

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VABYSMO (FARICIMAB)

Insuficiência visual 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.

26/06/2024

Vabysmo (Faricimab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 19/06/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Faricimab

Nome do medicamento: Vabysmo

Apresentação: 1 frasco para injetáveis de 0,24ml, solução injetável doseada a 120mg/ml, n.º de registo - 5845359

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Insuficiência visual devida a edema macular diabético (EMD).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vabysmo (Faricimab) foi sujeito a avaliação para efeito de financiamento público na seguinte indicação terapêutica *Insuficiência visual devida a edema macular diabético (EMD)*.

Face aos comparadores bevacizumab, ranibizumab e aflibercept na subpopulação 1 (Perturbação visual devida a EMD, doentes elegíveis para anti VEGF) não se verificou superioridade do medicamento em avaliação. No entanto, considera-se que o fármaco tem efeito benéfico pelo que se recomenda o seu financiamento, nesta subpopulação, 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.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Não foi submetida evidência para a subpopulação 2 (Perturbação visual por EMD persistente/refratária a terapêutica anti-VEGF), pelo que se recomenda a restrição de financiamento, exclusivamente, à subpopulação 1 (Doentes elegíveis para anti-VEGF).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Vabysmo (Faricimab), 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 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.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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 2019, 2021), sendo uma das principais causas de cegueira evitável em indivíduos em idade laboral. 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.

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 et al, 2020), o que equivale a mais de 1 milhão de portugueses com diabetes. Destes, estima-se que 44% não estarão diagnosticados.

Embora não existam dados epidemiológicos nacionais para a prevalência de EMD, a maioria dos estudos internacionais refere que entre 2 e 12% dos 3 diabéticos apresentam EMD (Lee et al, 2015), o que se traduz em 20 000 a 120 000 indivíduos com EMD em Portugal.

A duração da diabetes, a idade aquando do diagnóstico e o nível de controlo glicémico (HbA_{1c}) são fatores de risco comprovadamente associados ao EMD (Dutra Medeiros et al, 2015; Graue-Hernandez et al, 2020).

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

Nas últimas duas décadas, o paradigma do tratamento farmacológico da degenerescência macular da idade exsudativa e do edema macular diabético envolveu em primeira linha, e invariavelmente, a utilização de terapêuticas direcionadas ao bloqueio da neovascularização, processo que se encontra intimamente relacionado com a fisiopatologia destas condições clínicas. Estas terapêuticas, administradas diretamente no olho por via intravítrea, antagonizam mecanisticamente a ação estimulatória do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular, ou VEGF. (Khanani et al, 2020; Chatziralli et al, 2021) De entre os tratamentos anti-VEGF disponíveis, e considerando o panorama nacional, o aflibercept é atualmente o fármaco *on-label* mais utilizado na prática clínica. O bevacizumab é extensamente utilizado *off-label* nesta indicação. O ranibizumab é ainda utilizado na prática clínica, embora em menor extensão. É também o agente anti-VEGF com aprovação mais antigo no mercado. O brolucizumab, por outro lado, é o mais recente, tendo demonstrado equivalência terapêutica com os restantes comparadores, o que é, aliás, a constante entre as terapêuticas referidas.

Não obstante, existem alguns obstáculos à aplicação destas estratégias, nomeadamente problemas de adesão à terapêutica relacionados com a elevada frequência de administração necessária para atingir os resultados clínicos esperados, e que condicionam a efetividade terapêutica destas opções. Estudos de *Real-World Data* demonstraram que os doentes tratados na prática clínica recebem administrações em menor frequência em relação aos participantes nos ensaios clínicos que determinaram a aprovação dos medicamentos, o que parece correlacionar-se com perda de acuidade visual ao longo do tempo. Para além disso, elevadas frequências de administração contribuem para a exaustão dos doentes, cuidadores, profissionais e sistemas de saúde (Khanani et al, 2020). Desta forma, esta é uma preocupação paralela à eficácia clínica dos tratamentos, mas também ela muito relevante.

Adicionalmente, importa referir ainda que as alternativas de tratamento para a perturbação visual por EMD persistente / refratária a terapêutica anti-VEGF são limitadas, incluindo habitualmente a utilização de implantes de corticosteroides como a dexametasona e o acetato de fluocinolona. A aplicação destes

implantes constitui a estratégia de segunda e terceira linha, quando os agentes anti-VEGF são ineficazes ou ainda em situações onde estes estão contraindicados.

O faricimab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) biespecífico que, para além da inibição do VEGF (na sua isoforma A), se liga simultaneamente e de forma independente à angiopoetina-2 (Ang-2), com elevada especificidade e potência. Paralelamente, a porção cristalizável do fragmento foi concebida com o objetivo de reduzir a exposição sistémica ao fármaco após administração e, conseqüentemente, os seus efeitos adversos desta natureza (Khanani et al, 2020; Vabysmo FDA Label, 2022)

Através da inibição do VEGF-A, o faricimab suprime a proliferação de células endoteliais, a neovascularização e a permeabilidade vascular. Ao antagonizar paralelamente a Ang-2, acredita-se que o faricimab atue sinergicamente na promoção da estabilidade vascular e dessensibilização dos vasos sanguíneos aos efeitos do VEGF-A. Os níveis de Ang-2 estão aumentados em alguns doentes com EMD. Contudo, a contribuição da inibição da Ang-2 para o efeito do tratamento e resposta clínica para a EMD ainda não foi bem estabelecida. (Khanani et al, 2020; Vabysmo FDA Label, 2022)

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão analisou o benefício adicional do faricimab na indicação *insuficiência visual devida a edema macular diabético (EMD)*.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Perturbação visual devido a EMD (elegíveis para anti-VEGF)	Faricimab	Bevacizumab Ranibizumab Aflibercept	Prática clínica atual
2	Perturbação visual por EMD persistente / refratária a terapêutica anti-VEGF	Faricimab	Implante de dexametasona Implante de acetato de fluocinolona	Prática clínica atual quando os agentes anti-VEGF são ineficazes ou contraindicados

Tabela 2 - Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Faricimab Ampola de 0,24mL com dosagem de 120 mg/mL. <u>Dosagem recomendada:</u> 6mg/0,05mL em injeção intravítrea <u>Esquema posológico</u> DMI exsudativa: 1 injeção (6mg) intravítrea a cada 4 semanas nas primeiras 4 doses. Após a “dose de carga” recomenda-se avaliação do doente às 20 ou às 24 semanas 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 16 semanas (4 meses), se doença ativa, intervalo de 8 (2 meses) ou 12 semanas (3 meses), consoante a avaliação do médico assistente. Perturbação visual por EMD: 1 injeção (6mg) intravítrea a cada 4 semanas nas primeiras 4 doses. Após a dose de carga é seguido um esquema treat & extend, i.e., aquando da avaliação o doente recebe sempre tratamento, mas o intervalo entre avaliações vai-se alargando em 4 semanas no caso de inatividade da doença, até um máximo de 16 semanas. Se se assistir a deterioração da condição clínica, o intervalo deve ser encurtado em 4 semanas. <u>Duração da terapêutica</u> Longo prazo</p>
	Medicamento comparador	<p>Ranibizumab Ampola de 0,23mL com dosagem de 10 mg/mL. <u>Dosagem recomendada:</u> 0,5mg/0,05mL em injeção intravítrea <u>Esquema posológico</u> 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. <u>Duração da terapêutica</u> Longo prazo Aflibercept Ampola de 0,1mL com dosagem de 40mg/mL. Seringa pré-cheia de 0,09mL com dosagem de 40 mg/mL. <u>Dosagem recomendada:</u> 2mg/0,05mL em injeção intravítrea <u>Esquema posológico</u> Perturbação visual por EMD: 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 deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade. <u>Duração da terapêutica</u> Longo prazo Bevacizumab Ampola de 4mL com dosagem de 25 mg/mL. <u>Dosagem recomendada:</u> 1,25mg/0,05mL em injeção intravítrea <u>Esquema posológico</u></p>

Vabysmo (Faricimab)

		<p>DMI exsudativa e Perturbação visual por EMD: Dose de carga com 3 injeções mensais de bevacizumab. Posteriormente, poder-se-á optar por um regime mensal fixo ou por um regime “tratar e estender” com intervalos de 2 semanas, de acordo com o descrito para os restantes comparadores.</p> <p>Implante de dexametasona Implante intravítreo em aplicador. <u>Dosagem recomendada:</u> Implante de 700 microgramas de dexametasona. <u>Esquema posológico</u> 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. 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. 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 Implante intravítreo em aplicador. <u>Dosagem recomendada:</u> Implante de 190 microgramas de acetato de fluocinolona. <u>Esquema posológico</u> Perturbação visual por EMD: A dose recomendada é um implante ILUVIEN no olho afetado. Cada implante ILUVIEN liberta acetonido de fluocinolona até 36 meses. 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	Administração hospitalar
	Medicamento comparador	Administração hospitalar

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 3. Classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 3 - *Outcomes* e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Ganho de acuidade visual	9	Crítica
Redução da espessura central da retina	6	Importante
Presença de líquido intra/sub-retiniano	6	Importante
Estabilidade anatômica	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos APTC (Anti-Platelet Trialists' Collaboration): EAM não fatal, AVC não fatal e morte por causa vascular	7	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudos YOSEMITE e RHINE:** ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação e controlados com comparador ativo (aflibercept 2 mg). Estes estudos foram conduzidos com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, farmacocinética e a frequência ótima de tratamento de faricimab, administrado através de uma injeção intravítrea a cada 8 semanas (Q8W), ou num regime de intervalo de tratamento personalizado (PTI), durante aproximadamente 100 semanas, em doentes com perturbação visual por edema macular diabético (EMD).

- **Revisão sistemática e meta-análise em rede** (network meta-analysis, NMA)^{13,14} que pretende comparar o faricimab com os comparadores de interesse.

Estudos excluídos na avaliação:

- **Ensaio YOSEMITE e RHINE:** analisados no contexto da NMA.

Estudos incluídos na avaliação:

- **Revisão sistemática e meta-análise em rede**^{13,14}

Objetivo

Dada a ausência de evidência clínica que permita uma comparação direta entre faricimab e todos os comparadores identificados na matriz, foi necessário recorrer a uma ITC (*indirect treatment comparison*) que incluiu os dados relativos aos estudos YOSEMITE e RHINE. 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 ITC foi baseada numa RSL 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 faricimab e os comparadores de interesse definidos, para geração de evidência através de meta-análise em rede (NMA).

Métodos

Foi conduzida uma RSL com o objetivo de identificar e sintetizar toda a evidência disponível proveniente de RCT que avaliam a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos utilizados no tratamento de doentes adultos com *Perturbação visual devido a EMD* (subpopulação 1).

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos são apresentados na Tabela seguinte.

