

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ILUVIEN (ACETONIDO DE FLUOCINOLONA)

*Prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho*

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

28/07/2022

---

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 18/07/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Acetonido de fluocinolona

**Nome do medicamento:** Iluvien

**Apresentação:** 1 implante intravítreo em aplicador, doseado a 190 µg, n.º registo 5436613.

**Titular da AIM:** Alimera Sciences Europe Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Iluvien (Acetonido de fluocinolona) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para a prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho.

Recomenda-se o financiamento do presente medicamento, ao abrigo do artigo 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com base no seu efeito benéfico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Iluvien (Acetonido de fluocinolona) é inferior ao custo da terapêutica com Dexametasona.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

As uveítes representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias da úvea, podendo ter etiologias infecciosas ou não-infecciosas. Especificamente, as uveítes não infecciosas (UNI) pensam-se estar associadas a uma resposta imune a antígeno ocular. Com uma incidência estimada de 52/100000 pessoas/ano) e prevalências reportadas de 115-121-100000 pessoas, as UNI representam um peso significativo aos sistemas de saúde e a um grupo significativo de indivíduos em camadas jovens da população.

As complicações resultantes das UNI são muitas vezes ameaçadoras da visão ("sight-threatening"), comprometendo de forma irreversível a qualidade de vida.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O implante intravítreo de acetato de fluocinolona (190 microgramas) é um medicamento de aplicação intraocular por injeção intravítrea, em condições de assepsia controladas para prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho. Ligado a dispositivo de liberação prolongada, ocorre liberação de medicamento durante um período estimado de 36 meses, podendo haver lugar a nova injeção ao fim de 12 meses se resposta inicial positiva e sem efeitos adversos.

As alternativas possíveis para o mesmo efeito, incluindo as utilizações *off-label*, incluem:

- implante de dexametasona intravítrea, 700 micrograma (ozurdex®);
- injeção de triamcinolona (periorbitária ou intravítrea) 40mg/ml (1ml).

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

*Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.*

| Indicação/subpopulação                                                                                      | Intervenção               | Comparador                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prevenção de recidiva de uveíte posterior não infecciosa recorrente, que afete o segmento posterior do olho | Acetonido de fluocinolona | Implante de dexametasona intravítrea<br><br>Triamcinolona intravítrea e/ou periorbitária<br><br>Adalimumab (administração sistêmica) |

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

Tabela II - *Outcomes* e classificação da sua importância

| Medidas de avaliação                                                 | Classificação da importância das medidas |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Melhoria da acuidade visual central                                  | Crítico                                  |
| Melhoria da qualidade de vida (avaliada por um instrumento validado) | Crítico                                  |
| Redução do edema macular (micra)                                     | Importante                               |
| Interrupção do tratamento por eventos adversos                       | Crítico                                  |
| Eventos adversos graves                                              | Crítico                                  |
| Aumento de risco infeccioso (endoftalmite)                           | Crítico                                  |
| Eventos adversos globais                                             | Importante                               |
| Formação de catarata                                                 | Importante                               |
| Aumento da pressão intraocular                                       | Importante                               |

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Revisão Sistemática da Literatura e Comparação Indireta Submetida <sup>1,2,3</sup>

Foi submetido um relatório parcial da revisão sistemática da literatura, no qual não foi descrito o racional para a revisão no contexto do conhecimento existente nem foi apresentada uma declaração explícita do objetivo da revisão.

Também não foi referido se foi realizado protocolo previamente à realização da revisão sistemática.

Segundo o relatório submetido, os critérios de inclusão e exclusão considerados foram:

Critérios clínicos: Foram identificados estudos com os seguintes critérios de inclusão: (i) estudos em que fossem referidos os termos ‘uveíte’ ou ‘panuveíte’ ou ‘uveítico/a’ ou ‘panuveítico/a’; e (ii) estudos relativos a ‘tratamento’ ou ‘terapia’ ou ‘diagnóstico’ ou ‘recorrência’ ou ‘recorrente’.

Tipos de estudos: Foram incluídos estudos do tipo ‘ensaio clínico aleatorizado’ em populações adultas.

Intervenção e Comparação: Foram incluídos estudos que reportavam dados sobre a utilização de ‘adalimumab’ ou ‘dexametasona’ ou ‘triamcinolona’ ou ‘acetonido de fluocinolona’, em dosagens comercializadas na Europa, versus quaisquer comparadores ou controlos não-históricos.

