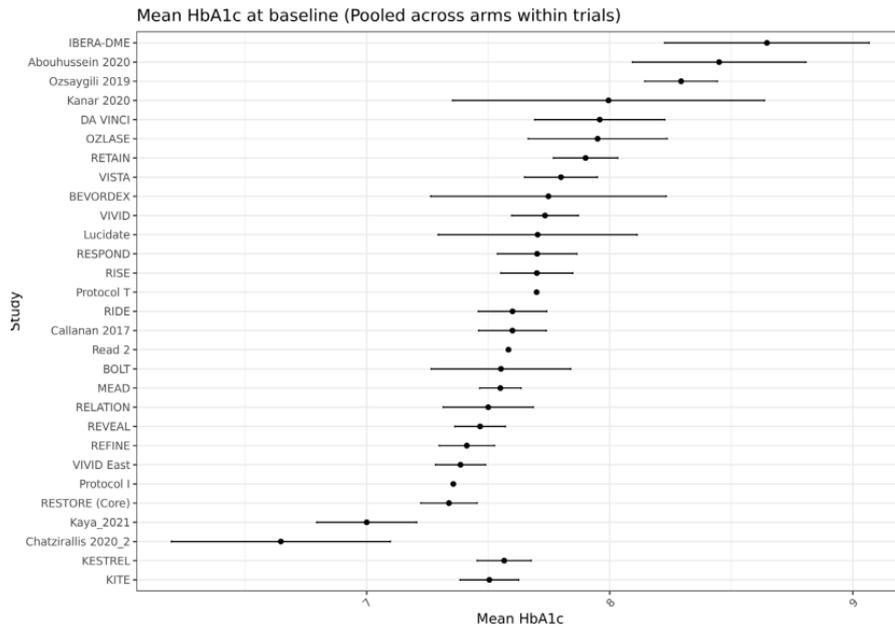
5.12. Os aspetos relevantes destes estudos são:

- Inicialmente foram obtidos 32 ensaios, a que se adicionam mais 7 da atualização.
- A maior parte dos estudos foram ensaios de fase I/II (26 estudos), 3 foram de fase IV, e a fase dos estudos não foi evidente para os restantes 13 ensaios.
- 26 ensaios foram multicêntricos e 15 foram efetuados num só centro
- 18 ensaios foram em dupla oclusação, 8 em oclusação simples, 1 com tripla oclusação e 7 foram abertos.
- O número de sujeitos de ensaio variou de 40 a mais de 1000.

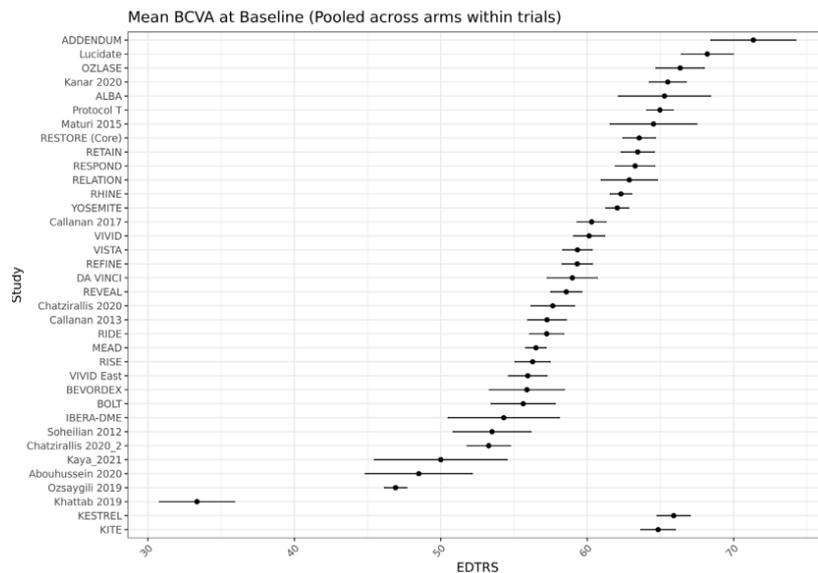
- o A duração do seguimento variou de 48 a 168 semanas.

5.13. No que diz respeito ao tratamento prévio, a maior parte dos estudos incluiu doentes previamente expostos a terapêutica anti-VEGF, mas tal não foi o caso dos estudos existentes com brolucizumab, já descritos, nos quais a terapêutica prévia com anti-VEGF era critério de exclusão.

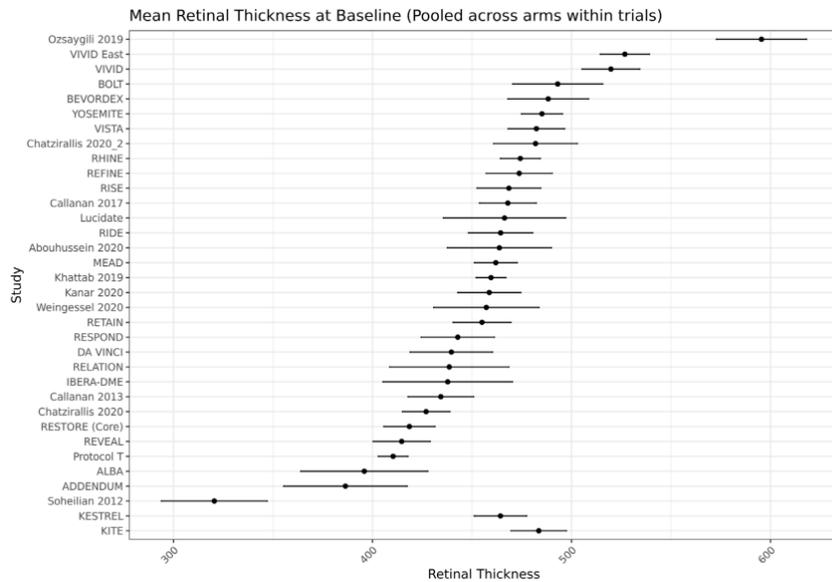
5.14. Sobre a existência de doentes diabéticos, nos estudos do brolucizumab o tempo desde o diagnóstico não estava disponível, mas os níveis de HbA1C estava, conforme figura abaixo:



5.15. No que diz respeito à acuidade visual basal, os dados dos estudos que reportavam este valor estão discriminados na figura abaixo:



5.16. No que diz respeito à espessura da retina, os valores nos 26 estudos em que esta medida era reportada variaram entre 321µm e 596µm, conforme figura abaixo:



5.17. Definição das medidas de resultados

Foi analisado para um conjunto de medidas consideradas relevantes para avaliar a frequência com que são reportados e se existe variabilidade na sua definição.

- BCVA (*best corrected visual acuity*) foi definida como:
 - Proporção de doentes com variação de letras ETDRS (ganho e perda),
 - Proporção de doentes com um BCVA específico e
 - Variação média face à linha basal.

Esta medida foi representada por vários formatos como a escala de Snellen, linhas de EDTRS, letras de EDTRS e Log-MAR.

- No que diz respeito à disponibilidade desta medida de resultados, as tabelas abaixo resumem a situação dos vários estudos, considerando a diferença entre resultados baseados na média e resultados categóricos (i.e., número de linhas, letras, etc.)