Tabela 4 - Sumário dos critérios usados na seleção dos estudos na RS (fonte: referência 14)

	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
População	<ul style="list-style-type: none"> • Doentes adultos (≥ 18 anos) com edema macular diabético (EMD) • Subgrupos de interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Doentes sem tratamento prévio; ○ Doentes com tratamento prévio previamente; 	<ul style="list-style-type: none"> • Doentes com qualquer outra condição ou doença; • Doentes com retinopatia diabética sem evidência de EMD; • Edema macular não associado a diabetes <i>mellitus</i>; • Doentes pediátricos (< 18 anos de idade); • Estudos em animais ou in-vitro;
Intervenção/ Comparadores	<p>Intervenções administradas que rem regime de monoterapia quer em combinação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faricimab* • Ranibizumab • Brolucizumab* • Aflibercept • Terapia com laser 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos que não incluem nenhuma das intervenções ou comparadores de interesse;
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> • Visão <ul style="list-style-type: none"> ○ Alteração média na pontuação BCVA ○ Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 15 letras ○ Proporção de indivíduos com perda de pelo menos 15 letras ○ Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 10 letras ○ Proporção de indivíduos com perda de pelo menos 10 letras 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos que não reportem nenhum dos indicadores de interesse

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
	<ul style="list-style-type: none"> • Anatômicos <ul style="list-style-type: none"> ○ Alteração média na CST • Outros <ul style="list-style-type: none"> ○ Frequência de injeções ○ Proporção de doentes que alcançaram um regime Q8W, Q12W e Q16W ○ Número anual de injeções ○ Descontinuação/abandono do tratamento ○ QoL relacionada com a visão <ul style="list-style-type: none"> ▪ NEI VFQ-25 ○ EQ-5D • Segurança <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidade (nº total de mortes) ○ Descontinuação/abandono do tratamento devido a EA ○ Taxa de EA oculares ○ Taxa de EA oculares graves ○ Taxa de EA sistêmicos ○ Taxa de EA sistêmicos graves ○ Eventos tromboembólicos arteriais e venosos ○ Cataratas ○ Endoftalmite ○ Inflamação intraocular ○ Descolamento da retina ○ Rutura do epitélio pigmentar da retina ○ Rutura da retina ○ Hemorragia do vítreo ○ Pressão intraocular (PIO) elevada ○ Variação média na PIO 	
Desenho de estudo	<ul style="list-style-type: none"> • RCT (fase II-IV) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tempo de seguimento ≥ 48 semanas ou 12 meses ○ Estudos de extensão de RCT, sem ocultação (até 24 meses) <p>Nota: Foi conduzida uma revisão por citação de RSL, análises de viabilidade, MA e de NMA de interesse que pudessem incluir estudos (RCT) adicionais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de seguimento <48 semanas ou 6 meses • Estudos não intervencionais • Estudos quase experimentais • Estudos observacionais /epidemiológicos/de registo • RSL e MA • Comentários, cartas, editoriais • Revisões narrativas
Idioma	Sem restrição	-
Limite temporal	<ul style="list-style-type: none"> • Publicações integrais: sem restrição • Resumos de conferências: janeiro de 2017 a novembro de 2020 	<ul style="list-style-type: none"> • Resumos de conferências anteriores a 2017
Países	Sem restrição	-

*à data de condução da presente RSL tanto o faricimab como o brolucizumab ainda não se encontravam aprovados para o EMD; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CST: espessura do subcampo central; EA: eventos adversos; HRQoL: qualidade de vida relacionada com a saúde; MA: meta-análise; NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25*; PIO: pressão intraocular; Q8W: administração a cada 8 semanas; Q12W: administração a cada 12 semanas; Q16W: administração a cada 16 semanas; QoL: qualidade de vida; RCT: ensaios clínicos controlados e aleatorizados; RSL: revisão sistemática da literatura;

No que respeita aos comparadores anti-VEGF selecionados, foram apenas incluídos ranibizumab, brolucizumab e aflibercept. Esta seleção de comparadores representa um desvio em relação ao PICO definido pela CATS, dado que não foi incluído um dos comparadores de interesse para esta população, o bevacizumab. Apesar de constar da matriz de comparadores usados na prática clínica nacional, e de esta matriz não ter merecido qualquer contestação por parte do TAIM durante a definição do PICO, não foi incluído o bevacizumab na RSL para comparação indireta, nem é referida fundamentação para esta exclusão.

A pesquisa eletrónica foi conduzida no dia 21 de outubro de 2020, nas seguintes bases de dados científicas:

- EMBASE® (1980 ao presente);
- MEDLINE, MEDLINE In-Process (1946 ao presente);
- The Cochrane Library, nomeadamente:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR);
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).

De um total de 5166 referências identificadas na pesquisa eletrónica das bases de dados e 5 referências adicionais provenientes de outras fontes, e após exclusão das referências duplicadas (n=1112), identificaram-se 4059 referências distintas. Destas, 3596 referências foram excluídas na etapa de leitura de títulos e resumos, resultando num total de 463 referências que transitaram para leitura de texto integral. Posteriormente, 353 referências foram excluídas, sendo os principais motivos de exclusão o desenho do estudo (n=199), a ausência de indicadores de interesse (n=99), intervenção/comparador (n=22), população (n=18), entre outros. Após este processo, foram incluídas um total de 110 referências para síntese qualitativa que, após mapeamento, correspondem a 72 estudos individuais.

Importa salientar que foram ainda incluídos dois estudos adicionais, nomeadamente o YOSEMITE e RHINE, durante a pesquisa de literatura cinzenta (registos de ensaios clínicos) e as duas referências de dados não publicados referentes ao *Clinical Study Report* de cada um dos estudos. Tal, resulta num total de 74 estudos individuais incluídos na análise qualitativa (n=112 referências). O Fluxograma da RSL encontra-se esquematizado na figura seguinte.

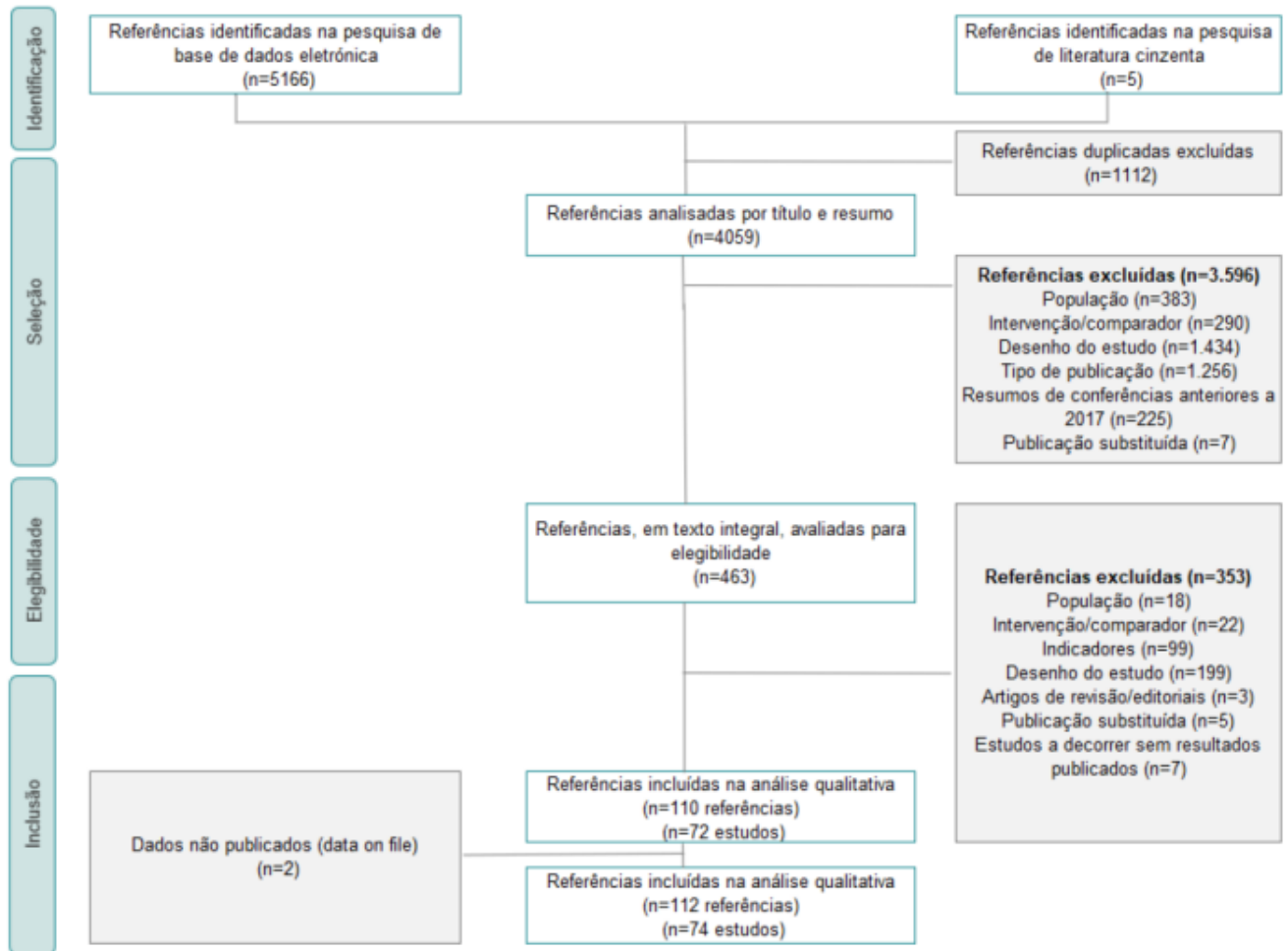


Figura 1 - Fluxograma da RSL (fonte: referência 14).

Como o limite temporal da RSL original datava de 21 de outubro de 2020, foi conduzida uma atualização da RSL original para efeito de uma avaliação compreensiva e rigorosa da evidência clínica disponível entre o período de outubro de 2020 a agosto de 2021. Foram identificados 3 novos estudos mas, contudo, nenhum deles reportava informação de interesse que pudesse ser incluída na análise quantitativa, de acordo com os critérios definidos para a condução da NMA. Para a fase de análise quantitativa, os dados quantitativos foram extraídos destas 112 referências e foram, posteriormente, avaliados no que respeita à sua viabilidade de formação de rede de evidência e da geração de evidência indireta, através de NMA, entre faricimab e os comparadores de interesse.

Comparação indireta – Meta-análise em rede (NMA)

Para a comparação dos diferentes fármacos foi considerada a metodologia de NMA. Dos 74 estudos identificados através da RSL, foram selecionados os estudos para inclusão na fase quantitativa da comparação, que teriam de cumprir os critérios definidos na Tabela seguinte.

Tabela 5 - Critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos na análise quantitativa (fonte: referência 14)

População	<ul style="list-style-type: none"> Doentes adultos (≥ 18 anos) com edema macular diabético (EMD) 	<ul style="list-style-type: none"> Outras populações que não a de interesse
Intervenção/ Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> Faricimab 6 mg Ranibizumab 0,5 mg; Aflibercept 2 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos que não incluem nenhuma das intervenções ou comparadores de interesse;
Indicadores	<p>Visão</p> <ul style="list-style-type: none"> Variação média na pontuação BCVA desde o início do estudo Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 15 letras na escala ETDRS Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 10 letras na escala ETDRS Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 5 letras na escala ETDRS Proporção de indivíduos com pontuação BCVA ≥ 69 letras (Snellen equivalente a 20/40) Proporção de indivíduos com pontuação BCVA ≤ 38 letras (Snellen equivalente a 20/200) <p>Anatômicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Variação média na CST Alteração no tamanho da lesão/CNV desde o início do estudo <p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none"> NEI VFQ-25 <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade por qualquer causa Descontinuação/abandono do tratamento devido a EA Taxa de EA Taxa de EA graves Taxa de EA oculares Taxa de EA sistêmicos graves Taxa de EA APTC 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos que não reportem nenhum dos indicadores de interesse
Desenho de estudo	<ul style="list-style-type: none"> RCT (fase II-IV) <ul style="list-style-type: none"> Tempo de seguimento 12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer outro desenho de estudo

APTC: Anti-Platelet Trialists' Collaboration; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CNV: neovascularização da coróide; CST: espessura do subcampo central; EA: eventos adversos; ETDRS: estudo do tratamento precoce na retinopatia diabética; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25; RCT: ensaios clínicos controlados e aleatorizados;

O desenho de estudo foi limitado a RCT, sendo que o período de avaliação dos diferentes indicadores de interesse considerado foi aos 12 meses. Qualquer outro período de análise diferente do mencionado foi motivo de exclusão para a presente análise. No que respeita aos comparadores selecionados, foram incluídos ranibizumab 0,5 mg e aflibercept 2 mg, com as respetivas dosagens aprovadas de acordo com o RCM. É de salientar a ausência de bevacizumab como comparador, já debatida anteriormente.

Posteriormente, foram considerados apenas estudos que contribuem para a rede de evidência que permitissem a comparação indireta de faricimab 6 mg em pelo menos um dos indicadores de interesse definidos, face aos comparadores estabelecidos pelo TAIM. Para cada um dos indicadores de eficácia e segurança para as quais foi possível definir uma rede de evidência foi adotada uma estrutura de um modelo linear generalizado (MLG) hierárquico Bayesiano, para estimar o efeito relativo dos diferentes tratamentos.

Para os indicadores de natureza contínua foi considerado como medida de efeito relativo a diferença de médias (DM) e para os indicadores de natureza binária a razão de probabilidades (odds ratio - OR). Os modelos foram implementados utilizando a simulação Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC), pelo método de amostragem de Gibbs, no software WinBUGS. Foram considerados modelos de efeito fixo e modelos de efeitos aleatórios. Foi também efetuada a avaliação da heterogeneidade e da inconsistência de cada rede. A heterogeneidade foi avaliada, por indicador, de forma particular, para cada par de tratamentos para os quais existe evidência direta em dois ou mais estudos incluídos na rede de evidência e, de uma forma global, com base na estimativa *a posteriori* do desvio padrão entre estudos (*between studies standard deviation*) dos modelos de efeitos aleatórios. A avaliação da inconsistência foi realizada com base na metodologia *node splitting*.