Critérios de exclusão: Durante a triagem inicial, foram excluídos os resultados que não cumpriam as regras definidas no algoritmo, tipologia do estudo e população adulta, nomeadamente: (i) população não- adulta; (ii) tratamentos diferentes dos incluídos no algoritmo de pesquisa; e (iii) estudo não é um ensaio clínico randomizado.

Foram excluídos resultados de acordo com os seguintes critérios: (i) ensaio clínico com controlo histórico; (ii) tratamentos não aprovados na Europa; (iii) estudo com menos de 50 olhos intervencionados com tratamento(s) definido(s) no algoritmo de pesquisa; (iv) *pooled analysis ou análise post-hoc*; (v) via de administração do tratamento não utilizada na prática clínica; and (vi) impossibilidade de discriminar o reporte dos dados relativos ao tratamento de uveíte.

A Figura 1 apresenta um diagrama de fluxo da pesquisa bibliográfica e do processo de seleção dos resultados. A pesquisa inicial na MEDLINE (PubMed) resultou em 77 artigos. No total, esta revisão sistemática incluiu 8 artigos, relativos a 5 ensaios clínicos aleatorizados.

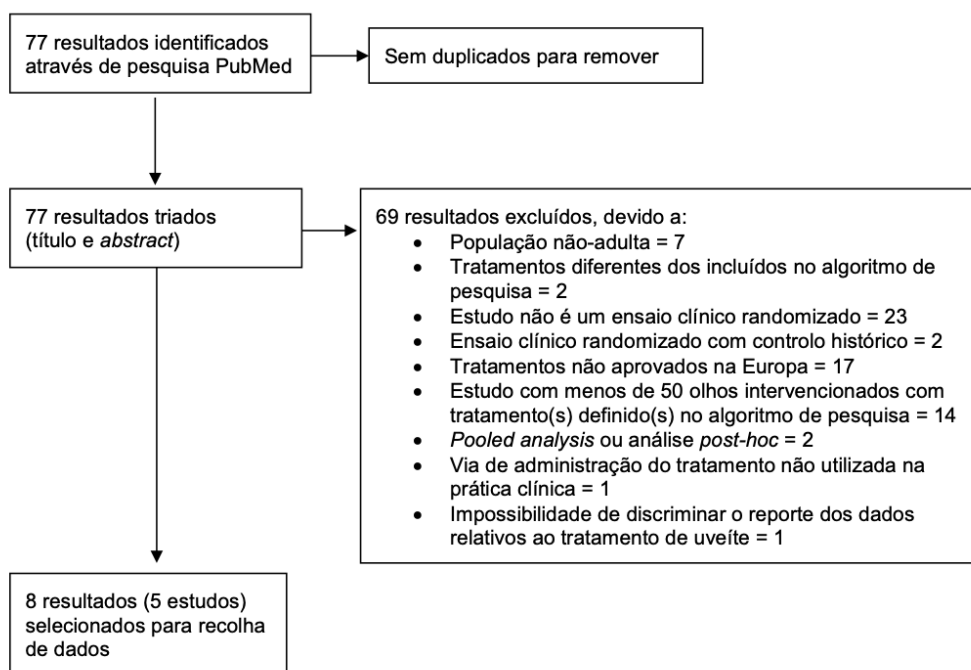


Figura 1 - Fluxograma da RS (fonte: referência 4).

A tabela abaixo apresenta as características dos estudos elegíveis segundo a RS.

Tabela III - Características dos estudos elegíveis (fonte: referência 1).

