

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## VABYSMO (FARICIMAB)

*Tratamento de adultos com degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) (DMIn).*

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

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 0,24 ml, solução injetável doseada a 120 mg/ml,  
n.º de registo - 5845359

**Titular da AIM:** Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Tratamento de adultos com degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) (DMIn).*

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Vabysmo (Faricimab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de adultos com degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) (DMIn)*.

Face aos comparadores bevacizumab, ranibizumab, aflibercept e brolucizumab não se verificou superioridade do medicamento faricimab em relação aos comparadores definidos. Contudo, considera-se que o fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

**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 degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença degenerativa que afeta a zona central da retina, isto é, a mácula, provocando dessa forma perda progressiva da visão central. Trata-se de uma das principais causas de perda de visão irreversível em indivíduos com idade superior a 55 anos, constituindo 5,6% dos casos de cegueira no mundo (GBD 2019).

A sua prevalência tem vindo a aumentar devido ao aumento da esperança de vida e dos fatores de risco associados à doença. Atualmente estima-se que cerca de 170 milhões de indivíduos são afetados pela DMI, calculando-se que o número aumente para 288 milhões em 2040 (Wong et al, 2014).

O principal fator de risco para o desenvolvimento da doença é a idade. De facto, o risco de sofrer de DMI aumenta de 2% na faixa etária dos 50-59 anos para quase 30% naqueles com mais de 75 anos (NEI NIH), considerando-se que a prevalência global é de 8,9% (Wong et al, 2014).

A forma seca da DMI, em que os fotorreceptores se degradam de forma lenta e progressiva constitui 90% dos casos. A forma húmida ou exsudativa, embora menos frequente (10% dos casos) contribui para 90% dos casos com perda visual. Nesta forma dá-se o crescimento anómalo de vasos na camada capilar subjacente à retina (coróide), que ultrapassam a barreira divisora entre a coróide e a retina (membrana de Bruch), invadindo a última e causando grande destruição num curto espaço de tempo.

Tendo em conta os dados referidos e assumindo que Portugal se enquadra nas estatísticas globais, o número de indivíduos afetados pela DMI exsudativa no país situar-se-á nos 47 000, número esse que é meramente indicativo e não corresponde à estimativa de doentes a tratar.

Nos seus estádios mais avançados, a DMI impede os doentes de realizarem as atividades básicas do quotidiano como a leitura, condução ou reconhecimento de faces.

## 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.

## Vabysmo (Faricimab)

Na DMle persistente/ refratária a uma primeira linha com anti-VEGF, utiliza-se um segundo medicamento anti-VEGF diferente daquele utilizado inicialmente.

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 DMI. Contudo, a contribuição da inibição da Ang-2 para o efeito do tratamento e resposta clínica para a DMI ainda não foi bem estabelecida. (Khanani et al, 2020; Vabysmo FDA Label, 2022)

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

Foi analisado o benefício adicional do faricimab na indicação degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) (DMIn).

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	DMI exsudativa	Faricimab	Bevacizumab Ranibizumab Aflibercept Brolucizumab	Prática clínica atual

Tabela 2 – Termos de comparação.

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><b>Faricimab</b></p> <p>Ampola de 0,24mL com dosagem de 120 mg/mL.</p> <p><u>Dosagem recomendada:</u> 6mg/0,05mL em injeção intravítrea</p> <p><u>Esquema posológico</u></p> <p>DMI exsudativa: 1 injeção (6mg) 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.</p> <p>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 &amp; 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.</p> <p><u>Duração da terapêutica</u></p> <p>Longo prazo</p>
----------------------	--------------------------	---

# Vabysmo (Faricimab)

	<p>Medicamento comparador</p>	<p><b>Ranibizumab</b>  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</p> <p><b>Aflibercept</b>  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>  DMI exsudativa: Dose de carga com uma injeção por mês durante três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é depois prolongado para dois meses. Com base na avaliação médica dos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido por dois meses ou ser prolongado, utilizando um regime posológico “tratar e estender” (“treat and extend”), em que os intervalos das injeções são aumentados em incrementos de 2 ou 4 semanas, a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis.  Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriore, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.  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 deteriore, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.  <u>Duração da terapêutica</u></p>
		<p>Longo prazo</p> <p><b>Brolucizumab</b>  Ampola de 0,23mL com dosagem de 120mg/mL.  Seringa pré-cheia de 0,165mL com dosagem de 120 mg/mL.  <u>Dosagem recomendada:</u> 6mg/0,05mL em injeção intravítrea  <u>Esquema posológico</u>  DMI exsudativa: A dose recomendada é de 6 mg de brolucizumab (0,05 ml de solução) administrada através de uma injeção intravítrea a cada 4 semanas (mensalmente) para as primeiras 3 doses. Posteriormente, o médico pode individualizar os intervalos de tratamento com base na atividade da doença, avaliada pela acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos. Sugere-se uma avaliação da atividade da doença 16 semanas (4 meses) após o início do tratamento. Em doentes sem atividade da doença, deve considerar-se o tratamento a cada 12 semanas (3 meses). Em doentes com atividade da doença, deve considerar-se o tratamento a cada 8 semanas (2 meses)  <u>Duração da terapêutica</u>  Longo prazo</p> <p><b>Bevacizumab</b>  Ampola de 4mL com dosagem de 25 mg/mL.  <u>Dosagem recomendada:</u> 1,25mg/0,05mL em injeção intravítrea  <u>Esquema posológico</u>  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>Outros elementos a considerar na comparação</p>	<p>Medicamento em avaliação</p> <p>Medicamento comparador</p>	<p>Administração hospitalar</p> <p>Administração hospitalar</p>

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

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

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<b><i>Medidas de eficácia</i></b>		
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
<b><i>Medidas de Segurança</i></b>		
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:

#### **DMI exsudativa**

- Estudos TENAYA e LUCERNE: ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por comparador ativo (aflibercept 2 mg), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, durabilidade e farmacocinética de faricimab quando administrado em intervalos de 16 semanas (Q16W), a doentes com DMI exsudativa sem tratamento prévio.
- Estudo AVENUE: um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, de doses múltiplas, aleatorizado, controlado por comparador ativo e com dupla ocultação, tendo decorrido em cinco grupos em paralelo, representando diferentes regimes de faricimab e ranibizumab, durante 36 semanas, em doentes com neovascularização coroideia (CNV) secundária a DMI exsudativa
- Estudo STARWAY: ensaio clínico de fase II, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por comparador ativo, tendo decorrido por um período de 52 semanas com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética de faricimab quando administrado em intervalos de 12 e 16 semanas, a doentes com DMI exsudativa sem tratamento prévio.
- Revisão sistemática e meta-análise em rede (network meta-analysis, NMA)<sup>13,14</sup> que pretende comparar o faricimab com os comparadores de interesse.

### Estudos excluídos na avaliação:

- Ensaio TENAYA, LUCERNE, AVENUE, STARWAY: analisados no contexto da NMA.

### Estudos incluídos na avaliação:

#### Revisão sistemática e meta-análise em rede

##### 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 TENAYA, LUCERNE, STAIRWAY e AVENUE. 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 DMI exsudativa no contexto em avaliação, esta ITC foi baseada numa RSL realizado 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 DMI exsudativa.

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos são apresentados na Tabela 4.