Para alguns indicadores, o número de eventos registrado foi nulo (zero eventos). Os estudos com zero eventos em todos os braços de tratamento, ou seja, sem qualquer contribuição de evidência para a meta-análise, foram excluídos da análise desse indicador. Nos estudos em que apenas um dos braços de tratamento apresentou zero eventos, e que apresentavam uma única comparação direta, foi realizada a correção dos zeros pela adição do valor de 0,5 em todos os braços de tratamento do respectivo estudo.

Em toda a análise estatística foi considerado um nível de significância estatístico de 5%.

Dos 74 estudos identificados na RSL, após aplicação dos critérios referidos na Tabela 5, apenas 10 estudos foram considerados elegíveis para a comparação indireta de tratamentos através de uma NMA, tendo 64 sido excluídos desta análise. Abaixo está representada a lista dos estudos excluídos após a análise quantitativa e respectivo motivo de exclusão detalhado por indicador de interesse. A lista dos estudos incluídos encontra-se apresentada nas tabelas seguintes.

Tabela 6 - Lista de estudos excluídos da análise quantitativa e respetivo motivo de exclusão, por indicador de interesse, como resultado da análise de viabilidade para formação de rede de evidência (fonte: referência 14).

Estudo	Referências	Intervenções	Motivos de exclusão										
			Variação média na pontuação BCVA*	Proporção de indivíduos com		Variação média na CST*	Variação na pontuação total do NEI VFQ-25*	Descontinuações devido a EA	EA	EA graves	EA sistêmicos graves	EA oculares	Mortalidade por qualquer causa
				ganho ≥15 letras*#	ganho ≥10 letras*#								
ADDENDUM (NCT02554747)	Blindbaek <i>et al.</i> 2020 [32] Blindbaek <i>et al.</i> 2019 [33] Blindbaek <i>et al.</i> 2019 [34] Blindbaek <i>et al.</i> 2020 [32]	AFL 2 mg IVT PRN + Navigated Laser (Month 3) AFL 2 mg IVT PRN + Conventional Laser (Month 3)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Akduman <i>et al.</i> 1997	Akduman <i>et al.</i> 1997	Laser (Argon Green 514nm) PRN Laser (Diode 810nm) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Bandello <i>et al.</i> 2005	Bandello <i>et al.</i> 2005 [35]	Laser (Classic Nd:Yag 532nm) PRN Laser (Light Nd:Yag 532nm) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Blankenship <i>et al.</i> 1979	Blankenship <i>et al.</i> 1979 [36]	Laser (argon) PRN Ausência de tratamento	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
BOLT	Michaelides <i>et al.</i> 2010 [37] Michaelides <i>et al.</i> 2010 [38] Sivaprasad <i>et al.</i> 2013 [39] Sivaprasad <i>et al.</i> 2013 [40]	BEV 1.25 mg IVT PRN Laser PRN Q16W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Vabysmo (Faricimab)

	Rajendram <i>et al.</i> 2012 [41]												
Casswell <i>et al.</i> 1990	Casswell <i>et al.</i> 1990 [42]	Laser (Grid with krypton red 647nm) PRN Laser (Grid with argon blue/green 488/514nm) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Chatzirallis <i>et al.</i> 2020	Chatzirallis <i>et al.</i> 2020 [43]	RAN 0.5 mg IVT PRN AFL 2 mg IVT PRN	1	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3
Chen <i>et al.</i> 2020	Chen <i>et al.</i> 2020 [44]	RAN 0.5mg IVT + Laser PRN (Laser or RAN + Laser) Laser PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
COMET	Ishibashi <i>et al.</i> (2020) [45]	RAN 0.5 mg IVT + Luseogliflozin 2.5 mg OD→RAN 0.5 mg IVT Q3W RAN 0.5 mg IVT + Glimepiride 0.5 mg OD→RAN 0.5 mg IVT Q3W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DAVE (NCT01552408)	Brown <i>et al.</i> (2018) [46]	RAN 0.3 mg IVT + Prompt Laser PRN RAN 0.3 mg IVT PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DEGAS (NCT00701181)	Nguyen <i>et al.</i> (2012b) [47]	PF-04523655 0.4mg IVT Q4W→PRN PF-04523655 1mg IVT Q4W →PRN PF-04523655 3mg IVT Q4W →PRN Laser PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DIME (NCT02471651)	McKee <i>et al.</i> (2019) [48]	DEX IVT Q12QW Anti-VEGF injections Q4W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Doga <i>et al.</i> (2017)	Doga <i>et al.</i> (2017) [49]	Laser (mETDRS + SMYL)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Vabysmo (Faricimab)

		Laser (mETDRS)											
DRCR Network Protocol A (NCT00071773)	Fong et al. (2007) [50] Scott et al. (2009) [51] Browning et al. 2007 [52] Browning et al. 2008 [53] Davis et al. 2008 [54] Browning et al. 2009 [55] Danis et al. 2010[56]	Laser (mETDRS direct/grid) PRN Laser (mild macular grid) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DRCR Network Protocol B - IVT (NCT00367133)	DRCR 2008 [57] Ip et al. 2008 [58] Beck et al. 2009 [59] Bressler et al. 2009 [60] Aiello et al. 2010 [61] Bhavsar et al. 2007[62] Bressler et al. 2013 [63]	TA 1 mg IVT PRN Q16W TA 4 mg IVT PRN Q16W Laser PRN Q16W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DRCR Network Protocol I (NCT00445003)	Elman et al. (2010) [64] Sadda et al. (2020) [65] Bressler et al. 2013 [66] Bressler et al. 2012 [67] Elman et al. 2011 [68] Elman et al. 2012 [69] Bressler et al. 2015 [70] Elman et al. et al. 2015 [71] Bressler et al. 2016 [72]	RAN 0.5 mg IVT + Prompt Laser PRN RAN 0.5 mg IVT + Deferred Laser PRN TA 4 mg IVT + Prompt Laser PRN Sham + Prompt Laser PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DRCR Network Protocol T (NCT01627249)	Wells et al. 2015 [73]	AFL 2.0 mg IVT PRN Q4W→Laser	6	6	6	6	3	3	3	3	6	3	6

Vabysmo (Faricimab)

	Wells <i>et al.</i> 2016b [74] Bressler <i>et al.</i> 2018 [75] Jampol <i>et al.</i> 2016 [76] Bressler <i>et al.</i> 2017 [77] Bressler <i>et al.</i> 2018 [78] Bressler <i>et al.</i> 2018 [1] Roberts <i>et al.</i> 2020 [79] Glassman <i>et al.</i> 2020 [80] Wells <i>et al.</i> 2016 [81] Bressler <i>et al.</i> 2019 [82]	BEV 1,25 mg IVT PRN Q4W→Laser RAN 0,3 mg IVT PRN Q4W→Laser											
Eichenbaum <i>et al.</i> 2018	Eichenbaum <i>et al.</i> 2018 [83]	RAN 0,3 mg IVT Q4W RAN 0,3 mg IVT Q4W→T&E	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Ekinci <i>et al.</i> 2014	Ekinci <i>et al.</i> 2014 [84]	BEV 1,25 mg IVT PRN RAN 0,05 mg IVT PRN	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ETDRS (NCT00000151)	Anon <i>et al.</i> 1985 [85] Anon <i>et al.</i> 1987 [86] Fong <i>et al.</i> 1997 [87] Chew <i>et al.</i> 1999 [88] Fong <i>et al.</i> 1999 [89] Ferris <i>et al.</i> 1996 [90] Anon <i>et al.</i> 1991 [91] Anon <i>et al.</i> 1995[92]	Laser PRN Deferred argon laser	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
EVADE (NCT02392364)	Giust <i>et al.</i> (2018) [93]	AFL IVT Q4W→T&E AFL IVT Q8W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Vabysmo (Faricimab)

Figueira <i>et al.</i> (2009)	Figueira <i>et al.</i> (2009) [94]	Laser (micro-pulse diode) PRN Laser (conventional green) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fouda <i>et al.</i> (2017)	Fouda <i>et al.</i> (2017) [95]	AFL 2 mg IVT PRN RAN 0,5 mg IVT PRN	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Freyler <i>et al.</i> (1990)	Freyler <i>et al.</i> (1990) [96]	Laser (dye red 630 nm) PRN Laser (argon green 514 nm) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
IBERA-DME (NCT01487629)	Nepomuceno <i>et al.</i> (2013) [97]	BEV 1,5mg IVT PRN RAN 0,5mg IVT PRN	5	5	5	3	3	3	3	3	3	3	3
Kanar <i>et al.</i> 2020	Kanar <i>et al.</i> 2020 [98]	AFL 2 mg IVT PRN + Laser AFL 2 mg IVT PRN	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Karacorlu <i>et al.</i> 1993 [99]	Karacorlu <i>et al.</i> 1993 [99]	Laser (argon green grid) Laser (dye yellow grid)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Kaya <i>et al.</i> 2020 [100]	Kaya <i>et al.</i> 2020 [100]	DEX 0,7 mg IVT + RAN 0,5 mg IVT PRN RAN 0,5 mg IVT PRN	1	9	3	1	3	3	3	3	3	3	3
Khairallah <i>et al.</i> 1996 [101]	Khairallah <i>et al.</i> 1996 [101]	Laser (argon green) PRN Laser (krypton red) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Ladas <i>et al.</i> 1993 [102]	Ladas <i>et al.</i> 1993 [102]	Laser (blue-green argon) PRN Observação	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Lafuente <i>et al.</i> 2017 [103]	Lafuente <i>et al.</i> 2017 [103] Lafuente <i>et al.</i> 2019 [104]	RAN 0,5 mg IVT PRN + DHA 1,5 g OD RAN 0,5 mg IVT PRN	9	9	9	6	3	3	7	3	3	3	7

Vabysmo (Faricimab)

LUCIDATE (NCT01223612)	Comyn <i>et al.</i> 2014 [105]	RAN 0,5 mg IVT Q4W Laser PRN Q12W	1	3	3	6	3	3	3	3	3	5	6
NCT00148265	Gillies <i>et al.</i> 2011 [106]	TA 4 mg IVT + Laser PRN Q24W Placebo + Laser PRN Q24W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NCT00440609	Ferrone 2016 <i>et al.</i> [107]	RAN 0,5 mg IVT PRN RAN 1 mg IVT PRN	1	9	3	3	3	3	3	3	3	3	3
NCT00464685	Callanan 2013 <i>et al.</i> [108]	DEX 0,7 mg IVT day 1 + Laser at 1 month→PRN Sham at day 1 + Laser at 1 month→PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NCT00552435	Lavinsky <i>et al.</i> 2011 [109]	Laser (normal- density SDM) PRN Laser (high-density SDM) PRN Laser (mETDRS focal/grid) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NCT01492400	Callanan <i>et al.</i> 2017 [110]	DEX 0,7 mg IVT Q20W +/- Laser RAN 0,5 mg IVT +/- Laser PRN Q4W	6	3	3	6	3	6	6	6	3	3	3
NCT02448446	Srinivas <i>et al.</i> 2020 [111]	RAN 0,3 mg IVT Q4W (until macular edema resolved) RAN 0,3 mg IVT Q4W (until macular edema and HEs resolved)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NCT03866746	Khattab <i>et al.</i> 2019 [112]	AFL 2 mg IVT PRN + Laser AFL 2 mg IVT PRN	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
NCT04014556	Abouhusein <i>et al.</i> 2020 [113]	AFL 2 mg IVT PRN + Laser AFL 2 mg IVT PRN	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Vabysmo (Faricimab)

Ockrim <i>et al.</i> 2008	Ockrim <i>et al.</i> 2008 [114]	TA 4 mg IVT PRN Laser PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Olk <i>et al.</i> 1986	Olk <i>et al.</i> 1986 [115]	Laser (grid with pan retinal) PRN Sem tratamento	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Olk <i>et al.</i> 1990	Olk <i>et al.</i> 1990 [116]	Laser (Argon green 514nm) PRN Laser (Krypton red Laser 647nm) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
OZLASE (EudraCT 2011-003339-74)	Heng <i>et al.</i> 2016 [117]	DEX 0,7 mg IVT PRN (DEX + Laser) Laser PRN Q16W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Ozsaygılı <i>et al.</i> 2020	Ozsaygılı <i>et al.</i> 2020 [118]	DEX 0,7 mg IVT PRN (DEX + Laser) Laser PRN Q16W	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
RDP study (ISRCTN84503751)	Talks <i>et al.</i> 2019 [119]	RAN IVT Q4W PRN + PRP Laser RAN IVT Q4W PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
REACT (NCT01982435)	Ehlers <i>et al.</i> 2018 [120]	RAN 0,3 mg IVT Q4W RAN 0,3 mg IVT T&E	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
READ-2 (NCT00407381)	Nguyen <i>et al.</i> 2010 [121] Nguyen <i>et al.</i> 2008 [122] Do <i>et al.</i> 2013 [123] Nguyen <i>et al.</i> 2009 [124]	RAN 0,5 mg IVT PRN (RAN + Laser) RAN 0,5 mg IVT + prompt Laser PRN Laser PRN (RAN/Laser)	1	7	3	3	3	7	3	3	3	3	3
READ-3 (NCT01077401)	Sepah <i>et al.</i> 2016 [125] Do <i>et al.</i> 2015 [126] Halim <i>et al.</i> 2017 [127] Hassan <i>et al.</i> 2018 [128] Hassan <i>et al.</i> 2018 [129] Afridi <i>et al.</i> 2019 [130]	RAN 0,5 mg IVT PRN RAN 2 mg IVT PRN	7	7	3	7	3	3	3	3	3	3	7