| Study, company, study dates, setting                                                                                                    | Population: sample size, mean age, % of females, type of uveitis                                                                                                                                                                                                                                                               | Population: diagnosis                                                                                                                                                                                                                                                                          | Intervention and comparator                                                                                                                                                         | Previous treatments                                                                            | Concomitant treatments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>VISUAL I (NCT01138657) <sup>1,3</sup></li> <li>67 sites, 18 countries <sup>2</sup></li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>n = 223; age 42.7 years, 57% female (n = 217 analysed)</li> <li>Active uveitis<sup>a</sup></li> <li>Intermediate 22%, posterior 33%, pan 45%</li> <li>Bilateral 91%, unilateral 9%</li> <li>Duration (months), mean (SD): intervention 40.2 (51.3), comparator 51.0 (72.2)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopathic 37% (n = 81/217), sarcoidosis 8% (n = 18/217), Behçet's disease 7% (n = 16/217), VKH 12% (n = 25/217), birdshot chorioretinopathy 20% (n = 44/217), multifocal choroiditis and panuveitis 5% (n = 11/217), other 10% (n = 22/217)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervention: ADA subcutaneous injection, 80-mg loading dose followed by 40-mg dose every other week</li> <li>Comparator: placebo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>All patients: high-dose oral corticosteroids</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>All patients: oral prednisone 60 mg/day tapered to 0 mg by week 15</li> <li>PRN: topical corticosteroids, discontinued by week 9; immunosuppressants (maximum one): azathioprine 4% (n=8/217), ciclosporin 6% (n=13/217), mycophenolate mofetil or similar 12% (n=25/217), methotrexate 10% (n = 21/217)</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary outcome: TTF (worsening of one or more of AC grade, VH grade, BCVA or inflammatory retinal or chorioretinal vascular lesions) at/after week 6, one or more eyes</li> <li>Secondary outcomes: BCVA (logMAR), change in VH or AC grade, % change in CRT, time to macular edema, change in VFQ-25 score, AEs</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>VISUAL II (NCT01124838) <sup>4,2,5</sup></li> <li>72 sites, 22 countries <sup>6</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>n = 229; age 42.5 years, 61% female (n = 226 analysed)</li> <li>Inactive uveitis<sup>f</sup></li> <li>Intermediate 21%, posterior 33%, pan 46%</li> <li>Bilateral 96%, unilateral 4%</li> <li>Duration (months), mean (SD): intervention 59.5 (64.5), comparator 62.9 (67.7)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopathic 31% (n = 69/226), sarcoidosis 14% (n = 32/226), Behçet's disease 7% (n = 16/226), VKH 23% (n = 51/226), birdshot chorioretinopathy 13% (n = 30/226), multifocal choroiditis and panuveitis 3% (n = 7/226), other 9% (n = 21/226)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervention: ADA subcutaneous injection, 80-mg loading dose followed by 40-mg dose every other week</li> <li>Comparator: placebo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>All patients: high-dose oral corticosteroids</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>All patients: oral prednisone 10–35mg/day tapered to 0 mg by week 19 or earlier</li> <li>PRN: topical corticosteroids, discontinued by week 9; immunosuppressants (maximum one): azathioprine 6% (n=14/226), ciclosporin 12% (n = 26/226), mycophenolate mofetil or similar 15% (n=34/226), methotrexate 15% (n=33/226)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary outcome: TTF (worsening of one or more of AC grade, VH grade, BCVA or inflammatory retinal or chorioretinal vascular lesions) at/after week 2, one or more eyes</li> <li>Secondary outcomes: BCVA (logMAR), change in VH or AC grade, % change in CRT, time to macular edema, change in VFQ-25 score, AEs</li> </ul> |