Table 4.2: Data Availability - BCVA Continuous

Trial Name	Treatments	Measures Reported - Year 1	Measures Reported - Year 2
RISE RIDE ³	RAN	BCVA EDTRS; SE	BCVA EDTRS; SD

Trial Name	Treatments	Measures Reported - Year 1	Measures Reported - Year 2
VIVID VISTA	AFL; LP	BCVA EDTRS; SD	BCVA EDTRS; SD (100 weeks)
MEAD	DEX	BCVA EDTRS; CI	BCVA EDTRS; CI
DA VINCI	AFL+ LP; LP	BCVA EDTRS	NA
Re-Des Study	LP; RAN	BCVA; SD	NA
Khattab 2019	AFL+ LP; LP	BCVA EDTRS	NA
Vasquez 2019	AFL; DEX	BCVA	NA
Ozsaygılı 2019	AFL; DEX	BCVA EDTRS	NA
Kanar 2020	AFL; AFL+ LP	BCVA (Snellen); BCVA (logMAR); SD	NA
RESPOND	LP; RAN; RAN+ LP	BCVA EDTRS; CI	NA
IBERA-DME	BEV; RAN	BCVA (logMAR); SE	NA
Soheilian 2012	BEV; LP	BCVA (logMAR); SD	BCVA (logMAR); SD
Protocol T	AFL+ LP; BEV+ LP; RAN+ LP	BCVA (E-ETDRS); SD	BCVA (E-ETDRS); SD
Cserhati 2013	RAN; RAN+ LP	BCVA	NA
Lucidate	LP; RAN	BCVA; CI	NA
READ-2	LP; RAN; RAN+ LP	BCVA EDTRS	BCVA EDTRS
RESTORE (CORE)	LP; RAN; RAN+ LP	BCVA EDTRS; SD	NA
Callanan 2017	DEX; RAN	BCVA EDTRS; CI	NA
TREX-DME	RAN; RAN+ LP	BCVA EDTRS	BCVA EDTRS

Trial Name	Treatments	Measures Reported - Year 1	Measures Reported - Year 2
REVEAL	LP; RAN; RAN+ LP	BCVA EDTRS; SD	NA
Vujosevic 2014	DEX	NA	NA
Callanan 2013	DEX+ LP; LP	BCVA EDTRS; SD	NA
OZLASE	DEX+ LP; LP	BCVA; SD	NA
RETAIN	RAN; RAN+ LP	BCVA EDTRS; SD	EDTRS; SD; CI
RELATION	LP; RAN+ LP	BCVA EDTRS; CI	NA
REFINE	LP; RAN	BCVA EDTRS; SD	NA
ADDENDUM	AFL+ LP	BCVA EDTRS; CI	NA
Abouhusein 2020	AFL; AFL+ LP	BCVA (logMar); SE	NA
BEVORDEX	BEV; DEX	BCVA EDTRS; SD	BCVA EDTRS; SD; CI
Maturi 2015	BEV+ DEX; BEV	BCVA EDTRS	NA
BOLT	BEV; LP	BCVA EDTRS; SD	BCVA EDTRS; SD
Protocol I	LP; RAN+ LP	BCVA EDTRS; SD	BCVA EDTRS; SD
KITE	AFL; BEO	BCVA EDTRS Mean; SE	BCVA EDTRS Mean; SE
KESTREL	AFL; BEO	BCVA EDTRS Mean; SE	NA
RHINE	AFL; FAR	BCVA EDTRS Mean; CI	NA
YOSEMITE	AFL; FAR	BCVA EDTRS Mean; CI	NA
Chatzirallis 2020	RAN,AFL	BCVA EDTRS Mean	NA
Kaya 2021	RAN, RAN + DEX	BCVA EDTRS Mean	NA

Trial Name	Treatments	Measures Reported - Year 1	Measures Reported - Year 2
Chatzirallis 2020 ²	RAN, RAN + PRP	BCVA EDTRS Mean	NA
Weingessel 2020	RAN + LP	BCVA (Snellen) Mean, SD	NA
VIVID East	AFL, LP	BCVA EDTRS Mean, SE	NA
ALBA	BEV + LP, BEV	BCVA EDTRS Mean, SD (timepoints)	NA

¹CI (Confidence Interval) extracted from figure in Callanan 2017

²Mean and CI extracted from figures within publications for RELATION, Callanan 2013, MEAD, RISE & RIDE

³SE (Standard Errors) computed from Quartiles presented in Figures from Lucidate and BOLT

Table 4.3: Data Availability - BCVA Categorical

Trial.Name	Treatments	Year 1 outcomes	Year 2 outcomes
RISE RIDE	RAN; Sham	NA	Gain and Loss >=5,10,15,20,25,30
VIVID VISTA	AFL; LP	Loss >=15; Loss <15; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=15; Loss >=10; Loss <10; Loss <15; Gain >=10; Gain >=15
MEAD	DEX	NA	NA
DA VINCI	AFL+ LP; LP	Gain >=10; Gain >=15	NA
Re-Des Study	LP; RAN	NA	NA
Khattab 2019	AFL+ LP; LP	NA	NA
Vasquez 2019	AFL; DEX	NA	NA
Ozsaygili 2019	AFL; DEX	Loss >=10; Loss <10; Gain >=10	NA
Kanar 2020	AFL; AFL+ LP	NA	NA
RESPOND	LP; RAN; RAN+ LP	Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	NA
IBERA-DME	BEV; RAN	Gain >=10; Gain >=15	NA
Soheilian 2012	BEV; LP	NA	NA
Protocol T	AFL+ LP; BEV+LP; RAN+LP	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Gain >=10; Gain >=15
Cserhati 2013	RAN; RAN+ LP	NA	NA
Lucidate	LP; RAN	NA	NA
READ-2	LP; RAN; RAN+ LP	NA	Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15
RESTORE (CORE)	LP; RAN; RAN+ LP	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	NA
Callanan 2017	DEX; RAN	NA	NA
TREX-DME	RAN; RAN+ LP	Loss >=10; Loss <10; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=15; Loss >=15

Trial.Name	Treatments	Year 1 outcomes	Year 2 outcomes
REVEAL	LP; RAN; RAN+ LP	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	NA
Vujosevic 2014	DEX	NA	NA
Callanan 2013	DEX+ LP; LP	Gain >=10	NA
OZLASE	DEX+ LP; LP	Loss >=15; Loss <15; Gain >=10; Gain >=15	NA
RETAIN	RAN; RAN+ LP	NA	NA
RELATION	LP; RAN+ LP	Loss >=15; Loss <15; Gain >=15	NA
REFINE	LP; RAN	Loss >=15; Loss >=10; Loss <10; Loss <15; Gain >=10; >=Gain >=15	NA
ADDENDUM	AFL+ LP	Gain >=10; Gain >=15	NA
Abouhussein 2020	AFL; AFL+ LP	NA	NA
BEVORDEX	BEV; DEX	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=10; Loss <10; Gain >=10
Maturi 2015	BEV+ DEX; BEV	NA	NA

Trial.Name	Treatments	Year 1 outcomes	Year 2 outcomes
BOLT	BEV; LP	Loss >=15; Loss <15; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=15; Loss <15; Gain >=10; Gain >=15
Protocol I	LP; RAN+ LP	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15
KITE	AFL; BEO	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15
KESTREL	AFL; BEO	Loss >=15; Loss >=10; Loss <15; Loss <10; Loss <5; Gain >=5; Gain >=10; Gain >=15	NA
RHINE	AFL; FAR	Loss >=15, Gain >= 15	NA
YOSEMITE	AFL; FAR	Loss >=15, Gain >= 15	NA
Chatzirallis 2020	RAN,AFL	NA	NA
Kaya 2021	RAN, RAN + DEX	NA	Gain >=15
Chatzirallis 2020 2	RAN, RAN + PRP	NA	NA
Weingessel 2020	RAN + LP	NA	NA
VIVID East	AFL, LP	Gain >=10; Gain >=15	NA

- Espessura da Retina

5.18. Esta medida foi definida e denominada de várias formas nos vários ensaios incluídos na revisão sistemática. A tabela abaixo resume as diferentes definições:

Trial Name	Treatments	Measures Reported - Year 1	Measures Reported - Year 2
VIVID VISTA	AFL; LP	Mean; SD	Mean; SD
MEAD	DEX; Sham	Mean; SD	NA
DA VINCI	AFL + LP; LP	Mean	NA
Re-Des Study	LP; RAN	NA	NA
Khattab 2019	AFL + LP; LP	Mean	NA
Vasquez 2019	AFL; DEX	NA	NA
Ozsaygili 2019	AFL; DEX	Mean; SD	NA
Kanar 2020	AFL; AFL + LP	Mean	NA
RESPOND	LP; RAN; RAN + LP	Mean; CI	NA
IBERA-DME	BEV; RAN	Mean; SE	NA
Soheilian 2012	BEV; LP	Mean; SD	Mean; SD
Protocol T	AFL + LP; BEV + LP; RAN + LP	Mean; SD	Mean; SD
Cserhati 2013	RAN; RAN + LP	NA	NA
Lucidate	LP; RAN	Mean; SD	NA
READ-2	LP; RAN; RAN + LP	Mean	NA
RESTORE (CORE)	LP; RAN; RAN + LP	Mean; SD	NA
Callanan 2017	DEX; RAN	Mean	NA
TREX-DME	RAN; RAN + LP	Mean	Mean
REVEAL	LP; RAN; RAN + LP	Mean; SE	NA
Vujosevic 2014	DEX; Sham	NA	NA
Callanan 2013	DEX + LP; LP	Mean; SD	NA

Trial Name	Treatments	Measures Reported - Year 1	Measures Reported - Year 2
OZLASE	DEX + LP; LP	Mean; Median, IQR	NA
RETAIN	RAN; RAN + LP	Mean; Mean Change	Mean; SD; CI
RELATION	LP; RAN + LP	Mean; SD	NA
REFINE	LP; RAN	Mean; SE	NA
ADDENDUM	AFL + LP	Mean	NA
Abouhussein 2020	AFL; AFL + LP	Mean (Timepoint); SD (Timepoint)	NA
BEVORDEX	BEV; DEX	Mean	Mean; SD
Maturi 2015	BEV + DEX; BEV	Mean; SD	NA
BOLT	BEV; LP	Mean; SD	Mean; SD
Protocol I	LP; RAN + LP	Mean; SD	Mean; SD
KITE	AFL; BEO	Mean; SE	Mean; SE
KESTREL	AFL; BEO	Mean; SE	NA
RHINE	AFL; FAR	Mean; CI	NA
YOSEMITE	AFL; FAR	Mean; CI	NA
Chatzirallis 2020	RAN,AFL	Mean	NA
Kaya 2021	RAN, RAN + DEX	Mean	NA
Chatzirallis 2020 2	RAN, RAN + PRP	Mean	Mean
Weingessel 2020	RAN + LP	NA	NA
VIVID East	AFL, LP	Mean	NA
ALBA	BEV + LP, BEV	Mean (Timepoint); SD (Timepoint)	NA

- Frequência de Injeções

5.19. A tabela abaixo identifica os ensaios que reportaram esta medida de resultados:

Table 4.7: Summary of Injection outcomes

Study Name	Treatments	Year 1 Outcomes	Year 2 Outcomes
RISE RIDE	RAN 0.5mg q4w; RAN 0.3mg q4w; Sham	NA	Mean; SD; Median
VIVID VISTA	AFL 2mg q4w; AFL 2mg q8w; LP	Mean; SD	Mean; SD (100 weeks)
MEAD	DEX 0.35mg PRN; DEX 0.7mg PRN; Sham	NA	NA

Study Name	Treatments	Year 1 Outcomes	Year 2 Outcomes
DA VINCI	AFL 2mg q4w + LP; AFL 2mg q8w + LP; AFL 2mg PRN + LP; LP	Mean; SD (48 weeks)	NA
Re-Des Study	RAN 0.5mg PRN; LP	Mean; SD	NA
Khattab 2019	AFL 2mg PRN; AFL 2mg q3w + LP	NA	NA
Vasquez 2019	DEX 0.7mg PRN; AFL 2mg PRN	Mean	NA
Ozsaygili 2019	AFL 2mg PRN; DEX 0.7mg PRN	Mean	NA
Kanar 2020	AFL 2mg PRN; AFL 2mg q4w + LP	Mean; SD	NA
RESPOND	RAN 0.5mg PRN; RAN 0.5mg PRN + LP; LP	Mean; SD	NA
IBERA-DME	BEV 1.5mg PRN; RAN 0.5mg PRN	Mean; SE (48 weeks)	NA
Soheilian 2012	BEV 1.25mg PRN; LP	NA	Mean; SD
Protocol T	AFL 2mg PRN + LP; BEV 1.25mg PRN + LP; RAN 0.3mg PRN + LP	Mean; SD; Median (52+ -1 weeks)	Mean; SD; Median (104 + -1 weeks)
Cserhati 2013	RAN 0.5mg PRN; RAN 0.5mg PRN + LP; RAN 0.5mg PRN + LP	Mean; SD	NA

Study Name	Treatments	Year 1 Outcomes	Year 2 Outcomes
Lucidate	RAN 0.5mg PRN; LP	Mean (48 weeks)	NA
READ-2	RAN 0.5mg PRN; LP; RAN 0.5mg PRN + LP	NA	Mean
RESTORE (CORE)	RAN 0.5mg PRN; RAN 0.5mg PRN + LP; LP	Mean; SD; Median; Range	NA
Callanan 2017	DEX 0.5mg q5m; RAN 0.5mg q4w	Mean; Median; Range	NA
TREX-DME	RAN 0.3mg q4w; RAN 0.3 mg T+E; RAN 0.3mg T+E + LP	Mean	Mean
REVEAL	RAN 0.5mg q4w; RAN 0.5mg q4w + LP; LP	Mean; SD; Median; Range	NA
Vujosevic 2014	DEX 0.7mg PRN; Sham	NA	NA
Callanan 2013	DEX 0.7mg PRN + LP; LP	Mean	NA
OZLASE	DEX 0.7mg PRN + LP; LP	Mean (56 weeks)	NA
RETAIN	RAN 0.5mg T+E + LP; RAN 0.5mg T+E; RAN 0.5mg PRN	NA	Mean; SD; Median; Range
RELATION	RAN 0.5mg PRN + LP; LP	Mean; SD	NA
REFINE	RAN 0.5mg PRN; LP	Mean; SD; Median	NA
ADDENDUM	AFL 2mg PRN + LP; AFL 2mg PRN + LP	Mean; 95 CI	NA

Study Name	Treatments	Year 1 Outcomes	Year 2 Outcomes
Abouhussein 2020	AFL 2mg PRN + LP; AFL 2mg PRN	Mean; SD	NA
BEVORDEX	BEV 1.25mg PRN; DEX 0.7mg PRN	Mean	Mean; SD
Maturi 2015	BEV 1.25mg PRN + DEX 0.7mg; BEV 1.25mg PRN	Mean; Median	NA
BOLT	BEV 1.25mg PRN; LP	Median	Median
Protocol I	LP; RAN 0.5mg q4w + LP; RAN 0.5mg q4w + LP	Median	Median
KITE	BEO 6mg q8 12w; AFL 2.0mg q8w	Mean, SD	Mean, SD
KESTREL	BEO 6mg q8 12w; AFL 2.0mg q8w	Mean, SD	NA
RHINE	AFL 2.0mg q8w; FAR 6.0mg q4w	Approx Mean, SD	NA
YOSEMITE	AFL 2.0mg q8w; FAR 6.0mg q8w	Approx Mean, SD	NA
Chatzirallis 2020	RAN PRN, AFL PRN	NA	NA
Kaya 2021	RAN, RAN + DEX	Mean	NA
Chatzirallis 2020 2	RAN PRN, RAN PRN + PRP	NA	Mean, SD
Weingessel 2020	RAN + LP	NA	NA
VIVID East	AFL, LP	Mean, SD	NA

- Evolução da escala ETRS DR

5.20. A maior parte dos estudos não reportou esta medida. Os que o fizeram (incluindo os estudos do brolocizumab) fizeram-no de forma coerente.