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

## Vabysmo (Faricimab)

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<b>População</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes adultos (<math>\geq 18</math> anos) com degenerescência macular relacionada à idade neovascular húmida</li> <li>• Subgrupos de interesse:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doentes naïve ao tratamento com anti-VEGF;</li> <li>○ Doentes previamente tratados com anti-VEGF;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes com qualquer outra condição ou doença;</li> <li>• Doentes pediátricos (<math>&lt; 18</math> anos de idade);</li> <li>• Estudos em animais ou <i>in-vitro</i>;</li> </ul>
<b>Intervenção/ Comparadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faricimab</li> <li>• Ranibizumab</li> <li>• PDS com ranibizumab</li> <li>• Brolucizumab</li> <li>• Aflibercept</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinação de tratamentos;</li> <li>• Estudos que não incluam nenhuma das intervenções ou comparadores de interesse;</li> </ul>

<p><b>Indicadores</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Visão</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteração média na pontuação BCVA desde o início do estudo</li> <li>○ Alteração média nas letras do ETDRS desde o início do estudo</li> <li>○ Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 15 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com perda de pelo menos 15 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com perda inferior a 15 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 10 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com perda de pelo menos 10 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 5 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com perda de pelo menos 5 letras</li> <li>○ Proporção de indivíduos com pontuação BCVA ≥69 letras (Snellen equivalente a 20/40)</li> <li>○ Proporção de indivíduos com pontuação BCVA ≤38 letras (Snellen equivalente a 20/200)</li> </ul> </li> <li>• <b>Anatômicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteração média na CPT</li> <li>○ Alteração média na CST</li> <li>○ Fluido sub-retiniano</li> <li>○ Fluido intraretiniano/quisto intraretiniano</li> <li>○ Alteração no tamanho da lesão/CNV desde o início do estudo</li> </ul> </li> <li>• <b>Outros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Número de injeções/frequência de tratamento <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proporção de doentes que alcançaram um regime Q12W e Q16W até à semana 48</li> <li>▪ Número anual de injeções</li> <li>▪ Descontinuação/abandono do tratamento</li> </ul> </li> <li>○ QV relacionada com a visão <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NEI VFQ-25</li> <li>▪ Mac-TSQ</li> </ul> </li> <li>○ HRQoL: qualquer pontuação de depressão</li> </ul> </li> <li>• <b>Segurança</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidade por qualquer causa (nº total de mortes)</li> <li>○ Descontinuação/abandono do tratamento devido a EA</li> <li>○ Taxa de EA oculares</li> <li>○ Taxa de EA oculares graves</li> <li>○ Taxa de EA sistémicos</li> <li>○ Taxa de EA sistémicos graves</li> <li>○ Eventos tromboembólicos arteriais e venosos</li> <li>○ Cataratas</li> <li>○ Endoftalmite</li> <li>○ Inflamação intraocular</li> <li>○ Descolamento da retina</li> <li>○ Ruptura do epitélio pigmentar da retina</li> <li>○ Ruptura da retina</li> </ul> </li> </ul> <p>• Estudos que não reportem nenhum dos indicadores de interesse</p>
---------------------------	--

<b>Desenho de estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT (fase II-IV)             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tempo de seguimento &gt;24 semanas ou 6 meses</li> <li>○ Estudo de extensão abertos de RCT até 24 meses</li> </ul> </li> </ul> <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"> <li>• Estudos não aleatorizados</li> <li>• Tempo de seguimento &lt;24 meses ou 6 meses</li> <li>• Estudos não intervencionais</li> <li>• Estudos quase experimentais</li> <li>• Estudos observacionais /epidemiológicos/de registo</li> <li>• RSL e MA</li> <li>• Comentários, cartas, editoriais</li> <li>• Revisões narrativas</li> </ul>
<b>Idioma</b>	Sem restrição	-
<b>Limite temporal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publicações integrais: sem restrição até julho de 2020</li> <li>• Resumos de conferências: janeiro de 2017 a junho de 2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resumos de conferências anteriores a 2017</li> </ul>
<b>Países</b>	Sem restrição	-

BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CNV: neovascularização da coróide; CPT: espessura macular central; CST: espessura do subcampo central; EA: eventos adversos; ETDRS: estudo do tratamento precoce na retinopatia diabética; HRQoL: qualidade de vida relacionada com a saúde; IVT: injeções intravítreas; MA: meta-análise Mac-TSQ: *Macular Disease Treatment Satisfaction Questionnaire*; NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25*; PDS: *Port Delivery System*; Q12W: administração a cada 12 semanas; Q16W: administração a cada 16 semanas; QV: qualidade de vida; RCT: ensaios clínicos controlados e aleatorizados; RSL: revisão sistemática da literatura; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular;

A pesquisa eletrónica foi conduzida no dia 1 de julho de 2020, nas seguintes bases de dados científicas:

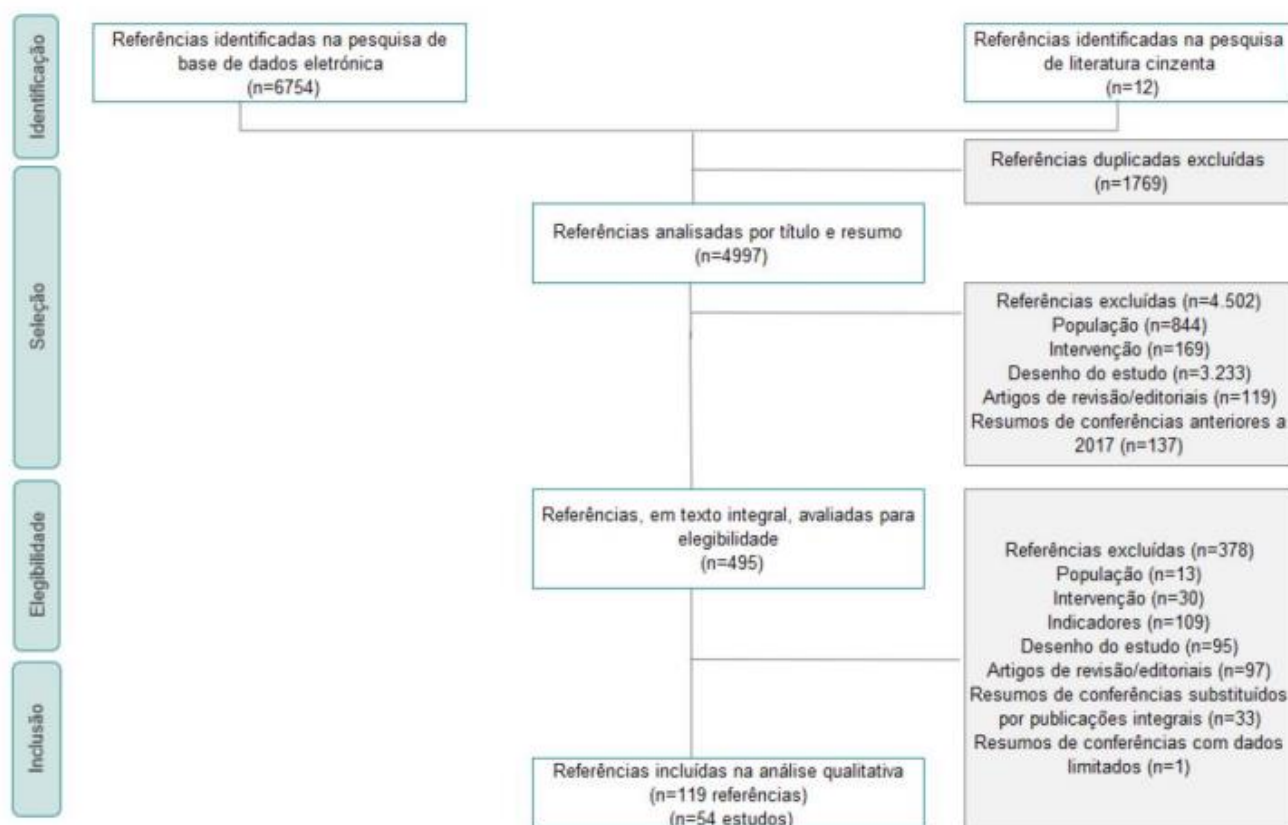
- EMBASE® (1980 ao presente);
- MEDLINE, MEDLINE *In-Process* (1946 ao presente);
- The Cochrane Library, nomeadamente:
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR);
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL);
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE).

Desta pesquisa, 6754 referências foram identificadas sendo que, após exclusão das referências duplicadas (n=1769), identificaram-se 4997 referências distintas. Destas, 4502 referências foram excluídas na etapa de leitura de títulos e resumos, resultando num total de 495 referências que transitaram para leitura de texto integral. Posteriormente, 378 referências foram excluídas, sendo os principais motivos de exclusão a ausência de indicadores de interesse (n=109), revisões/editoriais (n=97),

## Vabysmo (Faricimab)

desenho do estudo desadequado (n=95), entre outros. Sendo assim, foram incluídas um total de 117 referências para síntese qualitativa que, após mapeamento, correspondem a 53 estudos individuais, que serão listados posteriormente. Importa salientar que, à data da condução da pesquisa eletrónica (1 de julho de 2020), o estudo AVENUE não se encontrava publicado e, por este motivo, não foi captado pela RSL. Contudo, procedeu-se a uma atualização que culminou na sua inclusão, resultando num total de 54 estudos individuais incluídos na análise qualitativa (n=119 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 1 de julho 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 julho de 2020 e setembro de 2021. Foram identificados 12 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



## Vabysmo (Faricimab)

quantitativos foram extraídos destas 119 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 54 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).