| Study, company, study dates, setting                                                                                  | Population: sample size, mean age, % of females, type of uveitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Population: diagnosis                                             | Intervention and comparator                                                                                                                                                  | Previous treatments                                                                                                                                                                                                                                                   | Concomitant treatments                                                                                                                                                                                                                                                          | Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• HURON (NCT00333814) <sup>6,7</sup></li><li>• 46 sites, 18 countries</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• n = 229<sup>8</sup> age 44.8 years, 63.3% female (153 of analysed sample included)</li><li>• Active uveitis</li><li>• Intermediate 81%, posterior 19%</li><li>• Bilateral NR, unilateral NR</li><li>• Duration (months), mean (SD): intervention<sup>9</sup> 50.5 (54.2), comparator 61.2 (62.5)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                          | None specified (no patients had uncontrolled systemic conditions) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Intervention: single-dose, DEX intravitreal implant, 0.7 mg or 0.35 mg</li><li>• Comparator: sham injection</li></ul>                | <ul style="list-style-type: none"><li>• All patients: none specified</li><li>• Systemic immunosuppressant or anti-inflammatory treatment at baseline 25% (n=38/153)</li></ul>                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• PRN (stable dose): corticosteroids (topical or systemic); immunosuppressants, topical NSAIDs</li><li>• Rescue medication: <sup>1</sup> intravitreal/periocular steroids or systemic medication for uveitis (new or increased)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Primary outcome: % of patients with VH = 0 at week 8</li><li>• Secondary outcomes: % of patients with a ≥ 15-letter improvement in BCVA, % of patients with a ≥ 10-point improvement in VFQ-25 score, change in CRT</li></ul>                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• POINT (NCT02374060) <sup>8</sup></li><li>• 26 sites, 4 countries</li></ul>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• n=235 eyes, age 55 years (periocular TA) and 56 years (intravitreal TA), 60% female (periocular TA) and 63% (intravitreal TA).</li><li>• Active uveitis and inactive uveitis</li><li>• Anterior/Intermediate 20% (periocular TA) and 11% (intravitreal TA), Intermediate 26% (periocular TA) and 22% (intravitreal TA), posterior 20% (periocular TA), 24% (intravitreal TA) and panuveitis 17% (periocular TA) and 30% (intravitreal TA)</li><li>• Bilateral 75% 81% (periocular/intravitreal TA)</li><li>• Duration (months): 42 months</li></ul> | None specified                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Intervention: 40 mg of triamcinolone acetonide given periocularly, or 4 mg of triamcinolone acetonide given intravitreally</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Periocular TA: 49% prior periocular, 30% intravitreal, 11% DEX intravitreal implant and 8% Retisert</li><li>• Intravitreal TA: 38% prior periocular, 27% intravitreal, 13% DEX intravitreal implant and 5% Retisert</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• The retreatment schedules for each treatment arm were chosen to encompass the peak efficacy of each treatment, which was expected to occur later for the intravitreal dexamethasone implant</li></ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Primary outcome: Proportion of Baseline Central Subfield Thickness Observed at 8 Weeks</li><li>• Secondary outcomes: % of Baseline Central Subfield Thickness Observed at 24 Weeks, Proportion of Eyes With ≥ 20% Reduction in Macular Thickness (or Normalization Even if &lt;20% Reduction) at 8 and 24 weeks, % eyes With Resolution of Macular Edema at 8 and 24 Weeks, change in BCVA at 8 and 24 weeks and AEs</li></ul> |

| Study, company, study dates, setting                                                                                     | Population: sample size, mean age, % of females, type of uveitis                                                                                                                                                                                                                                                                   | Population: diagnosis | Intervention and comparator                                                                                                                         | Previous treatments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Concomitant treatments                                                                                                                                                        | Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• PSV-FAI-001 (NCT01694186) <sup>9</sup></li><li>• 33 sites, 6 countries</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• n = 129, age 48.3 years, 57.5%</li><li>• Inactive uveitis</li><li>• Data on specific types of intermediate, posterior, and panuveitis were not collected.</li><li>• Bilateral 69.8%, unilateral 30.2%</li><li>• Duration (months), mean (SD): intervention 93.6, comparator 67.2</li></ul> | None specified        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Intervention: single-dose, FAc intravitreal implant, 0.18 mg</li><li>• Comparator: sham injection</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• All patients: had experienced at least 2 separate recurrences of uveitis requiring systemic corticosteroid or immunosuppressant treatment or intraocular or periocular corticosteroid injections or had received in the 12 months preceding study entry (1) systemic therapy (corticosteroid or other systemic treatment) for a minimum of 3 months or (2) at least 2 intraocular or periocular corticosteroid injections to manage uveitis.</li><li>• Systemic treatment at baseline: 31% corticosteroids and 19% immunosuppressants</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Rescue medication: intravitreal/periocular steroids, local steroids or systemic medication at the investigator's discretion</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Primary outcome: Proportion of FAc- and sham-treated study eyes that had a uveitis recurrence at 6 months.</li><li>• Secondary outcomes: % of study eyes that had a uveitis recurrence from baseline to 36 months, time to first recurrence, number of recurrences, BCVA change from baseline, resolution of macular edema, and number of adjunctive treatments received. Changes in BCVA, vitreous haze, AC cell count, IOP, IOP-related events, and cataract development at 24 and 36 months were also assessed.</li></ul> |