Vabysmo (Faricimab)

	Rentiya <i>et al.</i> 2020 [131]												
ReCaLL (NCT02059772)	Furashova <i>et al.</i> 2020 [132]	RAN 0,5 mg IVT PRN + Delayed Laser RAN 0,5 mg IVT PRN	9	3	3	6	3	9	3	3	3	3	3
REFINE (NCT02259088)	Dai <i>et al.</i> 2019 [133]	RAN 0,5 mg IVT PRN Laser PRN + Sham IVT	9	9	9	6	6	9	3	3	6	6	6
RELATION (NCT01131585)	Lang <i>et al.</i> 2018 [134] CRFB002DD13 [135]	RAN 0,5 mg IVT + Laser PRN Sham + Laser PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
RESOLVE (NCT00284050)	Massin <i>et al.</i> 2010 [136] CRFB002D220 1 [137]	RAN 0,3-0,6mg IVT PRN RAN 0,5 - 1mg IVT PRN Sham	6	6	6	6	3	6	3	3	6	6	6
RESTORE (NCT00687804)	Mitchell <i>et al.</i> 2011 [138] Mitchell <i>et al.</i> 2013 [139]	RAN 0,5 mg IVT PRN RAN 0,5 mg IVT + Prompt Laser PRN Laser PRN Q12W + Sham injection	9	9	9	6	6	9	3	3	6	6	6
RIDE (NCT00473382)	Nguyen <i>et al.</i> 2012a [140] Bressler <i>et al.</i> 2014 [141] Boyer <i>et al.</i> 2015 [142] Brown <i>et al.</i> 2013 [143]	RAN 0,3 mg IVT Q4W→OLE RAN 0,5 mg IVT PRN RAN 0,5 mg IVT Q4W →OLE RAN 0,5 mg IVT PRN Placebo →RAN 0,5 mg IVT→OLE RAN 0,5mg IVT PRN	7	7	7	7	6	7	3	7	7	7	3
RISE (NCT00473330)	Nguyen <i>et al.</i> 2012a 2012 [140] Boyer <i>et al.</i> 2015 [142]	RAN 0,3 mg IVT Q4W→OLE RAN 0,5 mg IVT PRN	7	7	7	7	6	7	3	7	7	7	3

Vabysmo (Faricimab)

	Brown <i>et al.</i> 2013 [143]	RAN 0,5 mg IVT Q4W →OLE RAN 0,5 mg IVT PRN Placebo →RAN 0,5 mg IVT→OLE RAN 0,5 mg IVT PRN											
ROTATE (NCT01845844)	Fechter <i>et al.</i> 2016 [144]	RAN 0,3 mg IVT Q4W RAN 0,3 mg IVT PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Rutllan <i>et al.</i> 1994	Rutllan <i>et al.</i> 1994 [16]	Laser (argon green 514 nm) Laser (dye-yellow 577 nm)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
TREX-DME (NCT01934556)	Payne <i>et al.</i> 2017 [11] Payne <i>et al.</i> 2019 [145] Payne <i>et al.</i> 2021 [146]	RAN 0,3 mg IVT Q4W RAN 0,3 mg IVT T&E RAN 0,3 mg IVT + Laser T&E	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
TRIASTIN (NCT00682539)	Kriechbaum <i>et al.</i> 2014 [147] Karst <i>et al.</i> 2018 [148] Prager <i>et al.</i> 2018 [149]	BEV 2,5 mg IVT PRN TA 8 mg IVT (1 dose) + Sham (2 doses) →PRN RAN 0,5 mg IVT PRN	3	3	3	3	3	3	3	3	4	6	3
Vujosevic <i>et al.</i> 2010	Vujosevic <i>et al.</i> 2010 [150]	Laser (Diode) PRN Laser (ETDRS) PRN	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Weingessel <i>et al.</i> 2018	Weingessel <i>et al.</i> 2018 [151]	RAN 0,5 mg IVT PRN + Prompt Laser RAN 0,5 mg IVT PRN + Deferred Laser	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Yang <i>et al.</i> 2017	Yang <i>et al.</i> 2017 [152]	RAN 0,5 mg IVT PRN + Delayed Laser RAN 0,5 mg IVT PRN	9	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Vabysmo (Faricimab)

Yang et al. 2018	Yang et al. 2018 [153]	RAN 0,5 mg IVT Q4W→PRN RAN 0,5 mg IVT Q4W + Laser 1st week→PRN Laser Baseline	3	3	3	6	3	3	3	3	3	3	3
------------------	-------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Codificação dos motivos de exclusão por indicador de interesse	
1	Ausência de medida de dispersão para a média
2	Resultados apresentados por subgrupo de doentes
3	Sem informação sobre o indicador
4	Zero eventos em todos os braços de tratamento
5	Diferentes unidades de avaliação
6	Estudo fica desconectado da rede de evidência com faricimab
7	Tempo de avaliação do indicador diferente de 12 meses/desconhecido
8	Intervenção sem interesse
9	Não contribui para a rede de evidência
10	Sem rede de evidência para o indicador (estudos com faricimab isolados)

Nota: as referências a negrito, identificam a referência primária de casa estudo incluído; *desde o início do estudo; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CST: espessura do subcampo central; DRCR: *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* 2008; EA: eventos adversos; IVT: injeção intravítrea; NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* 25; TA: triamcinolone acetonide

Tabela 7 - Lista de estudos incluídos na análise quantitativa por *outcome* de interesse (fonte: referência 14)

Estudo	Varição média na pontuação BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial	Proporção de indivíduos com ganho ≥15 letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial	Proporção de indivíduos com ganho ≥10 letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial	Varição média na CST aos 12 meses face à avaliação inicial	EA aos 12 meses	EA graves aos 12 meses	EA sistêmicos graves aos 12 meses	EA oculares aos 12 meses	Descontinuação por EA aos 12 meses	Mortalidade por qualquer causa aos 12 meses
DA VINCI (NCT00789477)	x	x	x				x	x	x	x
DRCR Network Protocol V (NCT01909791)	x									
RESPOND (NCT01135914)	x	x	x		x	x			x	
RETAIN (NCT01171976)	x									
RHINE (NCT03622593)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
REVEAL (NCT00989989)						x				
VISTA (NCT01363440)	x	x	x	x					x	
VIVID (NCT01331681)	x	x	x	x					x	
VIVID-East (NCT01783886)	x	x	x		x	x		x	x	
YOSEMITE (NCT03622580)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CST: espessura do subcampo central; EA: eventos adversos; ETDRS: estudo do tratamento precoce na retinopatia diabética;

Tabela 8 - Lista de estudos incluídos na análise quantitativa como resultado da análise de viabilidade para formação de rede de evidência (fonte: referência 14).

#	Estudo	Referências
1	DA VINCI (NCT00789477)	Do <i>et al.</i> 2011 [2] Do <i>et al.</i> 2012 [3]
2	DRCR Network Protocol V (NCT01909791)	Baker <i>et al.</i> 2019 [4] Shah <i>et al.</i> 2020 [5] Beaulieu 2020 [6] Glassman <i>et al.</i> 2020b [7]
3	RESPOND (NCT01135914)	Berger <i>et al.</i> 2015 [8] CRFB002DCA05 [9]
4	RETAIN (NCT01171976)	Prünte <i>et al.</i> 2016 [10]
5	RHINE (NCT03622593)	CSR GR40398 (RHINE) [11]
6	REVEAL (NCT00989989)	Ishibashi <i>et al.</i> 2015 [12]
7	VISTA (NCT01363440)	Korobelnik <i>et al.</i> 2014 [13] Do <i>et al.</i> 2016 [14]
8	VIVID (NCT01331681)	Korobelnik <i>et al.</i> 2014 [13]
9	VIVID-East (NCT01783886)	Chen <i>et al.</i> 2020b [15]
10	YOSEMITE (NCT03622580)	CSR GR40349 (YOSEMITE) [16]

Nota: as referências a negrito, identificam a referência primária de casa estudo incluído;

Da análise de viabilidade conduzida, e de acordo com os critérios utilizados pelo TAIM, foi estabelecida uma rede de evidência que permitiu a comparação entre faricimab 6 mg e os comparadores de interesse (exceto bevacizumab, como já referido), para os seguintes indicadores:

- Variação média na pontuação BCVA
- Proporção de indivíduos com ganho ≥ 15 letras na escala ETDRS desde o início do estudo
- Proporção de indivíduos com ganho ≥ 1 letras na escala ETDRS desde o início do estudo
- Variação média da CST desde o início do estudo
- Eventos adversos (EA)
- EA graves
- EA oculares
- EA sistêmicos graves
- Descontinuações devido a eventos adversos (EA)
- Mortalidade por qualquer causa.

Redes de evidência

De seguida serão apresentadas as redes de evidência que foram constituídas para cada um dos *outcomes* considerados de eficácia e segurança. As linhas indicam a existência de evidência direta entre dois regimes e o número sobre cada linha indica o número de estudos que contribui para essa evidência. Os resultados da comparação indireta através de NMA de faricimab 6 mg face aos comparadores disponíveis são abordados na secção correspondente à discussão da evidência clínica.

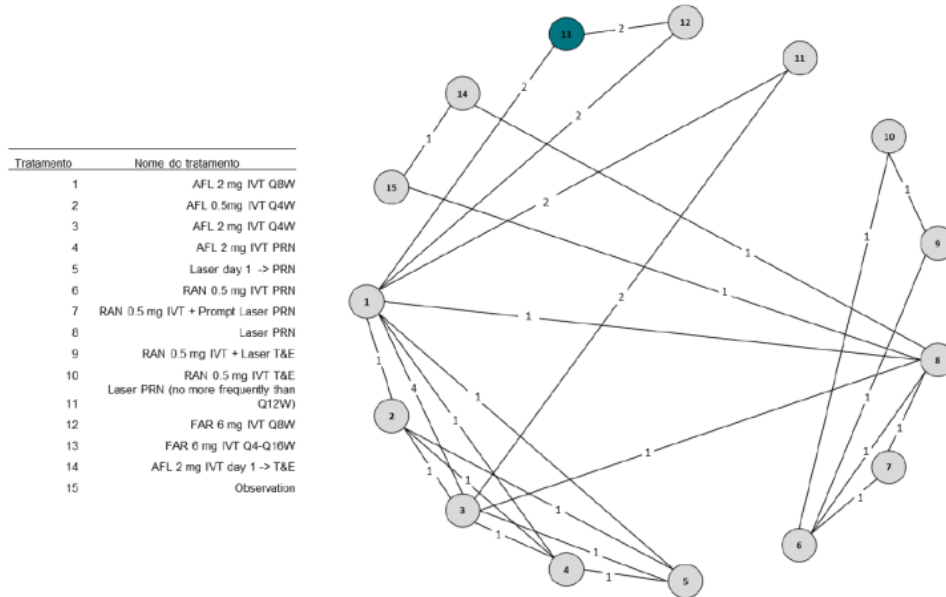


Figura 2 - Rede de evidência para a variação média na pontuação BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