- Eventos adversos

5.21. É analisado o reporte de eventos adversos nos vários ensaios, incluindo a descontinuação do estudo por eventos adversos.

5.22. Apesar desta heterogeneidade entre as características no início dos estudos e na definição dos parâmetros avaliados e das diferenças entre RCTs em termos de tamanho da amostra, fase e ocultação, os estudos identificados pela SLR foram considerados relevantes para a avaliação dos efeitos relativos dos tratamentos numa NMA.

5.23. Na meta análise os resultados de cada uma das medidas de resultados serão apresentados nos termos de uma meta análise clássica (frequentista). Os resultados são apresentados no modelo de efeitos variáveis (*random effects*). Para medidas de resultados de contagem é utilizado o método de Mantel-Haenszel. Para medidas contínuas o τ^2 é estimado pelo método de DerSimonian and Laird.

5.24. É descrita em detalhe a alocação dos estudos às opções de tratamento. Os tratamentos para a DME entre si no que diz respeito à molécula usada, dose e regime de tratamento. São apresentadas tabelas que detalham os regimes e salientam a heterogeneidade. Para construir

redes de evidência ancoradas foi necessária agregação/simplificação dos regimes de tratamento. Na prática a alocação aos tipos de tratamento dependeu em regra da molécula e da adição de LP (*Laser Phototherapy*)/DEX (dexametasona implante).

5.25. Os autores assumem que esta simplificação exige que se presumam alguns aspetos, nomeadamente:

- Que a dose administrada não é relevante para os resultados (só o ranibizumab é que tem duas dosagens, e no caso do bevacizumab são também utilizadas quantidades variáveis). Apresentadas análises sumárias que suportam este pressuposto.
- São excluídas doses utilizadas nos ensaios, mas que não foram aprovadas pelo regulador.
- A frequência de utilização da molécula (nomeadamente esquemas PRN vs LP) também não foi considerada relevante.
- A adição de LP coloca o tratamento numa diferente opção da rede, mesmo nas medidas de resultados com menos probabilidade de serem afetadas por esta terapêutica
- Para a frequência de injeções a atribuição a tratamentos (nós da rede de evidência) foi baseada na frequência de tratamento (i.e. qw4, PRN, T+E (*treat and extend*)), com as diferentes doses incluídas no mesmo nó da rede. É referida a incerteza no estudo REVEAL (Ishibashi 2015), em que q4w não é estrito, uma vez que a frequência mensal só é mantida se não for atingida visão estável.

5.26. Foi efetuado um ajustamento de co-variáveis para a medida BCVA, nomeadamente frequência de injeções, idade, BCVA basal e espessura da retina. Salienta-se que o número de estudos é reduzido para aferir de forma segura o impacto destas co-variáveis.

5.27. Foi apresentado um formato gráfico de BCVA vs co-variável, e salientado que esta avaliação só tem significado com pelo menos 3 estudos, para permitir a criação de uma linha de regressão.

5.28. Os autores concluem que existe heterogeneidade na evidência disponível, nomeadamente no que diz respeito a dimensão da amostra, fase e ocultação. Também a disponibilidade dos dados se mostrou heterogénea, nomeadamente a forma como foram reportadas as medidas de resultados nos diferentes estudos considerado. No entanto foi considerado adequado manter estes estudos na NMA. Por este motivo foi utilizado um modelo multinomial aos dados, com o objetivo de sintetizar estas medidas de resultados e incluir a evidência disponível.

Meta-análise em rede

5.29. Foram testados os modelos de efeitos fixos e aleatórios para todos os modelos. Considerando a heterogeneidade dos dados, optou-se pelo modelo de efeitos aleatórios, exceto quando se encontrou uma $DIC \geq 3$ a favor do modelo de efeitos fixos.

5.30. São descritos outros aspetos processuais da NMA.

A inconsistência é avaliada por um teste de inconsistência global (Dias, Ades, and Welton 2018). Os estudos que violam a presunção de inconsistência são identificados graficamente conforme exemplificado abaixo:

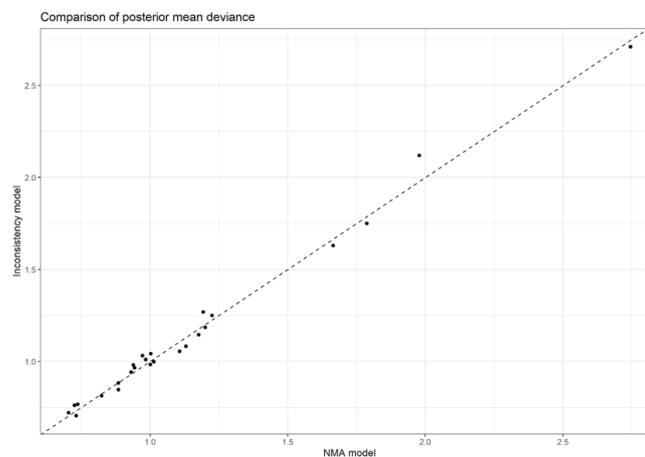


Figure 5.4: Inconsistency Plot (Results far below horizontal line indicate consistency assumption is violated)

5.31. A inconsistência também é avaliada pela pontuação DIC.

Os estudos foram considerados como dizendo respeito ao ano 1 se a data absoluta de diferença face às 52 semanas não fosse superior a 5 semanas e ao ano 2 se não fosse superior a 5 semanas face às 104 semanas. Outros pontos temporais que não cumprem este critério foram removidos da análise.

5.32. Para agregar os dados de diferentes tratamentos incluídos no mesmo nó da rede é descrita a metodologia estatística para situações em que a medida é contínua com base na agregação da média e desvio padrão. Sempre que a medida de resultados era um valor discreto (por exemplo uma contagem) os dados foram agregados por adição das observações.

5.33. O cálculo da dimensão da amostra foi baseado no número de olhos envolvido.

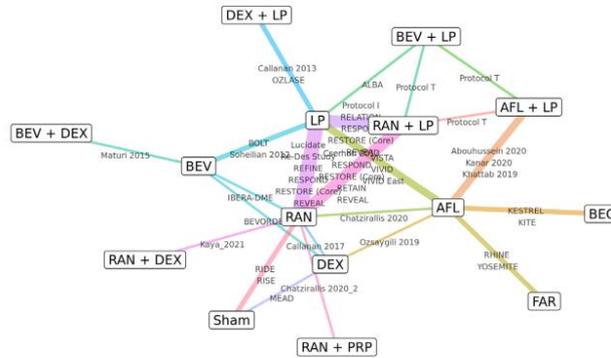
Sempre que o estudo não indica um desvio padrão, o mesmo foi calculado ou presumido.

Resultados de eficácia comparadas:

- **Variação da MAVC no Ano 1 e Ano 2 (Ganho da acuidade visual, crítico, 9)**

5.34. É descrita a forma como foram utilizados os resultados dos vários estudos e listados os mesmos.