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

\*apenas foram considerados os resultados dos diferentes estudos aos 12 meses de avaliação; APTC: *Anti-Platelet Trialists' Collaboration*; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CNV: neovascularização da coróide; CPT: espessura macular central; 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*; PRN: *pro re nata*, "as needed"; RCT: ensaios clínicos controlados e aleatorizados;

## Vabysmo (Faricimab)

No que respeita aos comparadores selecionados, foram apenas incluídos o ranibizumab 0,5 mg, brolucizumab 6 mg e o aflibercept 2 mg, com as respetivas dosagens aprovadas de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM). Esta seleção de comparadores representa um desvio em relação ao PICO definido pela CATS, dado que não foi incluído um dos comparadores de interesse, 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 comparação indireta, nem é referida fundamentação para esta exclusão.

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.

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*.



## Vabysmo (Faricimab)

Para alguns indicadores, o número de eventos registado 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 respetivo estudo.

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

Dos 54 estudos identificados na RSL, após aplicação dos critérios referidos na Tabela 6, apenas 26 estudos foram considerados elegíveis para a comparação indireta de tratamentos através de uma NMA, tendo 28 sido excluídos desta análise. Na Tabela 7 está representada a lista dos estudos excluídos após a análise quantitativa e respetivo motivo de exclusão detalhado por indicador de interesse. A lista dos estudos incluídos encontra-se apresentada nas tabelas seguintes.

## Vabysmo (Faricimab)

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*	Alteração no tamanho da lesão/CNV	Variação na pontuação total do NEI VFQ-25*	Descontinuações devido a EA	EA	EA graves	EA oculares	Mortalidade por qualquer causa
				ganho ≥15 letras* <sup>†</sup>	ganho ≥10 letras* <sup>†</sup>	ganho ≥5 letras* <sup>†</sup>	pontuação BCVA ≥69 letras*	pontuação BCVA ≤38 letras*								
ChiCTR1800017782	Yuan <i>et al.</i> (2019) [91]	Aflibercept 2mg vs. Ranibizumab 0,3 mg	1	2	10	10	10	10	1	10	3	3	10	9	3	4
Haga 2018	Haga <i>et al.</i> (2018) [92]	Aflibercept 2mg	5	3	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	3	3
ALTAIR	Ohji <i>et al.</i> (2020) [93] Mitchell <i>et al.</i> (2020) [94] Ohnaka <i>et al.</i> (2017) [95]	Aflibercept 2mg	6	6	10	10	10	10	3	10	3	7	10	7	7	7
ARIES	Mitchell <i>et al.</i> (2019) [96] Ao <i>et al.</i> (2018) [97] Mitchell <i>et al.</i> (2020) [94] Souied <i>et al.</i> (2020) [98]	Aflibercept 2mg	6	6	10	10	10	10	3	10	3	7	10	7	7	7
ARTIS	Wang <i>et al.</i> (2019) [99]	Ranibizumab 0,5 mg	6	6	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	6	3
ARCHWAY	CSR update GR40548 [100] CSR GR40548 [101]	PDS com ranibizumab vs. Ranibizumab 0,5 mg	9	9	10	10	10	10	6	10	7	6	10	3	6	3

# Vabysmo (Faricimab)

AVENUE	CSR BP29647 (2018) [102] Sahni <i>et al.</i> (2020) [103]	Faricimab vs. Ranibizumab 0,5 mg	7	7	10	10	10	10	7	10	3	7	10	7	7	7
Biswas 2011	Biswas <i>et al.</i> (2011) [104]	Ranibizumab 0,5 mg vs. Bevacizumab 1,25 mg	1	3	10	10	10	10	3	10	3	6	10	7	6	6
CLEAR IT 2	Heier <i>et al.</i> (2011) [105]	Aflibercept 0,5/2/4 mg	1	3	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	3	3
EMERGE	Gonzales <i>et al.</i> (2017) [106]	ICON-1 0,3 mg vs. Ranibizumab 0,5 mg	7	7	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	3	3
FLUID	Guymer <i>et al.</i> (2019) [107] Arnold <i>et al.</i> (2018) [108] Guymer <i>et al.</i> (2018) [109]	Ranibizumab 0,5 mg	6	6	10	10	10	10	6	10	3	7	10	3	3	3
GEFAL	Kodjikian <i>et al.</i> (2013) [110]	Ranibizumab 0,5 mg vs. Becavizumab 1,25 mg	9	9	10	10	10	10	6	10	3	6	10	6	3	3
Heier 2006b	Heier <i>et al.</i> (2006) [111]	Ranibizumab 0,3 mg	7	7	10	10	10	10	7	10	3	3	10	7	7	7
HORIZON	Singer <i>et al.</i> (2012) [112]	Ranibizumab 0,5 mg	3	7	10	10	10	10	3	10	3	3	10	7	7	7
ISRCTN73359806	Subramanian <i>et al.</i> (2009) [113] Subramanian <i>et al.</i> (2010) [114]	Ranibizumab 0,5 mg vs. Becavizumab 1,25 mg	1	8	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	3	3
IVAN	Chakravarthy <i>et al.</i> (2012) [115] Chakravarthy <i>et al.</i> (2013) [116] Chakravarthy <i>et al.</i> (2015) [117]	Ranibizumab 0,5 mg vs. Becavizumab 1,25 mg	6	6	10	10	10	10	3	10	3	6	10	5	3	6

# Vabysmo (Faricimab)

LADDER	<p>Camposchiaro <i>et al.</i> (2019) [118]            Callanan <i>et al.</i> (2019) [119]            Dreyer <i>et al.</i> (2019) [120]            Tschosik <i>et al.</i> (2019) [121]            CSR GX28228 [122]</p>	PDS com ranibizumab vs. Ranibizumab 0,5 mg	9	3	10	10	10	10	7	10	7	7	10	7	7	7
LUCAS	<p>Berg <i>et al.</i> (2015) [123]            Berg <i>et al.</i> (2016) [124]</p>	Ranibizumab 0,5 mg vs. Bevacizumab 1,25 mg	6	6	10	10	10	10	3	10	3	6	10	6	3	6
MANTA	<p>Krebs <i>et al.</i> (2013) [125]            Scholler <i>et al.</i> (2014) [126]</p>	Ranibizumab 0,5 mg vs. Bevacizumab 1,25 mg	9	9	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	5	3
MONET	<p>Nguyen <i>et al.</i> (2012)</p>	siRNA vs. Ranibizumab 0,5 mg	7	7	10	10	10	10	3	10	3	6	10	3	3	3
NCT01134055	<p>Csaky <i>et al.</i> (2015) [127]</p>	Pazopanib 5/10 mg vs. Ranibizumab 2 mg	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Nunes 2019	<p>Nunes <i>et al.</i> (2019) [128]</p>	Ranibizumab 0,5 mg vs. Bevacizumab 1,25 mg	1	6	10	10	10	10	3	10	3	3	10	3	3	3
OCTAVE	<p>Staurenghi <i>et al.</i> (2020) [129]</p>	Ranibizumab 0,5 mg	6	6	10	10	10	10	6	10	3	7	10	7	7	7
SAILOR	<p>Boyer <i>et al.</i> (2009) [130]</p>	Ranibizumab 0,3/0,5 mg	1	2	10	10	10	10	3	10	3	6	10	3	3	6
SAVE	<p>Wykoff <i>et al.</i> (2013) [131]            Brown <i>et al.</i> (2013a) [132]</p>	Ranibizumab 2 mg	1	6	10	10	10	10	3	10	3	3	10	6	6	3
SEE	<p>Holz <i>et al.</i> (2016) [133]</p>	Brolucizumab 0,5/3/4,5/6 mg	3	3	10	10	10	10	3	10	3	7	10	7	7	7

## Vabismo (Faricimab)

SIGHT	Li <i>et al.</i> (2017) [134]	Aflibercept 2 mg Vs. Terapia fotodinâmica	1	6	10	10	10	10	6	10	3	7	10	5	7	7
Taipale 2020 (EU Clinical Trials Register Number, 2015-001394-41/FI)	Taipale <i>et al.</i> (2020a) [135] Taipale <i>et al.</i> (2020b) [136]	Aflibercept 2 mg	6	6	10	10	10	10	6	10	3	7	10	7	7	7

### 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; <sup>§</sup>na escala ETDRS; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CNV: neovascularização da coróide; CST: espessura do subcampo central; EA: eventos adversos; NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25*;