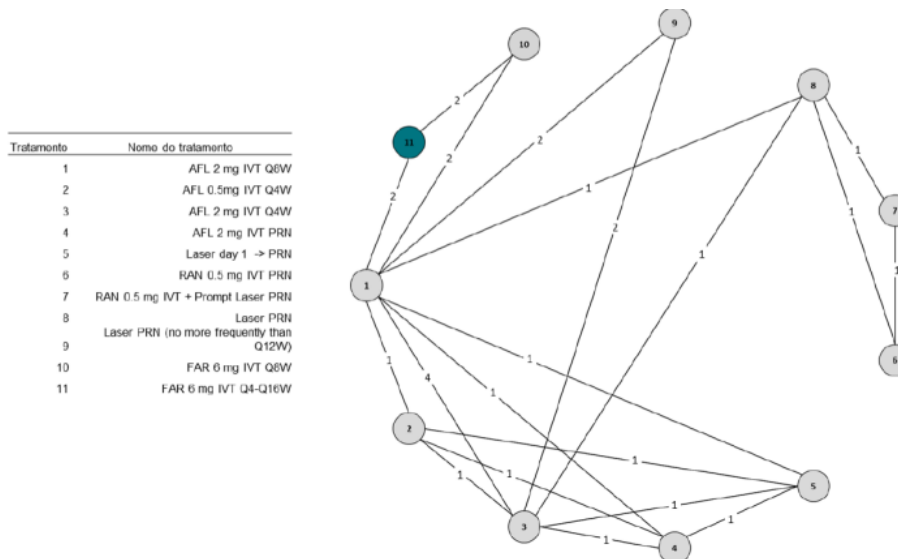


Figura 3 - Rede de evidência para a proporção de indivíduos com ganho ≥15 letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

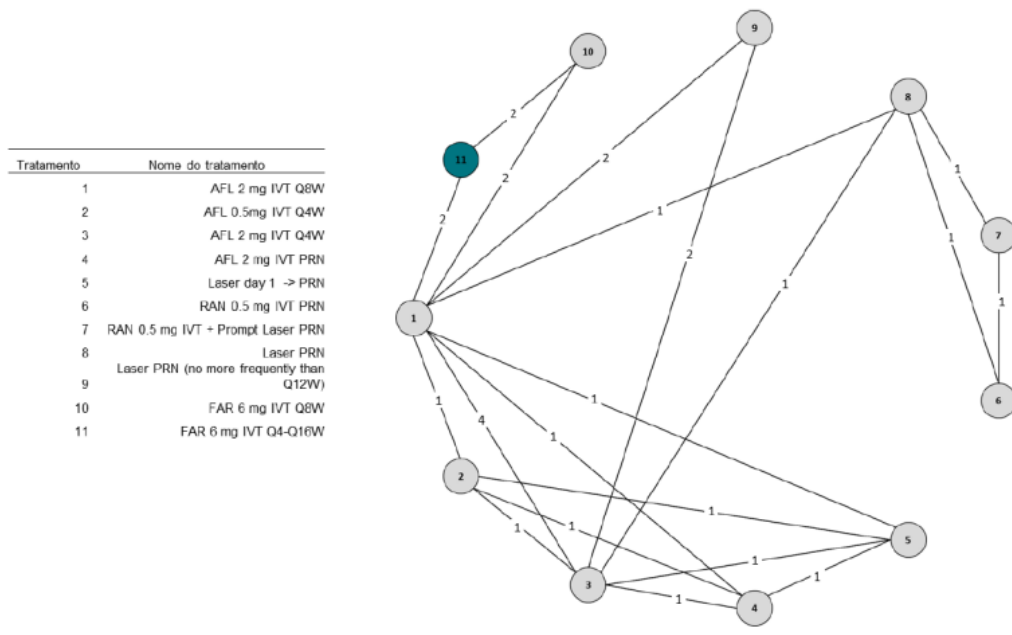


Figura 4 - Rede de evidência para a proporção de indivíduos com ganho ≥ 10 letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

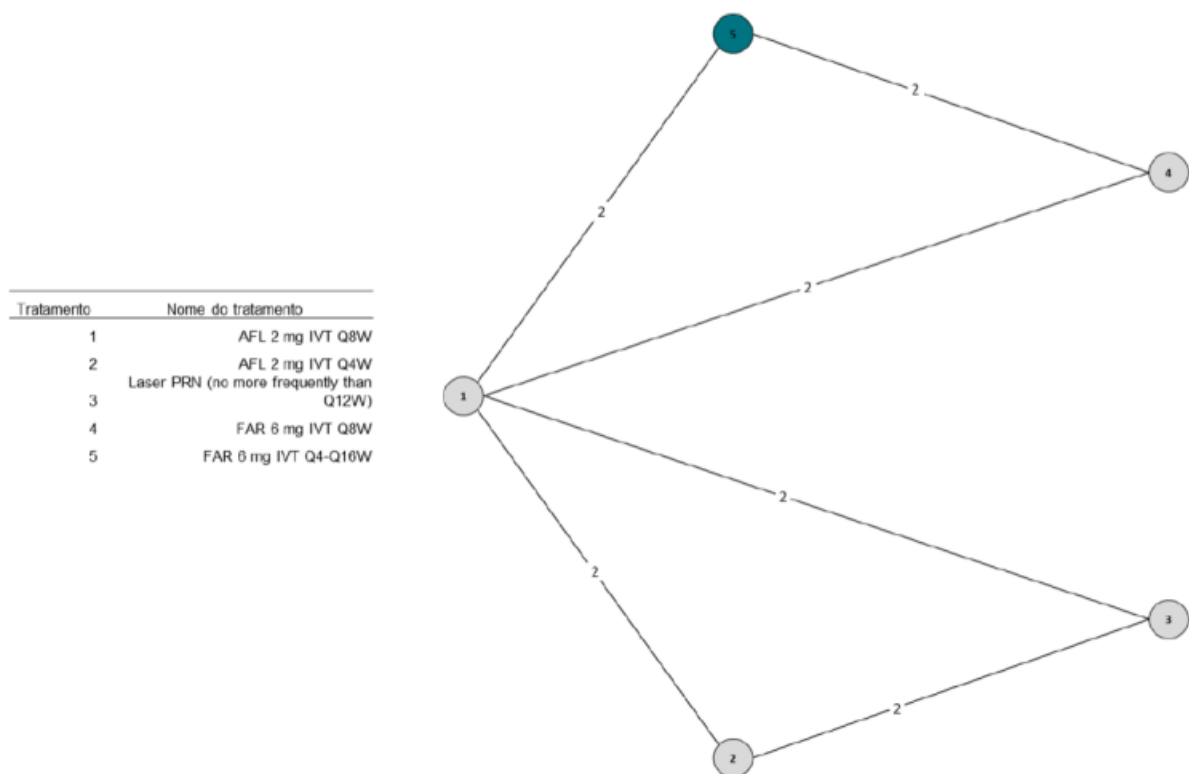


Figura 5 - Rede de evidência para variação média no CST aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

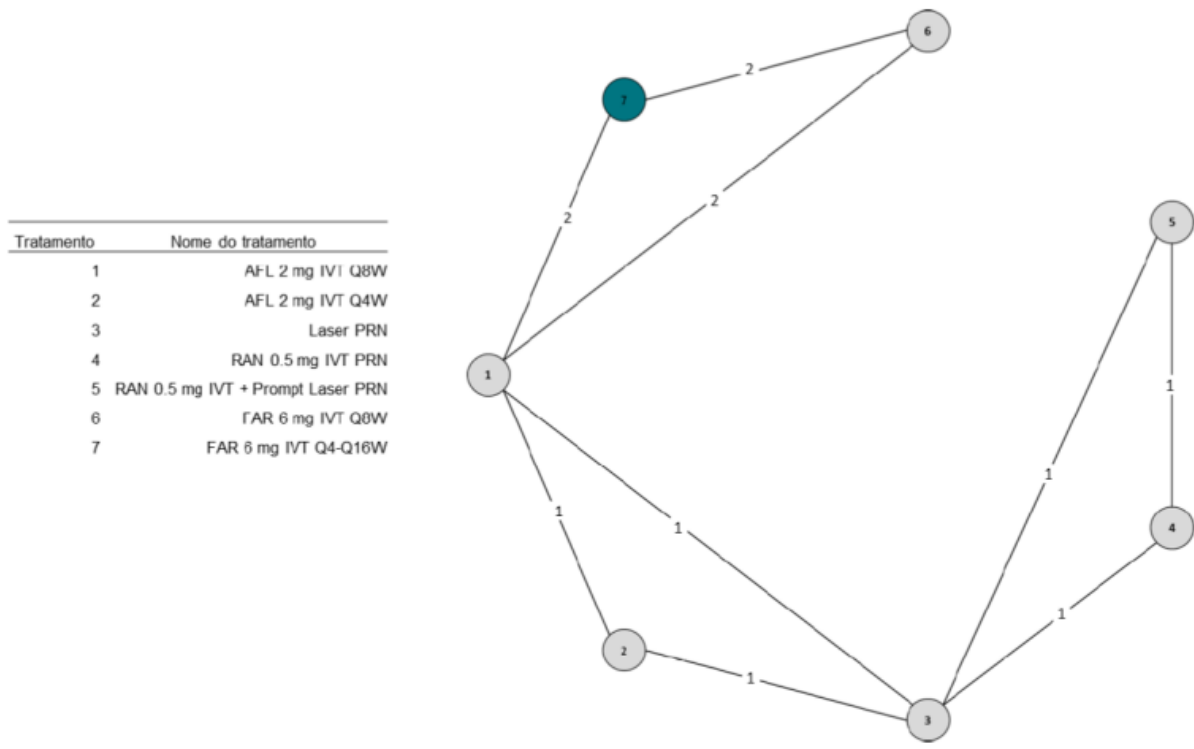


Figura 6 - Rede de evidência para os eventos adversos aos 12 meses (fonte: referência 14).

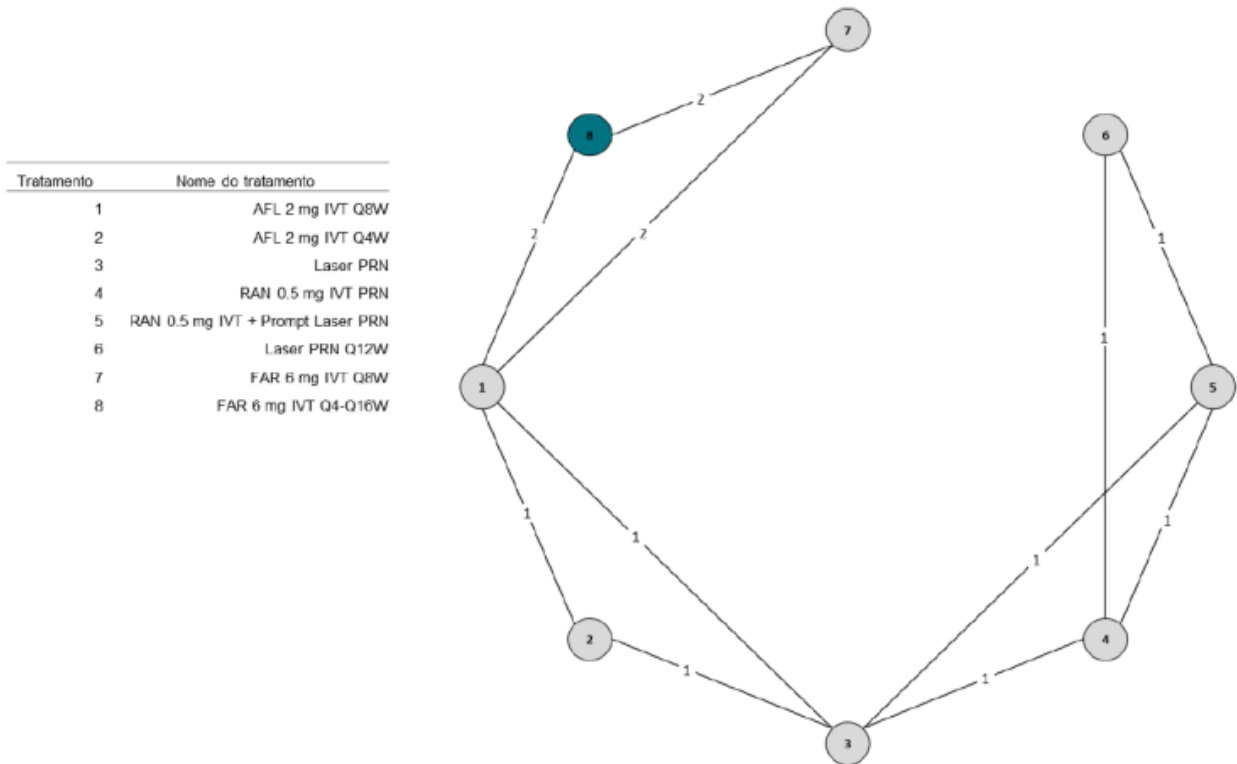


Figura 7 - Rede de evidência para os eventos adversos graves aos 12 meses (fonte: referência 14).