5.35. A rede de evidência para resultados a 1 ano é a representada abaixo:



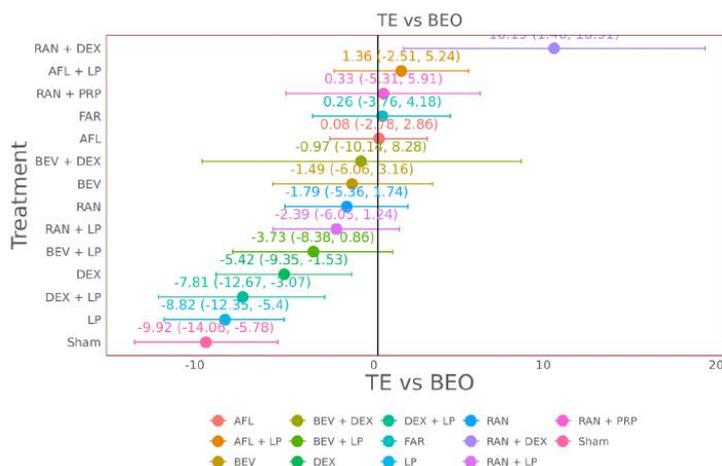
Number of studies: 37 Number of potential inconsistencies (among 2-arm trials) is 6

5.36. De notar que existe uma comparação direta entre o nó “brolucizumab-BEO” e o nó “aflibercept-AFL” e existe uma comparação através do aflibercept com o nó “Ranibizumab – RAN”. Já com o nó “bevacizumab – BEV” a comparação é feita através do ranibizumab.

5.37. O modelo de efeitos aleatórios é utilizado para esta medida de resultados por se verificar que o *Deviance Information Criterion (DIC)* é inferior conforme tabela abaixo:

Model	DIC	pD	Totalresdev	Datapoints	SD
Fixed Effect	335.35	51.54	149.28	78	
Random Effect	282.78	72.08	76.17	78	1.78
Fixed Effect Inconsistency	269.09	58.56	75.99	78	
Random Effect Inconsistency	271.78	62.46	74.78	78	0.45

5.38. O gráfico seguinte mostra o gráfico floresta relativo à variação da MAVC com os vários tratamentos estudados versus brolucizumab desde o início dos estudos incluídos até ao Ano 1:



5.39. Para o Ano 2, o número de estudos é muito inferior, resultando na seguinte rede:

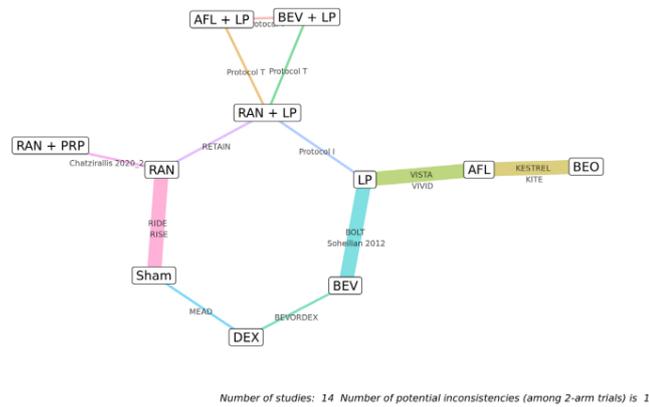
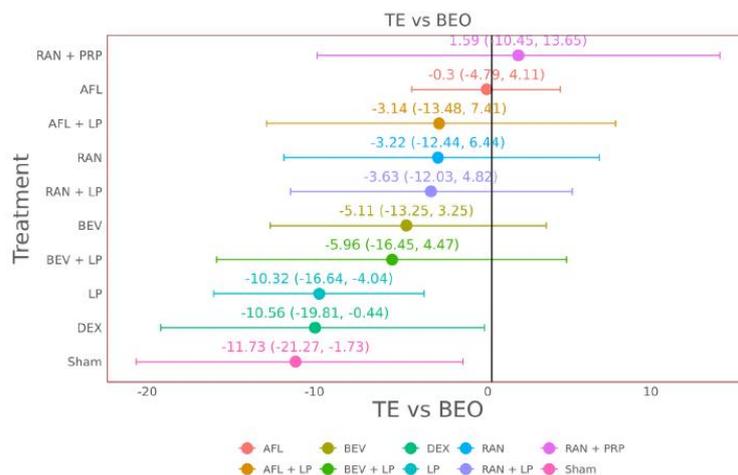


Figure 5.16: Year 2 Network Diagram for BCVA

5.40. O gráfico seguinte mostra o gráfico floresta relativo à variação da MAVC com os vários tratamentos estudados versus brolucizumab desde o início dos estudos incluídos até ao Ano 2:



5.41. Salienta-se que os intervalos de confiança para os comparadores de interesse na população 1 (aflibercept, bevacizumab e ranibizumab), incluem o valor zero, não ficando provado benefício adicional de brolucizumab em relação à variação da MAVC nos Anos 1 e 2.

	Varição da MAVC no ano 1 Diferença média (IC 95%)	Varição da MAVC no ano 2 Diferença média (IC 95%)	Varição da MAVC do ano 1 para o ano 2
Comparadores	Brolucizumab vs. comparadores		
Nr. estudos, modelo	37 RCTs incluídas, modelo de efeitos aleatórios	14 RCTs incluídas, modelo de efeitos aleatórios	Modelo de efeitos aleatórios
Aflibercept	-0.08 (-2.38 a 2.78)	0.3 (-4.11 a 4.79)	0.37 (-4.32 a 5.11)
Bevacizumab	1.49 (-3.16 a 6.06)	5.11 (-3.25 a 13.25)	4.07 (-12.35 a 4.31)
Ranibizumab	1.70 (-1.74 a 5.36)	3.22 (-6.44 a 12.44)	1.61 (-7.85 a 10.64)

- **Proporção de participantes com perda ou ganho ≥ 15 letras e ≥ 10 letras no Ano 1 e Ano 2**

5.42. A medida de resultados focada nesta secção é BCVA mas em termos de doentes que ganharam ou perderam letras. Foram consideradas quatro categorias, perda de ≤ 15 letras, perda de ≤ 10 , ganho de ≥ 15 e ganho de ≥ 10 com o efeito de tratamento reportado como risco relativo.

5.43. Os resultados relativos à perda de ≥ 15 letras ou ≥ 10 letras não atingiram significado estatístico com nenhum dos tratamentos analisado, uma vez que os IC 95% incluem o 0.

5.44. Quanto à proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras e ≥ 10 letras, os resultados apresentados baseiam-se num número baixo de doentes, pelo que não é possível efetuar uma análise fidedigna aos resultados apresentados. Para os estudos que têm resultados a dois anos, os resultados foram comparáveis com os obtidos a um ano.

- **Proporção de participantes com melhoria de 2 estadios na gravidade de RD da escala DRSS (*Diabetic Severity Scale*)**

5.45. Relativamente à proporção de doentes com melhoria de 2 estadios na gravidade de RD da escala DRSS, no ano 1 e no ano 2, não foi possível concluir sobre o benefício de brolucizumab relativamente a bevacizumab, aflibercept e ranibizumab (diferenças sem significado estatístico, com intervalo de confiança a incluir o zero).