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

Estudo incluídos na análise quantitativa	Varição média na pontuação BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial	Proporção de indivíduos com ganho $\geq 15$ letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial	Varição média na CST ou na CSFT aos 12 meses face à avaliação inicial	Varição média na pontuação total NEI VFO-25 aos 12 meses face à avaliação inicial	EA graves aos 12 meses	Eventos adversos oculares aos 12 meses	Descontinuação por EA aos 12 meses	Mortalidade por qualquer causa aos 12 meses
ANCHOR (NCT00061594)	x	x						
BRAMD [NTR1704 (Netherlands trial register)]	x	x						
CANTREAT (NCT02103738)	x	x						
CATT (NCT00593450)	x	x			x			
EXCITE	x	x						
EXTEND-I	x	x						
FOCUS (NCT00056823)	x	x						
HARBOR (NCT00891735)	x	x						
HARRIER (NCT02434328)	x	x	x			x	x	x
HAWK (NCT02307682)	x	x	x			x	x	x
LUCERNE (NCT03823300)	x	x	x	x	x	x	x	x
MARINA (NCT00056836)		x						
Mori 2017							x	
NCT00749021		x						
OSPREY (NCT01796964)					x		x	x
PIER (NCT00090623)	x	x						
RABIMO (Eudra-CT number 2009-017324-11)		x						
RIVAL (NCT02130024)	x	x						
SALUTE (NCT01148511)	x	x						
STAIRWAY (NCT03038880)	x	x			x			
TENAYA (NCT03823287)	x	x	x	x	x	x	x	x
The In-Eye study group	x	x						

Vabysmo (Faricimab)

TREND (NCT01948830)			X		
TREX-AMD (NCT01648292)			X		
VIEW 1 (NCT00509795)	X	X		X	X
VIEW 2 (NCT00637377)	X	X		X	X

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*;

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	Referência
1	ANCHOR	<b>Brown et al. (2006) [3]</b> Bressler et al. (2009) [4]
		Sadda et al. (2010) [6] Bressler et al. (2013) [7] Wolf et al. (2011) [8]
2	BRAMD	<b>Schauvlieghe et al. (2016) [9]</b>
3	CANTREAT	<b>Kertes et al. (2019) [10]</b> Kertes et al. (2020a) [11] Kertes et al. (2020b) [12]
4	CATT	<b>Martin et al. (2011) [13]</b> Martin (2012) [14] Meredith et al. (2015) [15] Kim et al. (2014) [16] Jaffe et al. (2013) [17] Ying et al. (2013) [18] Sharma et al. (2016) [19] Ying et al. (2014) [20] Ying et al. (2015) [21] Ying et al. (2018) [22] Maguire et al. (2016) [23] Altaweel et al. (2015) [24]
5	EXCITE	<b>Schmidt-Erfurth et al. (2011) [25]</b> Simader et al. (2014) [26] Waldstein et al. (2016) [27]
6	EXTEND-I	<b>Tano et al. (2010) [28]</b> Tano et al. (2011) [29]
7	FOCUS	<b>Heier et al. (2006) [30]</b> Antoszyk et al. (2008) [31]
8	HARBOR	<b>Busbee et al. (2013) [32]</b> Ho et al. (2014) [33] Frenkel et al. (2016) [34] Sarraf et al. (2016) [35] Stoller et al. (2016) [36] Regillo et al. (2015) [37] Sadda et al. (2018) [38]
9	HARRIER	<b>Dugel et al. (2020)a [39]</b> Dugel et al. (2020)b [40];
10	HAWK	<b>Dugel et al. (2020) A [39]</b> Dugel et al. (2020) B [40] Ho et al. (2018) [41] Singh et al. (2019) [42]
11	LUCERNE	CSR Study GR40844 [43]
12	MARINA	<b>Rosenfeld et al. (2006) [44]</b> Boyer et al. (2007) [45] Chang et al. (2007) [46] Kaiser et al. (2007) [47] Bressler et al. (2013) [7] Wolf et al. (2011) [8]
13	Mori 2017	<b>Mori et al. (2017) [48]</b>
14	NCT00749021	<b>Chan et al. (2015) [49]</b>
15	OSPREY	<b>Dugel et al. (2017) [50]</b>
16	PIER	<b>Regillo et al. (2008) [51]</b> Abraham et al. (2010) [52] Brown et al. (2013) [53]
17	RABIMO	<b>Feltgen et al. (2017) [54]</b>
18	RIVAL	<b>Gillies et al. (2019) [55]</b>



		Gillies <i>et al.</i> (2020) [56]
19	SALUTE	<b>Eldem <i>et al.</i> (2015) [57]</b>
20	STAIRWAY	<b>Danzig <i>et al.</i> (2019) [58]</b> Wong <i>et al.</i> (2019) [59] Khanani <i>et al.</i> (2020) [60] CSR CR39521 [61]
21	TENAYA	CSR Study GR40306 [62]
22	The In-Eye study group	<b>Lopez <i>et al.</i> (2020) [63]</b>
23	TREND	Silva <i>et al.</i> (2018) [64]
24	TREX-AMD	<b>Wykoff <i>et al.</i> (2015) [65]</b> Wykoff <i>et al.</i> (2017) [66] Wykoff <i>et al.</i> (2018) [67] Fan <i>et al.</i> (2018) [68]
25	VIEW 1	<b>Heier <i>et al.</i> (2012) [69]</b> Schmidt-Erfurth <i>et al.</i> (2014) [70] Wong <i>et al.</i> (2019) [71] Jaffe <i>et al.</i> (2016) [72] Moshfeghi <i>et al.</i> (2016) [73] Khurana <i>et al.</i> (2019) [74]
26	VIEW 2	<b>Heier <i>et al.</i> (2012) [69]</b> Ogura <i>et al.</i> (2015) [75] Schmidt-Erfurth <i>et al.</i> (2014) [70] Wong <i>et al.</i> (2019) [71] Jaffe <i>et al.</i> (2016) [72] Moshfeghi <i>et al.</i> (2016) [73] Khurana <i>et al.</i> (2019) [74]

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 desde o início do estudo;
- Proporção de indivíduos com ganho de pelo menos 15 letras na escala ETDRS;
- Variação média na CST;
- Variação média na pontuação total NEI VFQ-25;
- Eventos adversos graves;
- Eventos adversos oculares;
- Descontinuação por eventos adversos;
- 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.

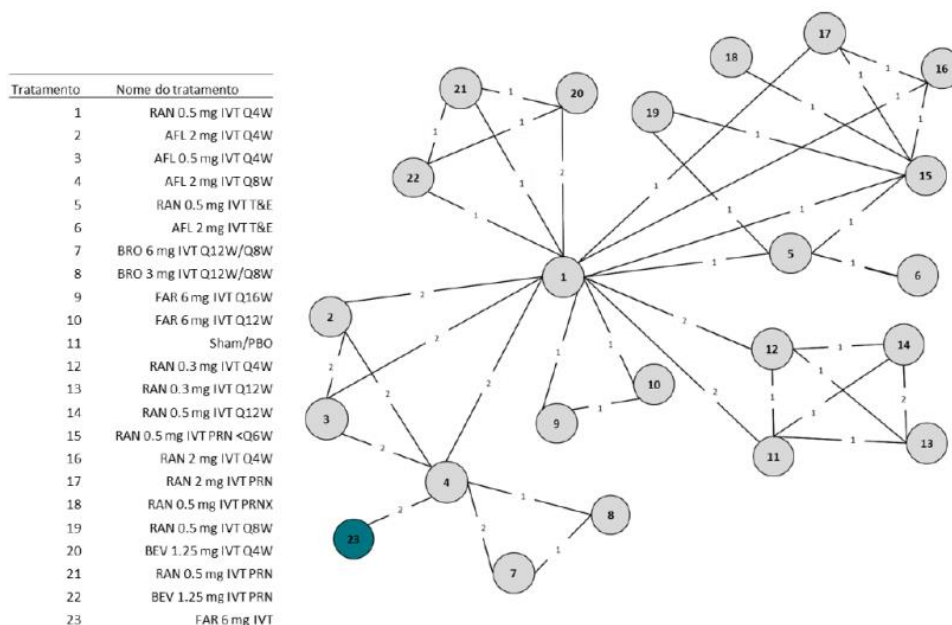


Figura 2 - Rede de evidência para a variação média na pontuação BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14)