CRT, central retinal thickness; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution; NR, not reported; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; pan, panuveitis; PRN, pro re nata; SD, standard deviation; TTF, time to treatment failure.  
a Patients included in a substudy in Japan (n = 16, seven sites) were excluded from the analyses of outcomes in this study because of regional heterogeneity.  
b 217 patients analysed as an intention-to-treat population.  
c Active uveitis was characterised by the presence of a VH score of ≥ 2 and/or an AC cell grade of ≥ 2 and/or active inflammatory chorioretinal or retinal vascular lesions while on oral corticosteroids (10-40 mg/day) for ≥ 2 weeks.  
d Patients included in a substudy in Japan (n = 32, 10 sites) were excluded from the analyses of outcomes in this study.  
e 226 patients reported in the AbbVie submission.  
f Inactive uveitis was defined as an AC cell or a VH grade of ≤ 0.5+ without evidence of active inflammatory chorioretinal or retinal vascular lesions and receiving 10-35 mg/day of oral prednisone to maintain inactivity, ≥ 28 days before study entry.  
g 153 patients in relevant groups, patients randomised to DEX 700 and sham procedure.  
h Treatment received by patients in this study arm was DEX 700.  
i Rescue medications were permitted if VH increased by ≥ 1 between week 3 and week 8 or VH was ≥ 1.5 between week 8 and week 26  
AC, anterior chamber; BCVA, best-corrected visual acuity; DEX, dexamethasone implant; FAc, fluocinolone acetonide implant; IOP, intraocular pressure; TA, triamcinolone acetonide

Comparação indireta

Foi submetido um relatório que avaliou a exequibilidade de realização de uma meta-análise em rede.

No entanto, do relatório não consta a apresentação das características dos estudos elegíveis de forma sistemática e transparente, sendo descrita apenas a interpretação feita pelo autor do relatório.

Não é realizada uma avaliação quantitativa da heterogeneidade entre os estudos elegíveis.

No relatório é referido que as diferenças em termos de desenho de cada ensaio clínicos e respetivos *outcomes* primários inviabilizam uma meta-análise em rede. Os ensaios clínicos VISUAL I e VISUAL II, são ensaios onde o resultado primário é medido como um resultado de uma análise de sobrevivência (tempo até evento de interesse, neste caso a tempo até a falha do tratamento), reportando, por isso, a

medida temporal de risco relativo (hazard ratio); já no ensaio HURON o *outcome* primário é dicotômico (VH score = 0 na oitava semana), no ensaio POINT o *outcome* é medido como variável quantitativa (a mudança relativa na espessura do subcampo central medida por OCT nas 8 semanas), finalmente, nos ensaios clínicos que analisam a eficácia do implante FAi analisa-se a taxa/proporção de participantes tratados com FAi e sham que tiveram uma recorrência de uveíte aos 6 meses.

Dessa forma, o desenho da meta-análise iria passar pela seleção individual de evidências clínicas secundárias do efeito do tratamento, realizando-se várias meta-análises, uma vez que não existia um *outcome* comum a todos os ensaios para além das evidências relacionadas com edema macular e com a acuidade visual. Apesar destas evidências clínicas serem medidas de forma diferente na maioria dos ensaios, tentou-se encontrar uma forma de transformar e homogeneizar os diferentes efeitos do tratamento.

Foram referidos outros problemas que inviabilizam a meta-análise, tal como a heterogeneidade em populações de doentes em termos de uveíte ativa/inativa.

É altamente provável que o efeito do tratamento esteja correlacionado com o grau de atividade/inflamação inicial ocorrendo daí problemas de efeitos confundidores (*confounding effects*). O problema deste tipo de efeitos confundidores complica a interpretação das análises de subgrupos e meta-regressões e pode levar a conclusões incorretas. Duas características são confundidas se as suas influências sobre o efeito da intervenção não puderem ser esclarecidas. Na meta-regressão, a colinearidade entre os modificadores de efeito potencial traduz-se em resultados enviesados e pouco fidedignos e, portanto, em dificuldades em tirar conclusões firmes em relação às diferenças de tratamento estatisticamente significativas.

Outro aspeto preocupante e distintivo de cada ensaio é o horizonte temporal de comparação de resultados (*follow up* time diferentes). Ou seja, nem todos os estudos compartilham pontos temporais de avaliação comuns.

Por todas estas diferenças resumidamente apontadas, a realização de uma meta-análise em rede iria devolver resultados inconsistentes e enviesados. Isto porque numa meta-análise, como salientam vários autores, não devem existir diferenças em relação à distribuição dos fatores modificadores do efeito

entre os estudos considerados, designadamente relativos aos participantes, à intervenção e ao *outcome* (Santos et al., 2016, Santos e Cunha, 2013, e Tobías et al., 2014).