- Variação da espessura da retina no Ano 1 a Ano 2 (redução da espessura central da retina, importante, 6)

5.46. A rede de evidência para os resultados ao primeiro ano é a seguinte:

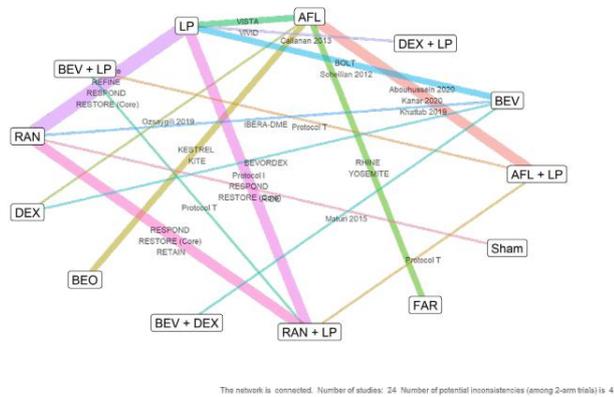
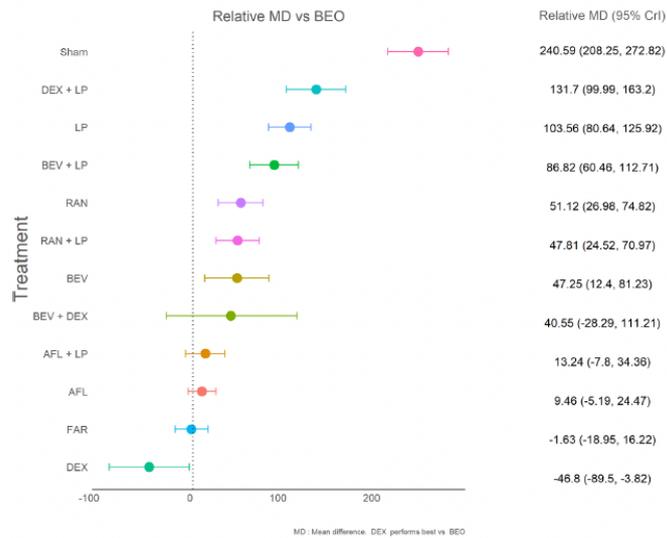
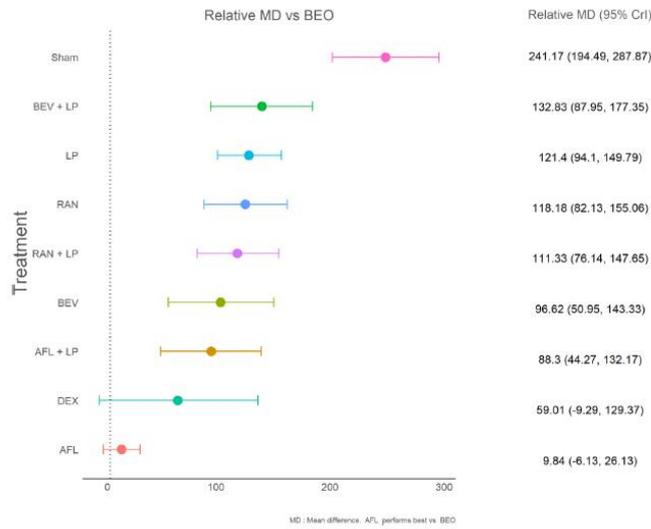


Figure 5.124: Network Diagram Year 1

5.47. O gráfico seguinte trata-se da comparação entre os vários tratamentos analisados vs brolucizumab quanto à variação da espessura da retina no 1.º ano:



5.48. Quanto aos mesmo resultados, mas no 2º ano, o gráfico seguinte resume os dados analisados:



5.49. Brolucizumab parece ser superior a bevacizumab (com ou sem fotocoagulação adjuvante) e ranibizumab (com ou sem fotocoagulação adjuvante) no ano 1 e 2. Assim, é possível concluir com grau de evidência baixo, que brolucizumab apresenta benefício adicional relativamente a bevacizumab e ranibizumab, em relação à espessura da retina no ano 1 e 2. Não existe evidência de benefício relativamente a aflibercept.

Comparadores	Varição da espessura da retina no Ano 1	Varição da espessura da retina no Ano 2
	Brolucizumab vs. Comparadores	
N.º estudos, modelos	24 RCTs incluídas, modelo de efeitos aleatórios	12 RCTs incluídas, modelo de efeitos aleatórios
Aflibercept	-9.46 (-24.47 a 5.19)	-9.84 (-26.13 a 6.13)
Bevacizumab	-47.25 (-81.23 a -12.4)	-96.62 (-143.33 a -50.95)
Ranibizumab	-51.12 (-74.82 a -26.98)	-118.18 (-155.06 a -82.12)

Frequência de injeções (crítica, 8)

5.50. A frequência de injeções não foi analisada por NMA, mas sim atribuída a cada nó da rede e estimada utilizando a agregação de dados quer para o ano 1 quer para o ano 2.

5.51. Para obter a frequência de injeção média agregada consideraram-se dois processos, uma utilizando meta-análise fixa e aleatória, e outra por média ponderada. Considerando a heterogeneidade dos estudos, considera-se mais adequado a estimativa com efeitos aleatórios.

5.52. Foram excluídos alguns resultados, um por só reportarem a média de injeções após a dose de carga, e outra (com bevacizumab) por ser considerado um “outlyer”. Os resultados obtidos são os expostos abaixo.

Treatment Nodes	Treatment Modality	Timepoint	Fixed Effect	Fixed Effect SE	Random Effect	Random Effect SE	Q value	p-val Q	Between Study Variance	mean.inj	sd.inj	se.inj
AFL PRN	AFL	1.000	5.390	0.290	5.390	0.290	0.000			5.390	1.540	0.290
AFL PRN + LP	AFL	1.000	7.940	0.120	6.360	1.510	314.390	0.000	3.000	8.230	2.180	0.130
AFL q4w	AFL	1.000	12.260	0.110	12.210	0.240	8.990	0.010	0.370	12.170	2.410	0.120
AFL q4w + LP	AFL	1.000	3.450	0.080	6.990	3.790	298.170	0.000	5.360	7.850	2.260	0.270
AFL q8w	AFL	1.000	8.560	0.050	8.560	0.060	6.870	0.140	0.090	8.550	1.300	0.050
AFL q8w + LP	AFL	1.000	7.200	0.270	7.200	0.270	0.000			7.200	1.740	0.270
AFL PRN + LP	AFL	2.000	14.200	0.320	14.200	0.320	0.000			14.200	4.600	0.320
AFL q4w	AFL	2.000	21.910	0.340	21.940	0.650	3.640	0.060	0.780	21.910	5.800	0.340
AFL q8w	AFL	2.000	13.320	0.120	13.320	0.140	3.940	0.270	0.130	13.290	3.050	0.120

Figure 6.1: Injection Frequency Aflibercept

Treatment Nodes	Treatment Modality	Timepoint	Fixed Effect	Fixed Effect SE	Random Effect	Random Effect SE	Q value	p-val Q	Between Study Variance	mean.inj	sd.inj	se.inj
BEO 6 mg q8/12w	BEO	1.000	6.890	0.070	6.900	0.100	2.330	0.130	0.110	6.900	1.250	0.070
BEO 6 mg q8/12w	BEO	2.000	10.440	0.150	10.440	0.150	1.010	0.320	0.020	10.450	2.870	0.150

Figure 6.2: Injection Frequency Brolucizumab

Treatment Nodes	Treatment Modality	Timepoint	Fixed Effect	Fixed Effect SE	Random Effect	Random Effect SE	Q value	p-val Q	Between Study Variance	mean.inj	sd.inj	se.inj
BEV PRN	BEV	1.000	9.840	0.550	9.840	0.550	0.000			9.840	3.110	0.550
BEV PRN + LP	BEV	1.000	9.700	0.160	9.700	0.160	0.000			9.700	2.300	0.160
BEV PRN	BEV	2.000	14.200	1.680	14.200	1.680	0.000			14.200	7.900	1.680
BEV PRN + LP	BEV	2.000	15.300	0.390	15.300	0.390	0.000			15.300	5.300	0.390

Figure 6.3: Injection Frequency Bevacizumab

5.53. Os resultados apresentados baseiam-se num conjunto de doentes tratados com regimes extremamente heterogêneos, razão pela qual não foi possível realizar uma NMA comparativa com brolucizumab. Não é possível retirar conclusões quanto às diferenças na frequência de injeções entre brolucizumab e os restantes tratamentos.