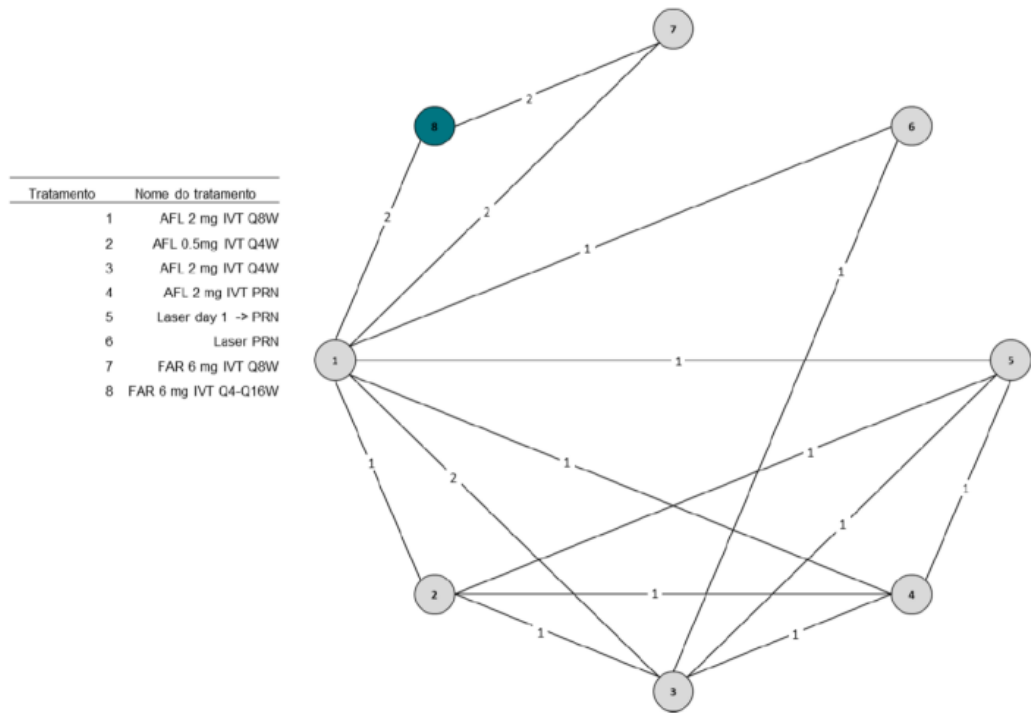


Figura 8 - Rede de evidência para os eventos adversos oculares aos 12 meses (fonte: referência 14).

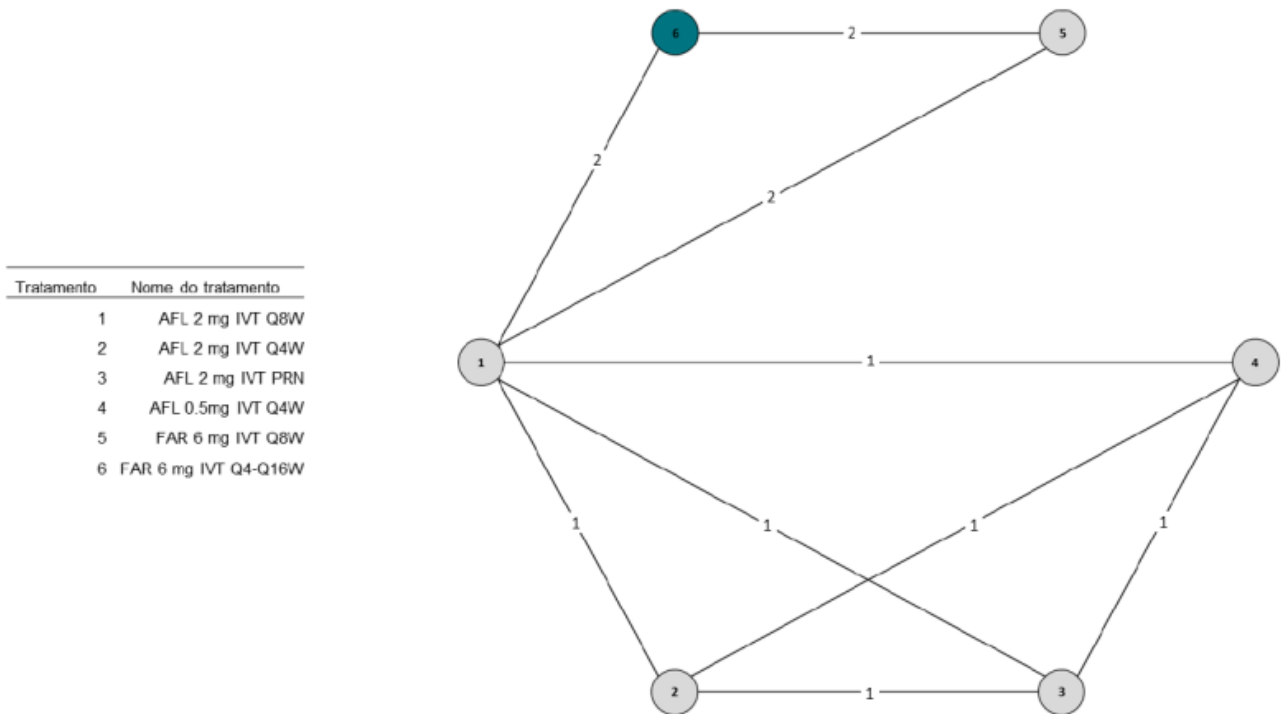


Figura 9 - Rede de evidência para os eventos adversos sistêmicos graves aos 12 meses (fonte: referência 14).

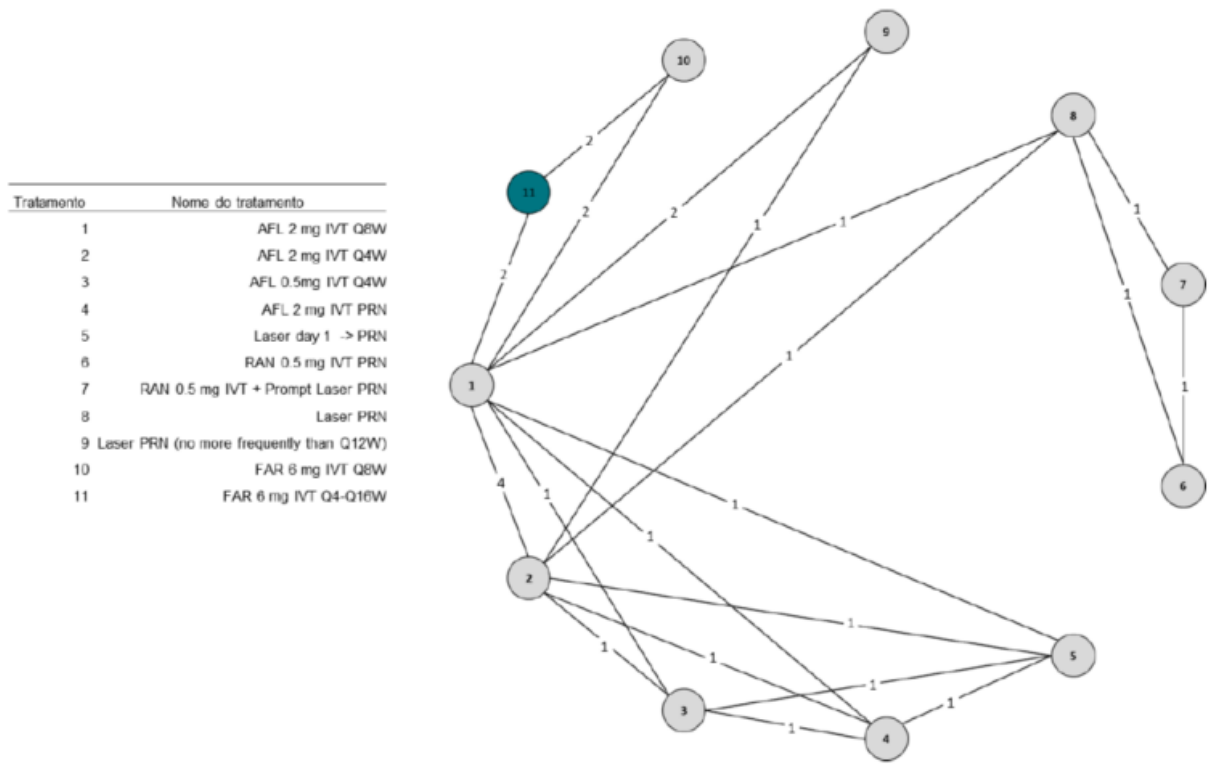


Figura 10 - Rede de evidência para a descontinuação por eventos adversos aos 12 meses (fonte: referência 14).

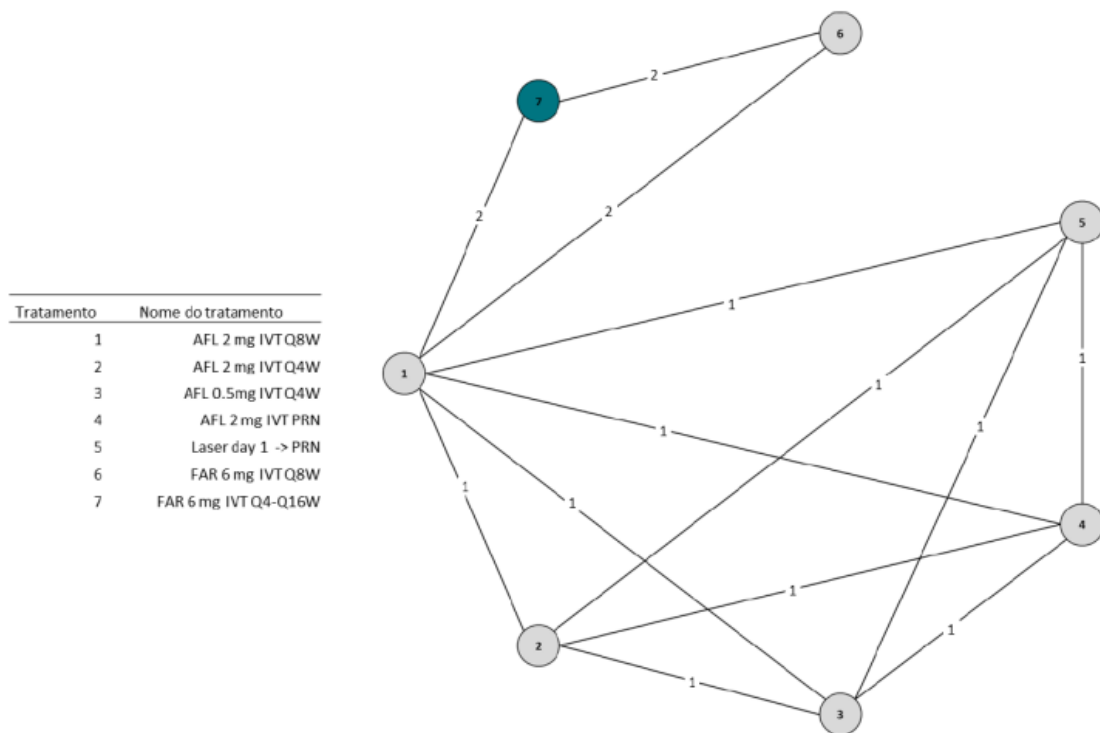


Figura 11 - Rede de evidência para a mortalidade por qualquer causa aos 12 meses (fonte: referência 14).

Resultados

Tendo em conta a ausência de evidência comparativa direta de faricimab face a alguns dos comparadores de interesse definidos, foram considerados os resultados de uma RSL. No seu seguimento foi conduzida uma análise com o objetivo de avaliar a viabilidade de comparações indiretas entre faricimab e os comparadores de interesse definidos, para geração de evidência através de NMA.

Foram incluídas um total de 110 referências para síntese qualitativa que, após mapeamento, correspondem a 74 estudos individuais.