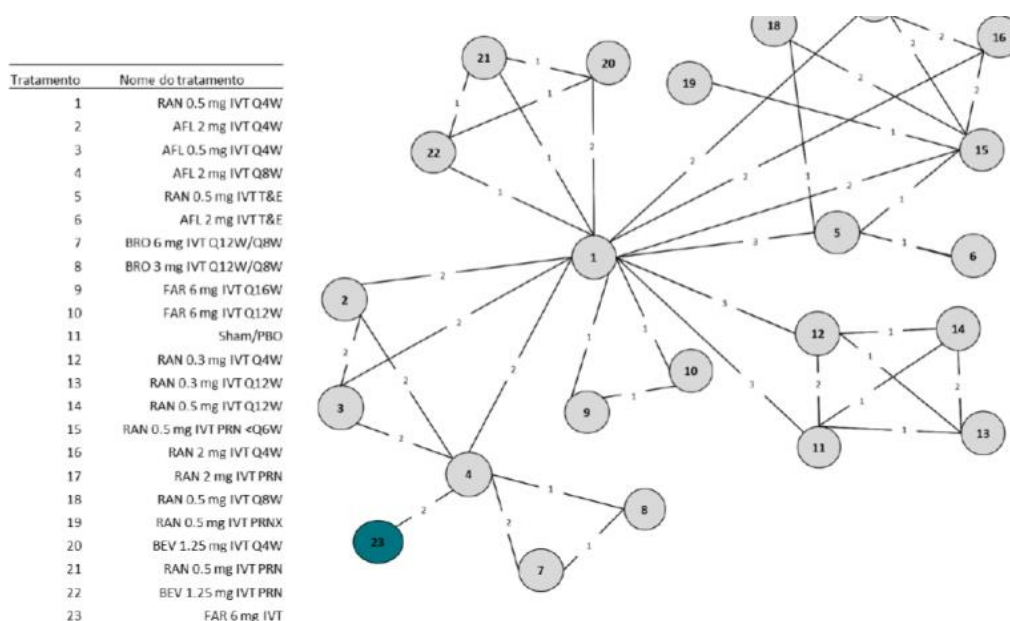


Figura 3 - Rede de evidência para a proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

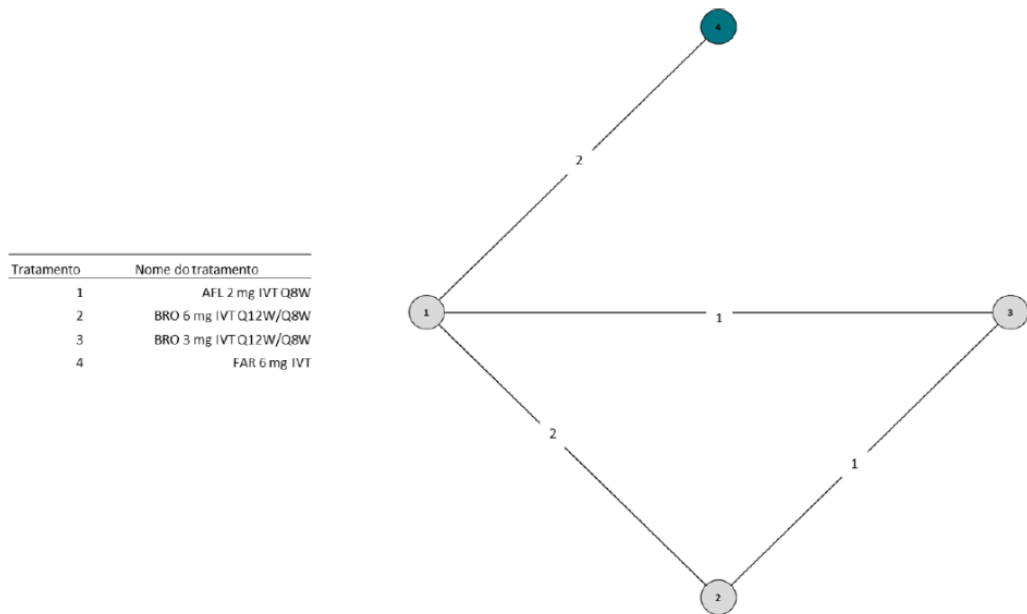


Figura 4\_- Rede de evidência para variação média no CST ou no CSFT aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

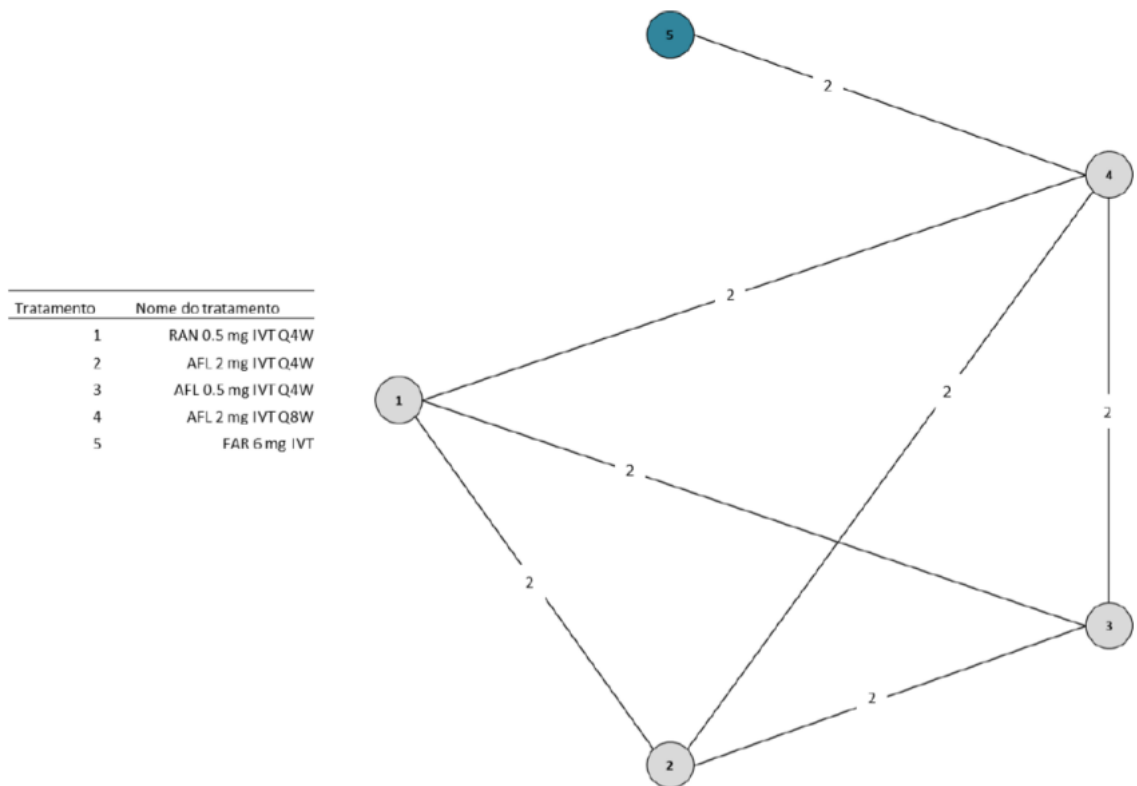


Figura 5 - Rede de evidência para variação média na pontuação total NEI VFQ-25 aos 12 meses face à avaliação inicial (fonte: referência 14).