5.54. Não foram apresentados resultados relativos à estabilidade anatômica (importante, 6) e à melhoria da qualidade de vida (crítica, 9).

Resultados de segurança comparada:

5.55. A rede de evidência utilizada para o parâmetro eventos adversos graves oculares é a mencionada abaixo:

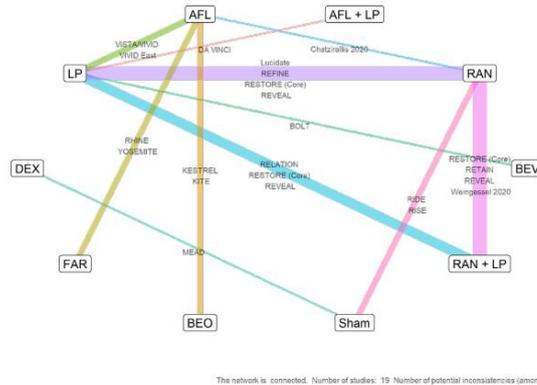
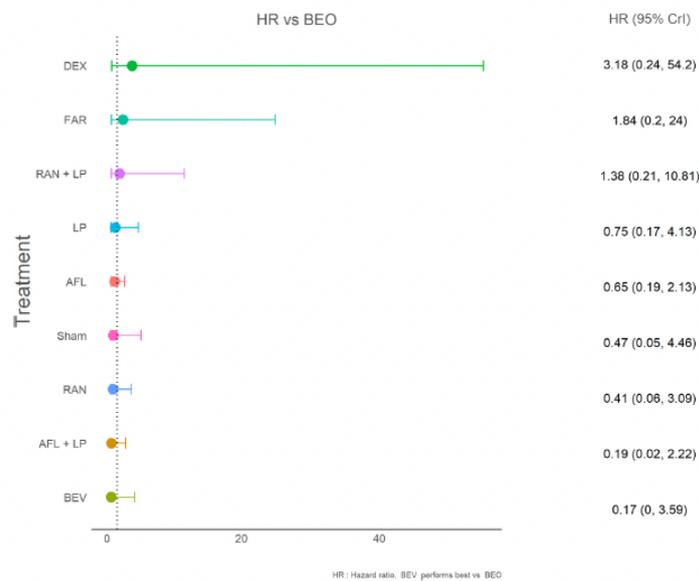


Figure 5.112: Network Diagram Ocular Adverse Events

5.56. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

5.57. O seguinte gráfico apresenta os HR vs brolucizumab para os vários tratamentos analisados, no que diz respeito a EAs graves:



5.58. Quantos aos EAs oculares de interesse (catarata, endoftalmite, inflamação intraocular, diminuição da AV, descolamento da retina e rasgadura da retina), devido à heterogeneidade da recolha destes eventos, a meta análise não é possível, logo o que é apresentado é a agregação dos dados dos diferentes estudos. No entanto, não foram apresentados dados que incluam o brolucizumab.

Study	Treatment	Safety population N	AE n	Point.Est	Lower	Upper
KESTREL	AFL	187	3	0.01604	0.00332	0.04617
VISTA VIVID	AFL	578	3	0.00519	0.00107	0.01509
Pooled	AFL	765	6	0.00784	0.00288	0.01699
KESTREL	BEO	189	0	0	0	0.01933
Pooled	BEO	189	0	0	0	0.01933
VISTA VIVID	LP	287	1	0.00348	9e-05	0.01926
REFINE	LP	75	0	0	0	0.048
RESTORE (Core)	LP	110	2	0.01818	0.00221	0.06414
REVEAL	LP	128	0	0	0	0.02841
Pooled	LP	600	3	0.005	0.00103	0.01454
REFINE	RAN	307	1	0.00326	8e-05	0.01801
RESTORE (Core)	RAN	115	0	0	0	0.03157
REVEAL	RAN	133	0	0	0	0.02735
Pooled	RAN	555	1	0.0018	5e-05	0.01
RESTORE (Core)	RAN + LP	120	2	0.01667	0.00202	0.05891
REVEAL	RAN + LP	132	2	0.01515	0.00184	0.05366
Pooled	RAN + LP	252	4	0.01587	0.00434	0.04014

5.59. A medida de resultados relevante de EAs não oculares graves são os efeitos APTC. Descreve-se sumariamente esta análise por poder ser relevante neste contexto, ainda que, por exemplo, o AVC está considerado na medida seguinte.

5.60. A rede de evidência utilizada é a seguinte:

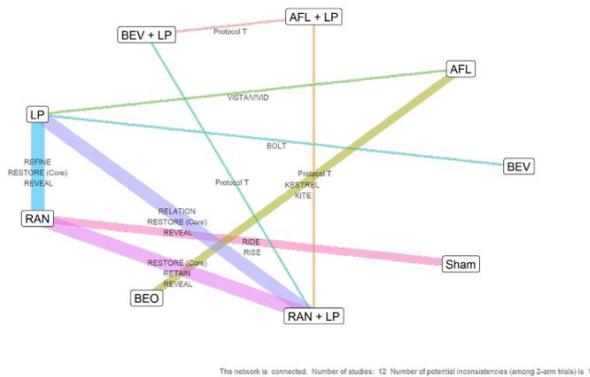
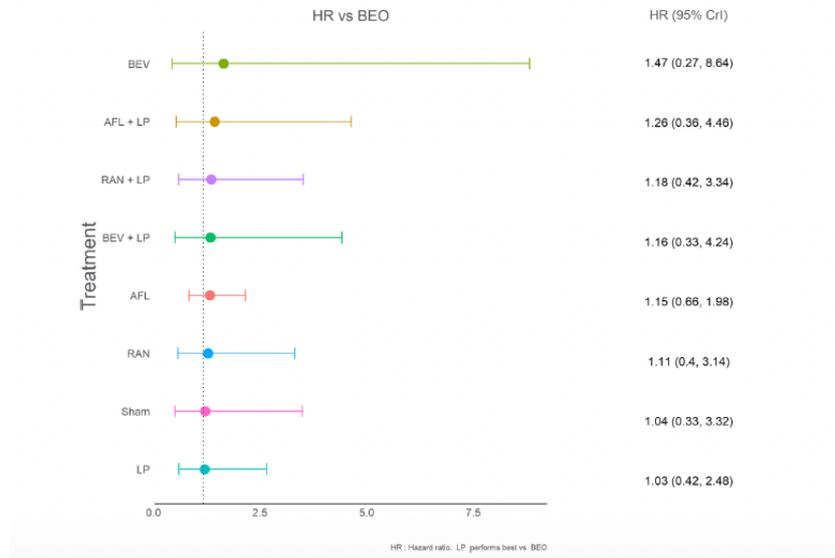


Figure 5.118: Network Diagram Non-Ocular Adverse Events

Beovu (Brolucizumab)

5.61. É usado o modelo de efeitos aleatórios.

5.62. O gráfico seguinte mostra os HRs vs brolucizumab para os vários tratamentos analisados, no que diz respeito aos EAs não oculares:



5.63. Quanto aos EAs não oculares de interesse (mortalidade por todas as causas e AVC), não se verificaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento analisados.