- Variação média na pontuação BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial

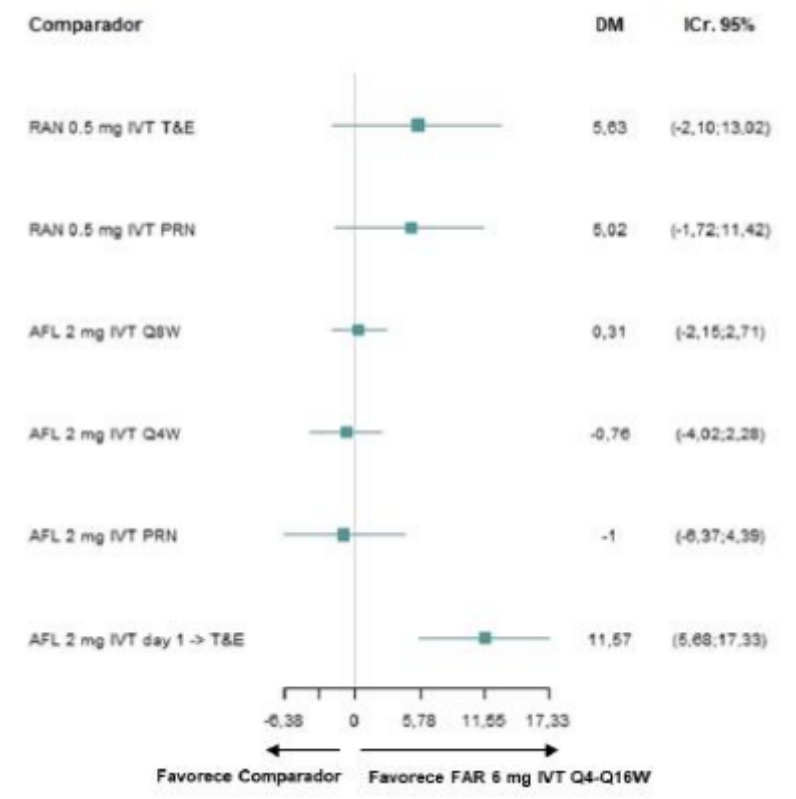


Figura 12 - Variação média na pontuação BCVA (fonte: referência 14).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à variação média da BCVA ao longo de 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.

- Proporção de indivíduos com ganho ≥ 15 letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial

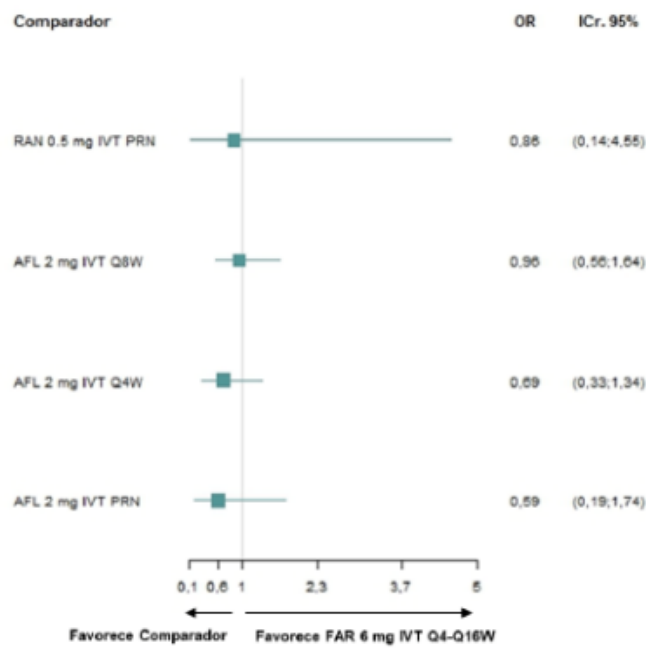


Figura 13 - Proporção de indivíduos com ganho ≥ 15 letras na escala ETDRS (fonte: referência 14)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à proporção de indivíduos com ganho ≥ 15 letras aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.

- Proporção de indivíduos com ganho ≥ 10 letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial.

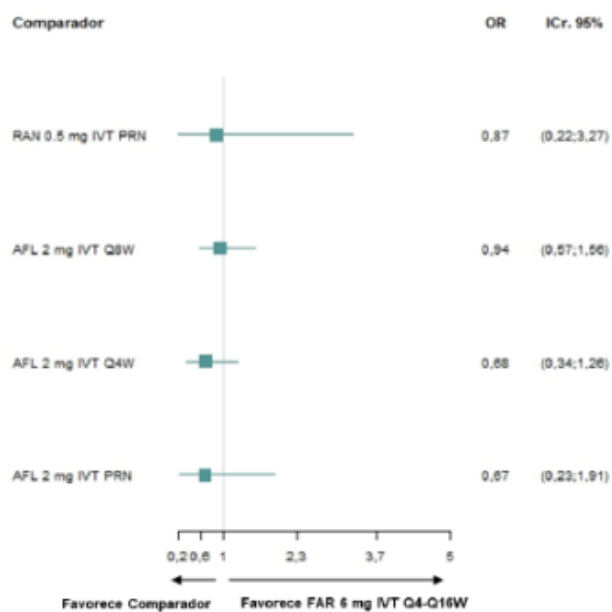


Figura 14 - Proporção de indivíduos com ganho ≥ 10 letras na escala ETDRS (fonte: referência 14).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à proporção de indivíduos com ganho ≥ 10 letras aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.

- Variação média na CST aos 12 meses face à avaliação inicial

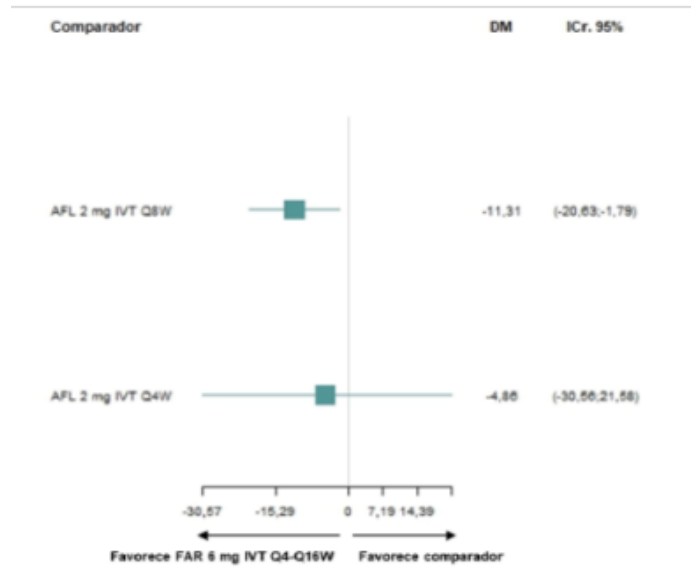


Figura 15 - Variação média na CST (fonte: referência 14).

Não se verificaram diferenças significativas entre tratamentos no que respeita à variação média de CST aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab quanto à variação média de CST aos 12 meses.

- Eventos adversos aos 12 meses

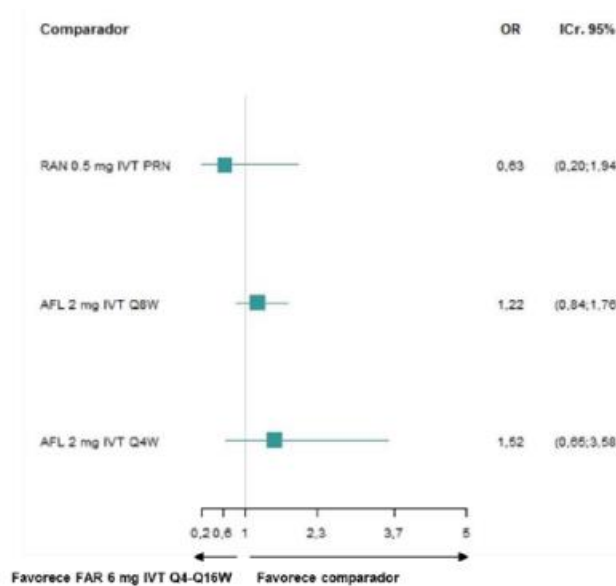


Figura 16 - Eventos adversos (fonte: referência 14).

- Eventos adversos graves aos 12 meses

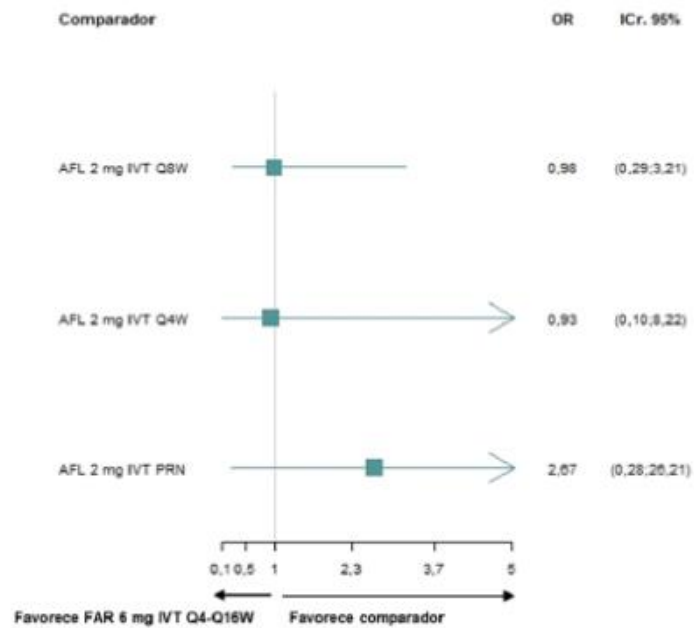


Figura 17 - Eventos adversos graves (fonte: referência 14).

- Eventos adversos sistêmicos graves aos 12 meses

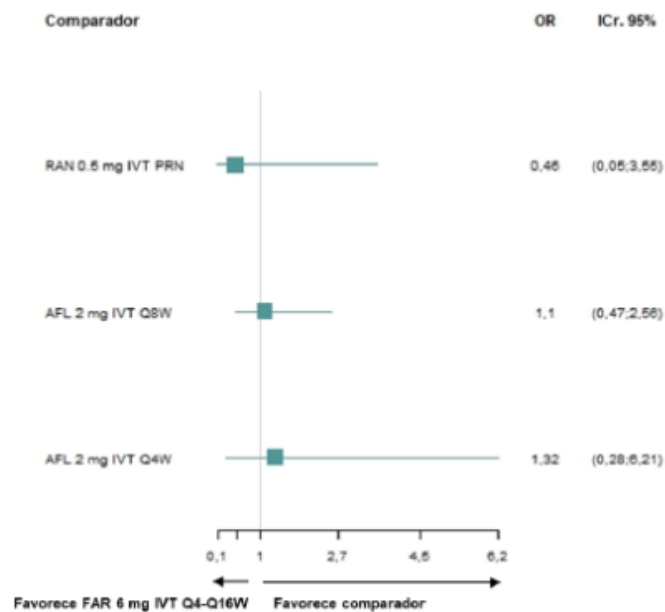


Figura 18 - Eventos adversos sistêmicos graves (fonte: referência 14).

- Eventos adversos oculares aos 12 meses

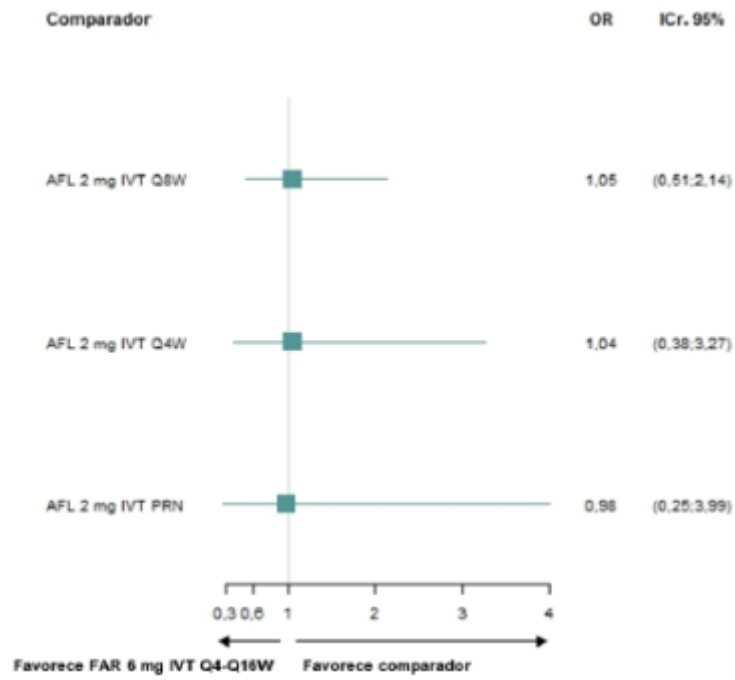


Figura 19 - Eventos adversos oculares (fonte: referência 14).