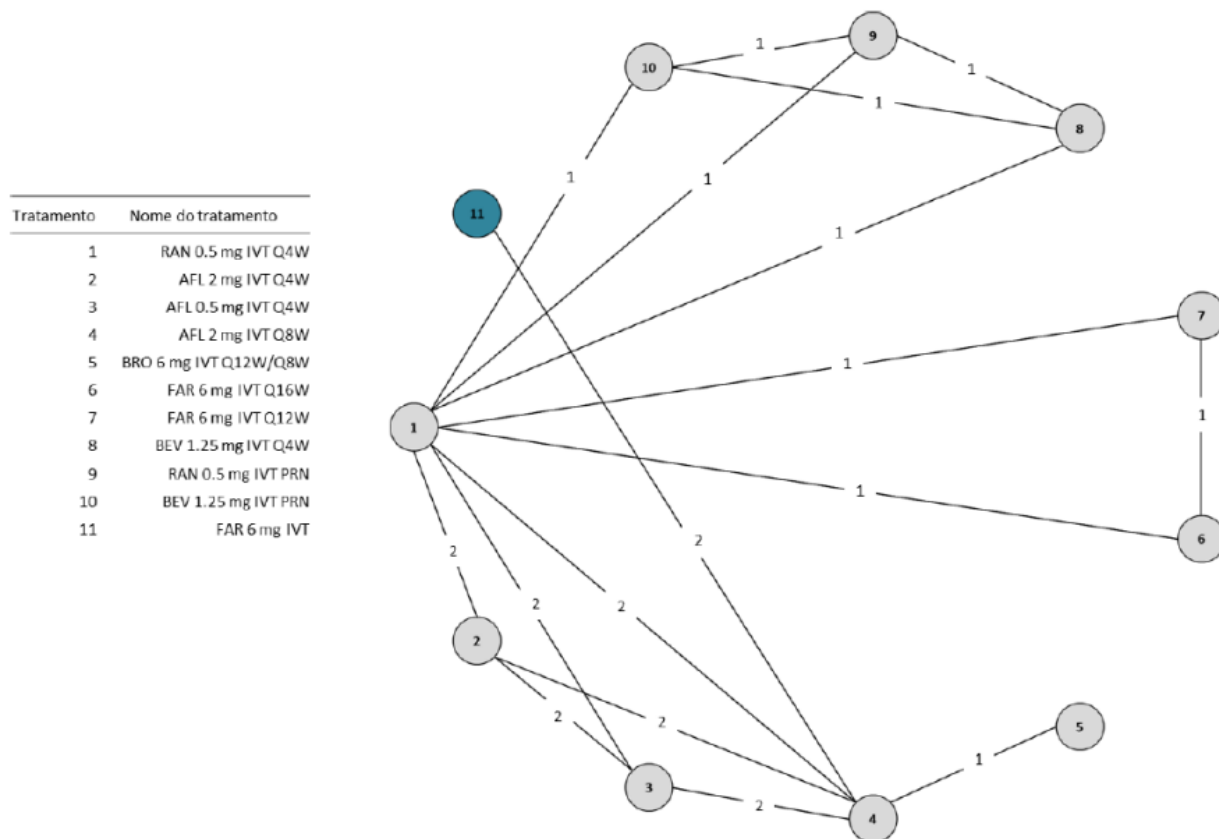


Figura 6 - Rede de evidência para os eventos adversos graves aos 12 meses (fonte: referência 14).

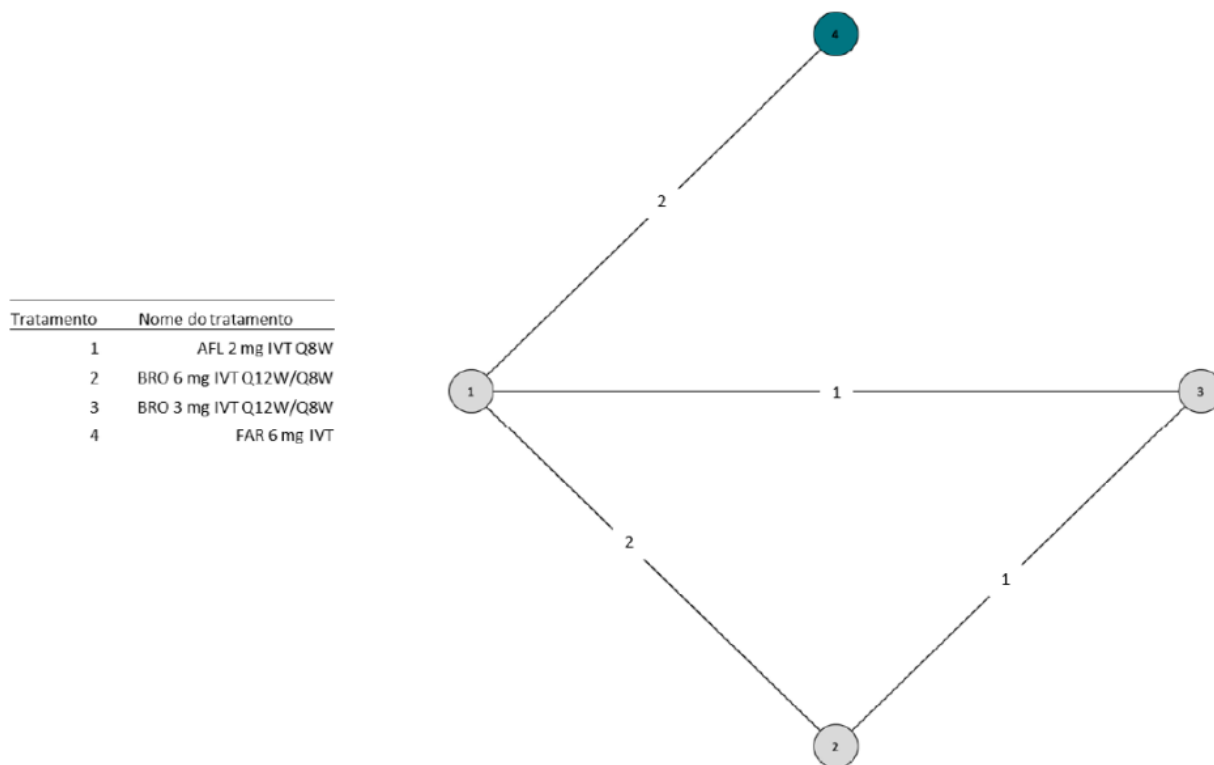


Figura 7 - Rede de evidência para os eventos adversos oculares aos 12 meses (fonte: referência 14).

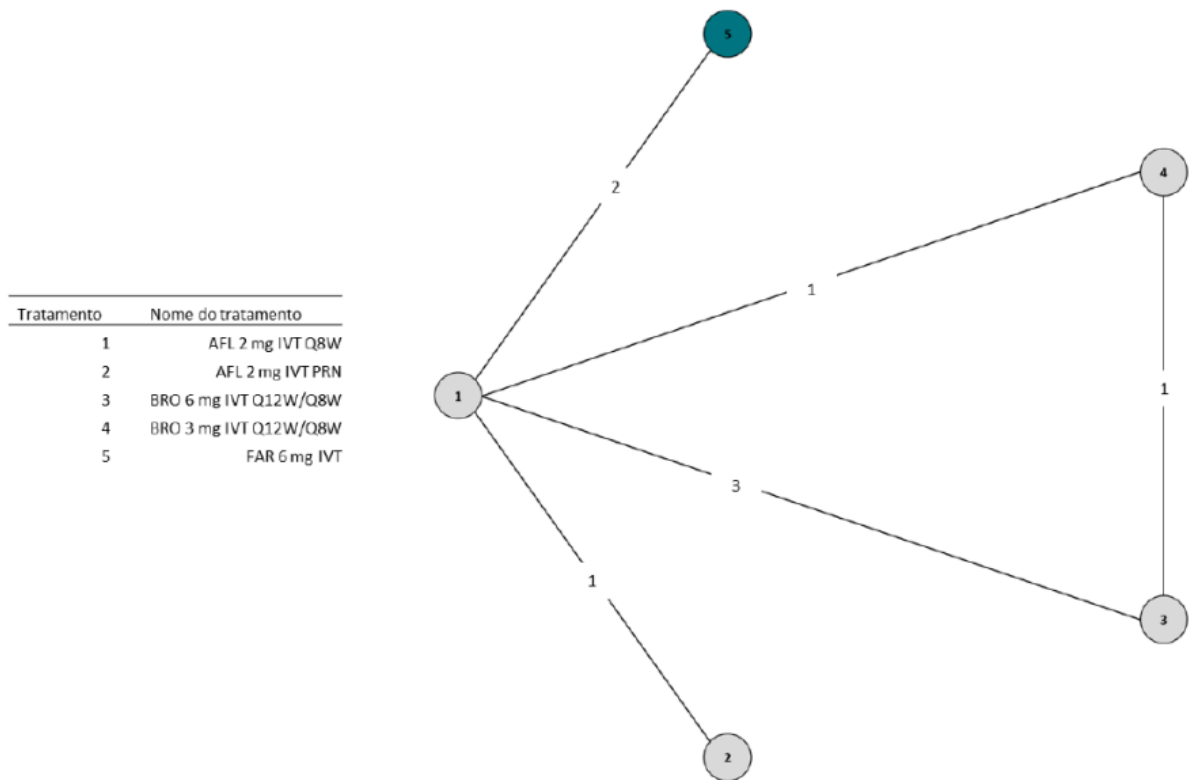


Figura 8 - Rede de evidência para a descontinuação por eventos adversos aos 12 meses (fonte: referência 14).