Comparador	Eventos adversos oculares sérios	Eventos adversos não oculares sérios
	Brolucizumab vs comparadores	
Nr. estudos, modelo	19 RTCS incluídas, modelo de efeitos aleatórios	19 RTCS incluídas, modelo de efeitos aleatórios
Aflibercept	0.65 (0.19 a 2.13)	1.15 (0.66 a 1.98)
Bevacizumab	0.17 (0 a 3.59)	1.47 (0.27 a 8.64)
Ranibizumab	0.41 (0.06 a 3.09)	1.11 (0.4 a 3.14)

5.64. Os dados da SLR incluem medidas de “descontinuação do estudo” e “descontinuação do tratamento”. A maior parte dos estudos não reportam “descontinuação do tratamento”.

5.65. A rede de evidência utilizada para a descontinuação do estudo por eventos adversos é a seguinte:

- 6.2. Relativamente à população 1, não foi possível demonstrar benefício adicional de brolucizumab relativamente à aflibercept, relativamente a nenhuma das medidas de eficácia definidas. Brolucizumab apresenta benefício adicional relativamente a bevacizumab (ano 1: -47.25 (-81.23 a -12.4), ano 2: -96.62 (-143.33 a -50.95)) e ranibizumab (ano 1: -51.12 (-74.82 a -26.98); ano 2: -118.18 (-155.06 a -82.12)) na medida espessura da retina no ano 1 e 2. Relativamente a todas as outras medidas de eficácia, não é possível concluir sobre o benefício adicional de brolucizumab em relação a bevacizumab ou ranibizumab.
- 6.3. Relativamente segurança, na população 1, não é possível concluir sobre o benefício adicional de brolucizumab, relativamente a nenhum dos comparadores definidos (aflibercept, bevacizumab ou ranibizumab).
- 6.4. Relativamente à população 2, não foi apresentada evidência para esta população.

7. Qualidade da evidência submetida

- 7.1. Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.
- 7.2. A meta-análise em rede apresentava várias limitações:
- heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise: foram incluídos estudos de fase 1 a fase 4, realizados em diferentes anos, com tamanho amostral e regimes de tratamento variados, incluindo várias doses de cada fármaco agrupadas nos mesmos nós. Muitos dos estudos não apresentavam uma descrição detalhada das características-base dos doentes incluídos, os outros apresentavam características base heterogéneas. Também a definição das medidas de eficácia e segurança não foi uniforme entre os estudos.
 - não foi apresentada evidência para todas as medidas de interesse (por exemplo, não foi apresentada evidência para a qualidade de vida, uma medida de eficácia crítica) e não foi possível realizar meta-análise para outras medidas, devido à heterogeneidade entre os estudos (por exemplo, para o número de injeções, também uma medida de eficácia crítica).
 - o brolucizumab apenas se encontrava ligado ao resto da rede através do aflibercept (estudos KESTREL e KITE), o que aumentou a incerteza dos modelos.
- 7.3. A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. Avaliou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Brolucizumab na indicação *“para a perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)”*.
- 8.2. Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de Brolucizumab em duas populações:
- a primeira, uma população com perturbação visual por EMD, em que a intervenção era brolucizumab e os comparadores eram aflibercept, bevacizumab e ranibizumab.
 - a segunda, uma população com perturbação visual por EMD persistente, em que a intervenção era brolucizumab e os comparadores eram: implante de dexametasona, implante de acetato de fluocinolona, aflibercept, bevacizumab e ranibizumab.
- 8.3. Considerou-se que o único estudo submetido relevante para a presente avaliação era uma meta-análise em rede precedida de uma revisão sistemática da literatura, que identificou todos os estudos que avaliaram a eficácia e segurança de tratamentos para o EMD. Uma vez que os estudos que ligaram o brolucizumab à restante rede de evidência (através do aflibercept), só incluíram doente não previamente tratados para o EMD, considera-se que a evidência submetida apenas permite avaliar o benefício adicional de brolucizumab relativamente aos comparadores, na população 1.
- 8.4. Na população 1, não foi possível demonstrar benefício adicional de brolucizumab relativamente à aflibercept, relativamente a nenhuma das medidas de eficácia ou segurança definidas.
- 8.5. Na população 1, brolucizumab apresenta benefício adicional relativamente a bevacizumab (ano 1: -47.25 (-81.23 a -12.4), ano 2: -96.62 (-143.33 a -50.95)) e ranibizumab (ano 1: -51.12 (-74.82 a -26.98); ano 2: -118.18 (-155.06 a -82.12)) na medida de eficácia espessura da retina no ano 1 e 2. Relativamente a todas as outras medidas de eficácia e segurança, não é possível concluir sobre o benefício adicional de brolucizumab em relação a bevacizumab ou ranibizumab.
- 8.6. No entanto, pelas razões apresentadas na secção anterior, a certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.
- 8.7. Assim, conclui-se que não existe evidência de benefício adicional de brolucizumab relativamente a nenhum dos comparadores, na indicação *“para a perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)”*.

9. Valor terapêutico acrescentado

9.1. Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Brolucizumab na indicação “*para a perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)*”.

9.2. Considerou-se que a meta-análise em rede submetida não é informativa para a tomada de decisão sobre o valor terapêutico adicional de brolucizumab relativamente aos comparadores definidos para a população 2.

9.3. Considerou-se que relativamente à população 1, não existe prova de VTA. No entanto, considerando-se o efeito benéfico de brolucizumab, recomendou-se o seu financiamento ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores bevacizumab, ranibizumab e aflibercept.

9.4. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- uma meta-análise em rede precedida de uma revisão sistemática da literatura, que identificou todos os estudos que avaliaram a eficácia e segurança de tratamentos para o EMD. Uma vez que os estudos que ligaram o brolucizumab à restante rede de evidência (através do aflibercept), só incluíram doente não previamente tratados para o EMD, considera-se que a evidência submetida apenas permite avaliar o benefício adicional de brolucizumab relativamente aos comparadores, na população 1.

9.5. Na população 1, não foi possível demonstrar benefício adicional de brolucizumab relativamente à aflibercept, relativamente a nenhuma das medidas de eficácia ou segurança definidas. No entanto, aflibercept foi considerado não inferior a brolucizumab nos estudos KESTREL e KITE.

9.6. Na população 1, brolucizumab apresenta benefício adicional relativamente a bevacizumab (ano 1: -47.25 (-81.23 a -12.4), ano 2: -96.62 (-143.33 a -50.95)) e ranibizumab (ano 1: -51.12 (-74.82 a -26.98); ano 2: -118.18 (-155.06 a -82.12)) na medida de eficácia espessura da retina no ano 1 e 2. Relativamente a todas as outras medidas de eficácia e segurança, não é possível concluir sobre o benefício adicional de brolucizumab em relação a bevacizumab ou ranibizumab.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Beovu (Brolucizumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Brolucizumab na indicação terapêutica:

Beovu é indicado em adultos para o tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD).

Considerou-se que a meta-análise em rede submetida não é informativa para a tomada de decisão sobre o valor terapêutico adicional de brolucizumab relativamente aos comparadores definidos para a população 2.

Relativamente à população 1, considerou-se que não existe prova de VTA. No entanto, considerando-se o efeito benéfico de brolucizumab, recomendou-se o seu financiamento ao abrigo do art.º 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores bevacizumab, ranibizumab e aflibercept.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL. Clinical Study Report, Week 52 analysis)
2. A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE. Clinical Study Report, Week 52 analysis)
3. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema DAVID M. BROWN, et al., AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY JUNE 2022
4. Brolucizumab for Diabetic Macular Edema: Network MetaAnalysis (Year 2 Data) Philip Cooney; Swarnendu Chatterjee 24 January 2022
5. Beovu® (brolucizumab) – relatório de vantagem terapêutica Tratamento em doentes adultos da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD) – Novartis; setembro 2023.