- Descontinuação por eventos adversos aos 12 meses

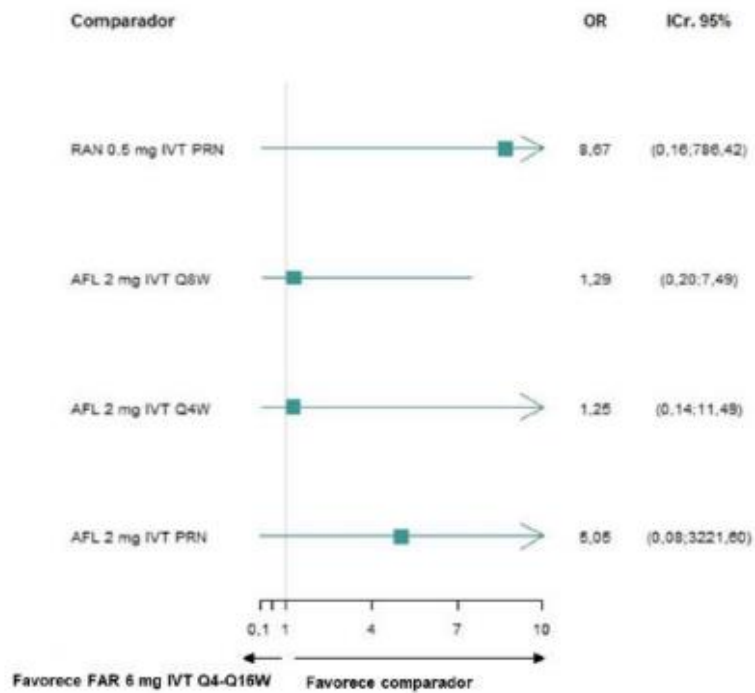


Figura 20 - Descontinuação por eventos adversos (fonte: referência 14).

- Mortalidade por qualquer causa aos 12 meses

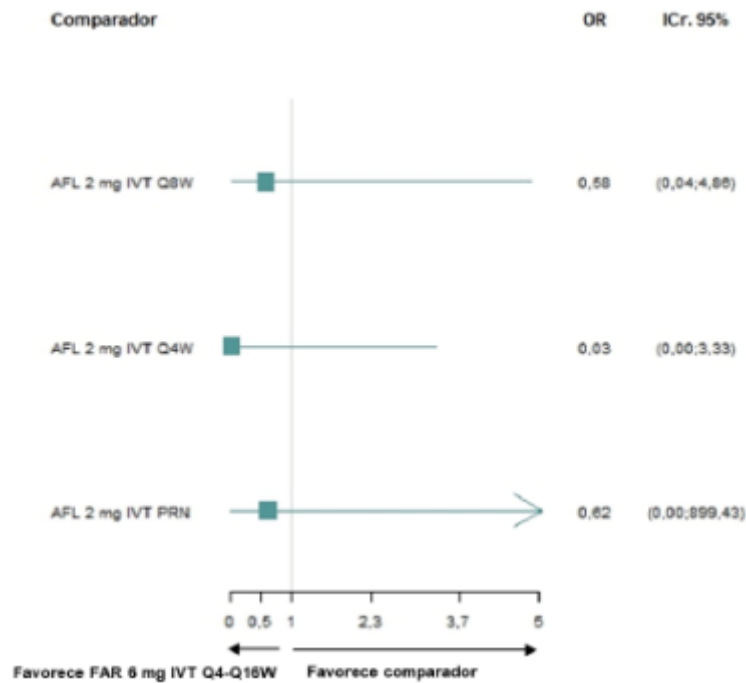


Figura 21 - Mortalidade (fonte: referência 14).

Não se verificaram diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados, entre faricimab e aflibercept/ranibizumab no tratamento da perturbação visual por EMD.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 (Perturbação visual devido a EMD)

Ganho de acuidade visual (crítico)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à variação média da BCVA ao longo de 12 meses em entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à proporção de indivíduos com ganho ≥ 15 letras aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à proporção de indivíduos com ganho ≥ 10 letras aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.

Redução da espessura central da retina (importante)

Relativamente à redução da espessura central da retina, não se verificaram diferenças significativas entre tratamentos no que respeita à variação média de CST aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab quanto à variação média de CST aos 12 meses.

Presença de líquido intra/sub-retiniano (importante)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Estabilidade anatômica (importante)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Qualidade de vida (crítico)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Eventos adversos (importante)

Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.

Eventos adversos graves (crítico)

Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos (crítico)

Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.

Eventos adversos APTC (crítico)

Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.

Mortalidade (crítico)

Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.

Subpopulação 2 (Perturbação visual por EMD persistente / refratária a terapêutica anti-VEGF)

Não foi submetida evidência para esta subpopulação.

7. Qualidade da evidência submetida

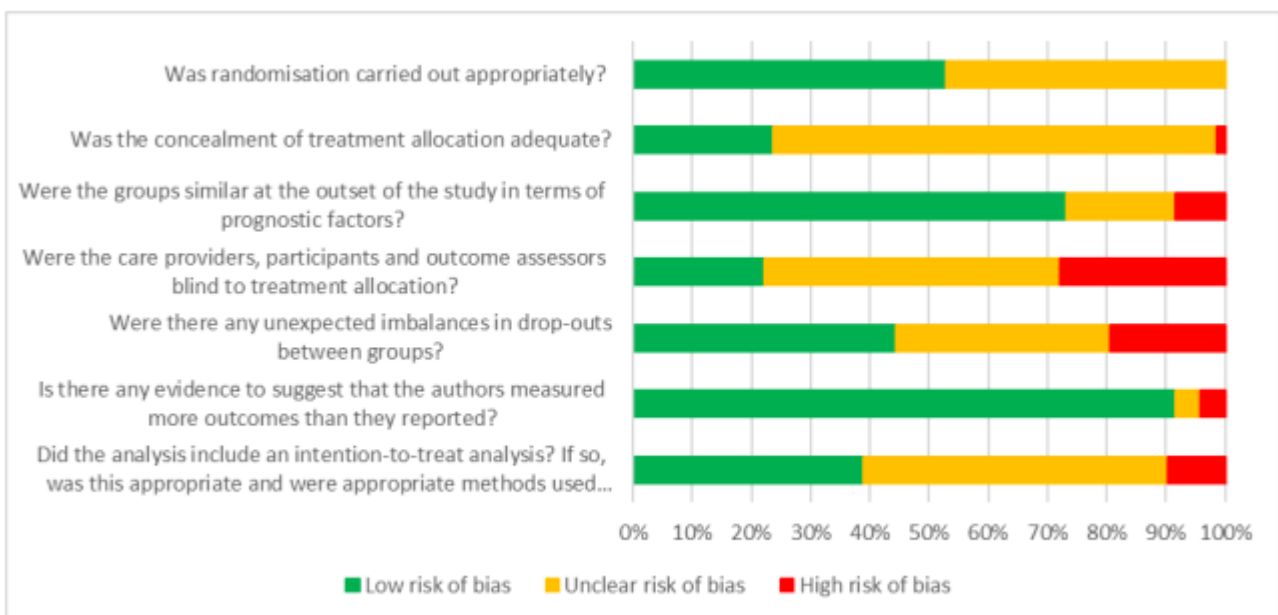
A classificação do risco de viés dos ensaios incluídos foi realizada pelo titular de AIM na RSL submetida.

Relativamente à meta-análise em rede, não foi apresentada análise de qualidade da prova através do método CiNeMA ou análise de limiares. Contudo, foi avaliada a heterogeneidade e a inconsistência.

Em relação à heterogeneidade, a avaliação da heterogeneidade para a globalidade da evidência (considerando todas as comparações) foi realizada com base em metodologia adequada ao efeito. Para a maioria das comparações verificam-se valores de heterogeneidade baixos ($0% < I^2 < 50%$). Existem algumas comparações com valores de heterogeneidade moderada ($50% < I^2 \leq 75%$) e poucas comparações com heterogeneidade elevada ($I^2 > 75%$ e valores-p do teste de heterogeneidade inferiores a 0,05). É de assinalar que não são reportados dados acerca da heterogeneidade das comparações com ranibizumab relativas a *outcomes* de eficácia. Esta é a única das alternativas terapêuticas que é comparada exclusivamente por métodos indiretos, pelo que estes dados seriam muito relevantes. O motivo não é explicado pelo TAIM e constitui uma limitação nos dados desta NMA.

A avaliação da inconsistência não demonstrou inconsistência estatisticamente significativa entre as estimativas baseadas na evidência direta e indiretas nas comparações com o aflibercept.

Tabela 9 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indireta.



8. Valor Terapêutico Acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do faricimab na indicação *insuficiência visual devida a edema macular diabético (EMD)*.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

Em relação à subpopulação 1 (Perturbação visual devido a EMD), não se verificou superioridade do faricimab em relação aos comparadores definidos (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept).

No entanto, considera-se que fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, nesta subpopulação, ao abrigo do art. 25.º, 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:

- Na meta-análise em rede, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos no que respeita à variação média da BCVA ao longo de 12 meses, na proporção de indivíduos com ganho ≥ 15 letras aos 12 meses e proporção de indivíduos com ganho ≥ 10 letras aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab.
- Relativamente à redução da espessura central da retina, não se verificaram diferenças significativas entre tratamentos no que respeita à variação média de CST aos 12 meses entre faricimab e aflibercept/ranibizumab quanto à variação média de CST aos 12 meses.
- Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.
- Não foi submetida evidência comparativa face ao bevacizumab.

Não foi submetida evidência para a subpopulação 2 (Perturbação visual por EMD persistente / refratária a terapêutica anti-VEGF), pelo que se recomenda uma restrição do financiamento apenas à subpopulação 1.

9. 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, concluiu-se que o custo da terapêutica com o Vabysmo (Faricimab) 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.

10. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do faricimab na indicação *insuficiência visual devida a edema macular diabético (EMD)*.

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

Em relação à subpopulação 1 (Perturbação visual devido a EMD), não se verificou superioridade do faricimab em relação aos comparadores definidos (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept).

No entanto, considera-se que o fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, nesta subpopulação, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Não foi submetida evidência para a subpopulação 2 (Perturbação visual por EMD persistente / refratária a terapêutica anti-VEGF), pelo que se recomenda uma restrição do financiamento apenas à subpopulação 1.

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.

11. Referências bibliográficas

- 11.1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1. Epub 2014 Jan 3. PMID: 25104651.
- 11.2. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-health-data-and-statistics> , acessado em 11/09/2022
- 11.3. Cooper OAE, Taylor DJ, Crabb DP, Sim DA, McBain H. Psychological, social and everyday visual impact of diabetic macular oedema and diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med*. 2020 Jun;37(6):924-933. doi: 10.1111/dme.14125. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31479552.
- 11.4. Dutra Medeiros M, Mesquita E, Papoila AL, Genro V, Raposo JF. First diabetic retinopathy prevalence study in Portugal: RETINODIAB Study--evaluation of the screening programme for Lisbon and Tagus Valley region. *Br J Ophthalmol*. 2015 Oct;99(10):1328-33. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306727. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25837605.
- 11.5. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. PMID: 33275949; PMCID: PMC7820391
- 11.6. Graue-Hernandez EO, Rivera-De-La-Parra D, Hernandez-Jimenez S, Aguilar-Salinas CA, Kershenobich-Stalnikowitz D, Jimenez-Corona A. Prevalence and associated risk factors of diabetic retinopathy and macular oedema in patients recently diagnosed with type 2 diabetes. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020 Mar 10;5(1):e000304. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000304. PMID: 32201732; PMCID: PMC7066603.
- 11.7. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2. PMID: 26605370; PMCID: PMC4657234.
- 11.8. Raposo JF; Diabetes Factos e Números: 2016, 2017 e 2018. *Rev Port de Diabetes*. 2020 15(1):19-27
- 11.9. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes*. 2011 Jun 15;2(6):98-104. doi: 10.4239/wjd.v2.i6.98. PMID: 21860693; PMCID: PMC3158878.
- 11.10. Khanani AM et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Sep 1;138(9):964-972.
- 11.11. Chatziralli I, Loewenstein A. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents for the Treatment of Diabetic Retinopathy: A Review of the Literature. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 26;13(8):1137. doi: 10.3390/pharmaceutics13081137.
- 11.12. VABYSMO™ (faricimab-svoa) injection, for intravitreal use. U.S. Food and Drug Administration, BLA 761235 – approved label. 2022.
- 11.13. Dossier de valor terapêutico de Vabysmo® (faricimab) para o tratamento de doentes adultos com degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) ou insuficiência visual devida a edema macular diabético (EMD). Novembro de 2022. Preparado por Exigo Consultores para Roche Farmacêutica Química, Lda.
- 11.14. Vabysmo® (faricimab) em comparação com outros medicamentos no tratamento de doentes adultos com edema macular diabético (EMD) - Comparação indireta. Relatório técnico de Novembro de 2022. Preparado por Exigo Consultores para Roche Farmacêutica Química, Lda.