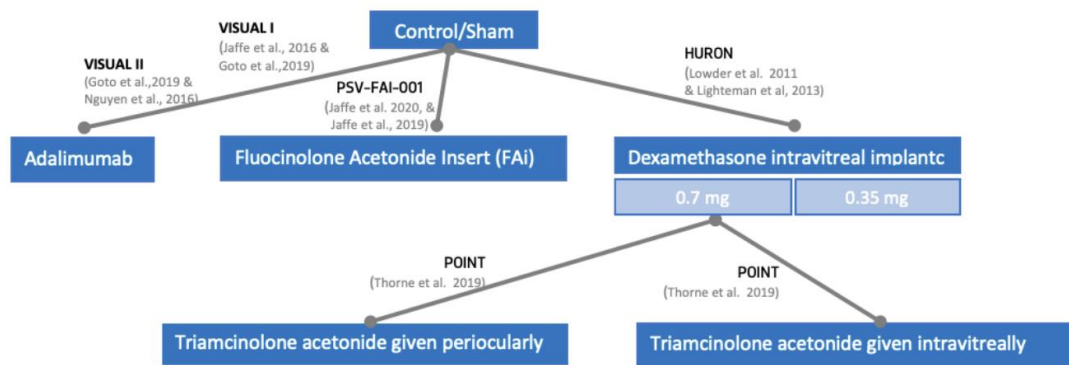


Figura 2 - Rede de evidência (fonte: referência 1).

## 6. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do acetonido de fluocinolona na indicação “prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho.”

A evidência relevante para a avaliação comparativa seria a revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM, o qual afirma não ser possível a comparação indireta com os comparadores selecionados na matriz de avaliação inicial.

No entanto, as limitações metodológicas da revisão sistemática da literatura realizada e a ausência de uma pesquisa exaustiva e detalhada não possibilitam a confirmação da inexistência de estudos elegíveis para eventual comparação indireta.

Não foi referido nenhum método para lidar com eventual heterogeneidade encontrada nos estudos primários.

Não foi referido método escolhido para sintetizar os resultados (tipo de comparação indireta) nem o racional para a sua escolha.

## 7. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do acetonido de fluocinolona na indicação “prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho.”

A evidência relevante para a avaliação comparativa seria a revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM, o qual afirma não ser possível a comparação indireta com os comparadores selecionados na matriz de avaliação inicial.

No entanto, as limitações metodológicas da revisão sistemática da literatura realizada e a ausência de uma pesquisa exaustiva e detalhada não possibilitam a confirmação da inexistência de estudos elegíveis para eventual comparação indireta, não sendo adequada para informar uma decisão sobre valor terapêutico.

No entanto, tendo em consideração o efeito benéfico do fármaco, recomenda-se o seu financiamento, ao abrigo do artigo 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- A revisão sistemática da literatura enviada não é transparente e objetiva, por forma a reduzir o viés e garantir que é obtida a resposta mais válida, não tendo respeitado os critérios PRISMA para reporte de revisões sistemáticas.
- Não é apresentada uma declaração explícita do objetivo da revisão.
- Não é referido se foi realizado protocolo previamente à realização da revisão sistemática.
- Não são listados nem definidos todos os outcomes para os quais foram pesquisados dados.
- A pesquisa foi realizada em apenas uma base de dados (MEDLINE).
- Não são referidas outras bases de dados, de acordo com as boas práticas para a realização de uma revisão sistemática.
- Não é referida pesquisa adicional de literatura cinzenta.
- Não é referida pesquisa de listas de referências.

- Não houve uma pesquisa independente realizada por dois revisores, tendo o segundo revisor acedido aos resultados da pesquisa do primeiro revisor.
- Não é referida nenhuma avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.
- Não são referidas as medidas de efeito que serão utilizadas para expressar os resultados encontrados.
- Não é referido nenhum método para lidar com eventual heterogeneidade encontrada nos estudos primários.
- Não é referido método escolhido para sintetizar os resultados (tipo de comparação indireta) nem o racional para a sua escolha.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a três anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Iluvien (Acetonido de fluocinolona) é inferior ao custo da terapêutica com Dexametasona.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar 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, com melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

Tendo em consideração o efeito benéfico do fármaco, recomenda-se o seu financiamento, ao abrigo do artigo 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico. Iluvien. Dezembro 2020
2. Titular de AIM. Relatório de revisão Sistemática da Literatura
3. Centro de Inovação e Investigação em Ciências Empresariais e Sistemas de Informação, ESTG, Politécnico. Comparação Indireta de Tratamentos: comparação entre os ensaios clínicos VISUAL I, VISUAL II, HURON, POINT e PSV-FAI-001. Maio 2020