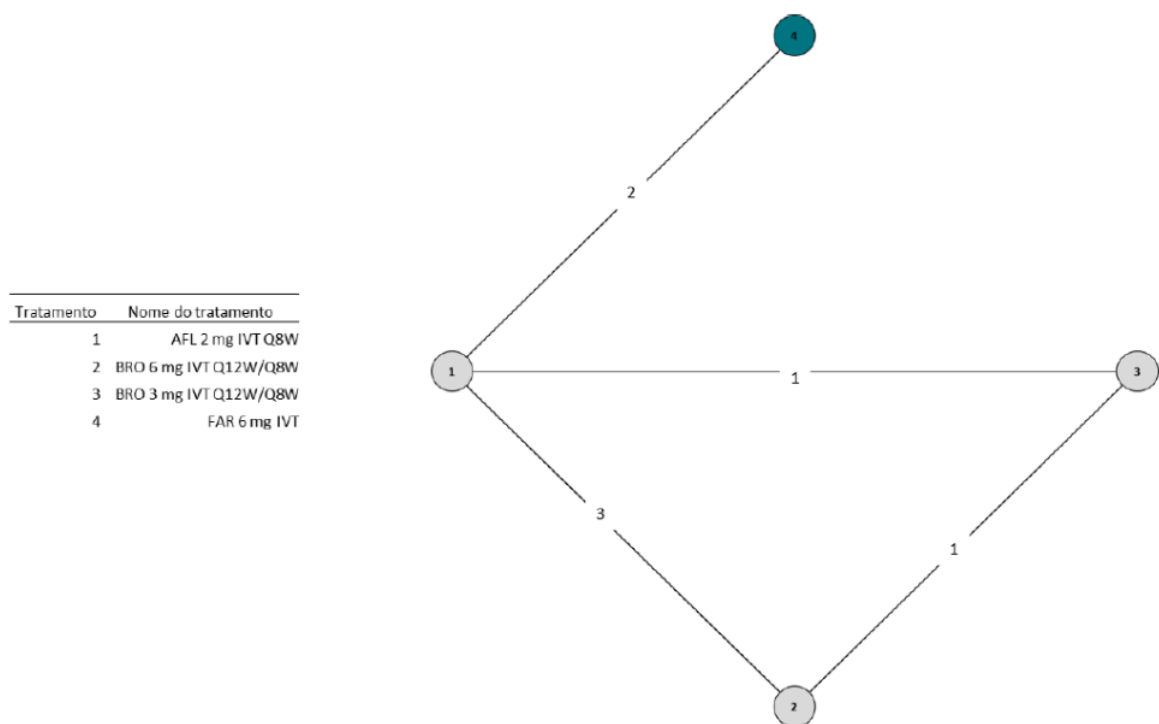


Figura 9 - Rede de evidência para a mortalidade por qualquer causa aos 12 meses (fonte: referência 14).

## Resultados

### Varição média na pontuação BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial

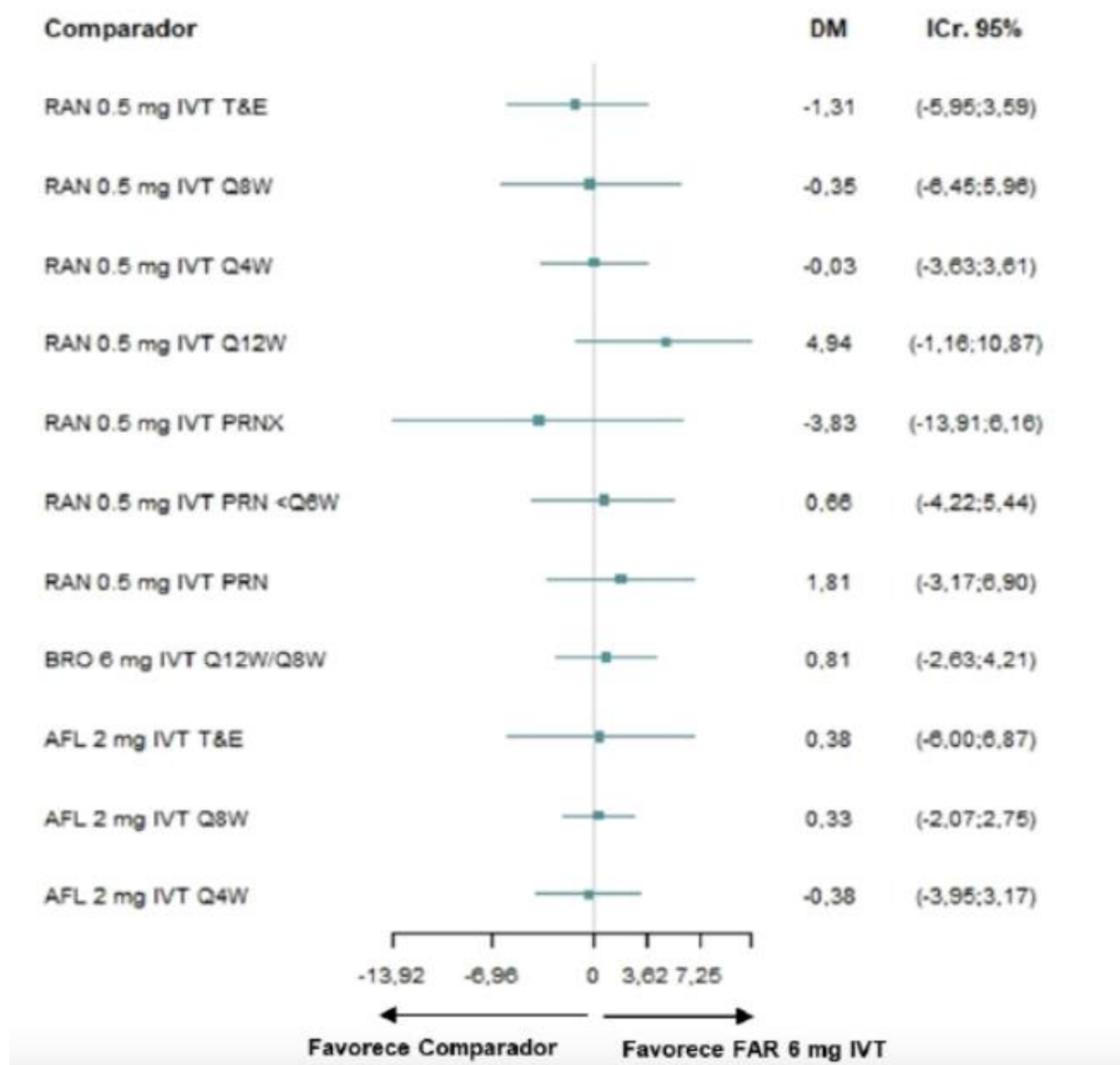


Figura 10 - Varição média na pontuação BCVA (fonte: referência 14).

Sem diferenças significativas entre tratamentos no que respeita à variação média da AV ao longo de 12 meses entre faricimab e aflibercept/brolucizumab/ranibizumab quanto à variação média de BCVA ao longo de 12 meses.

Proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial

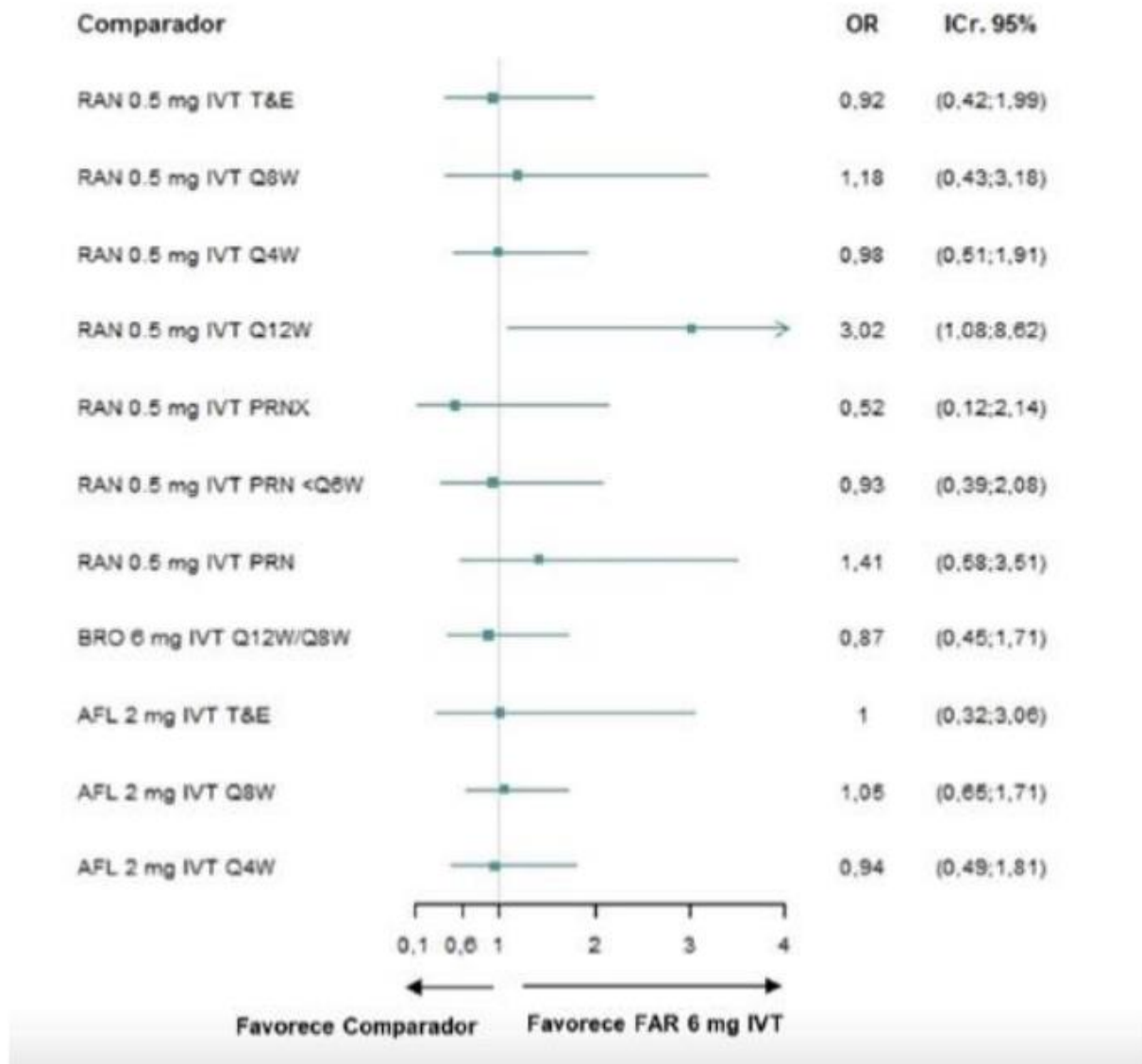


Figura 11 - Proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS (fonte: referência 14).

Apenas uma comparação mostrou diferença significativa (entre 6mg faricimab e 0,5mg ranibizumab Q12W) na proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial. Salienta-se, no entanto, que ranibizumab não foi desenvolvido para um uso a cada 12 semanas no tratamento de DMI exsudativa, pelo que a comparação não é clinicamente relevante.

Varição média na CST ou na CSFT aos 12 meses face à avaliação inicial

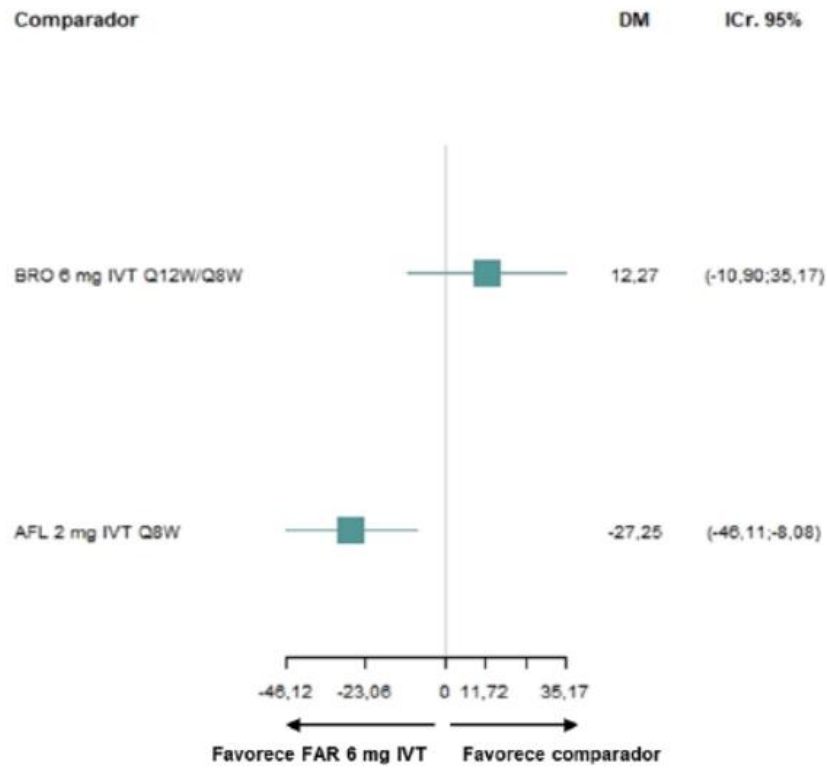


Figura 12 - Variação média na CST ou na CSFT (fonte: referência 14).

Diferença aparentemente significativa na variação média da CST/CSFT entre 6mg de faricimab e 2mg aflibercept Q8W, a favorecer o faricimab.



Varição média na pontuação total NEI VFQ-25 aos 12 meses face à avaliação inicial

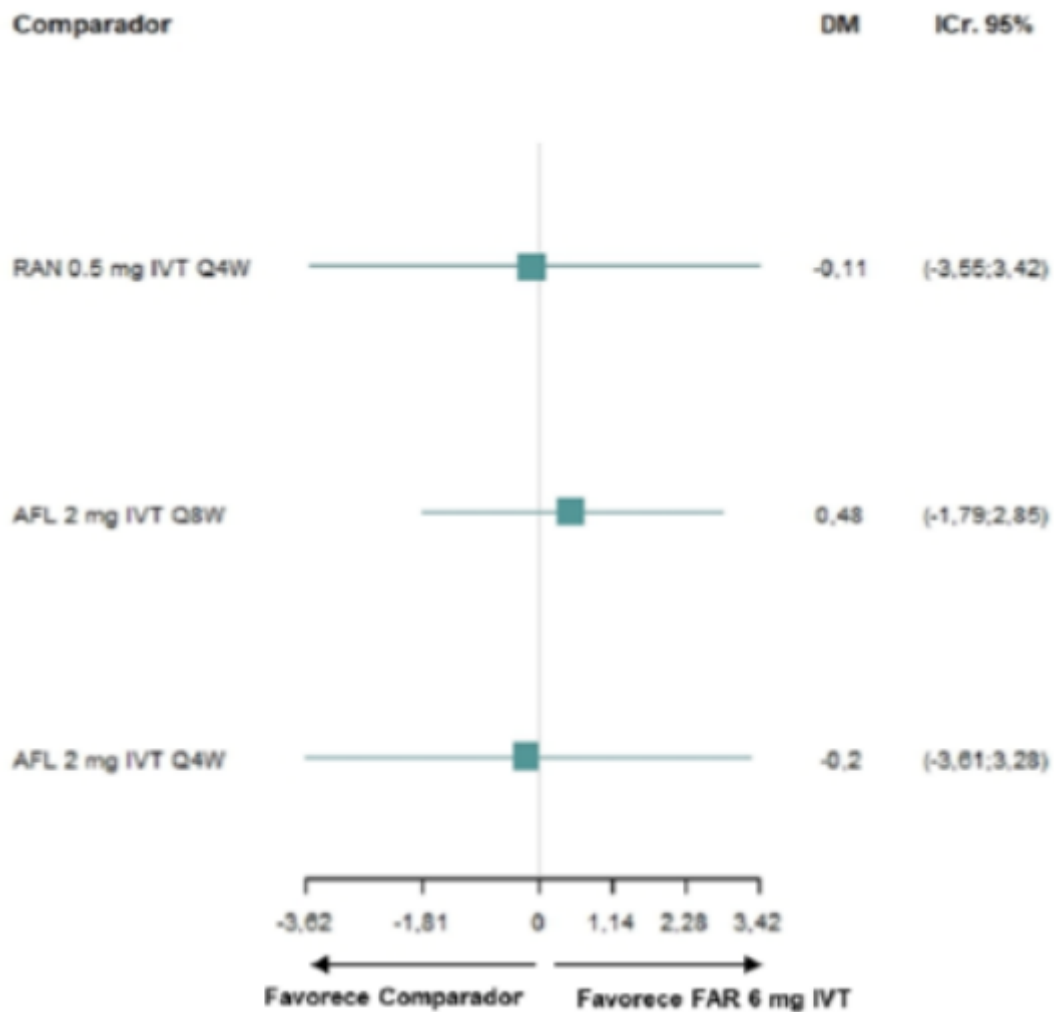


Figura 13 - Variação média na pontuação total NEI VFQ-25 (fonte: referência 14).

Sem diferenças significativas quanto à qualidade de vida entre o tratamento com 6mg faricimab e 2mg aflibercept (Q4W e Q8W) ou 0,5mg ranibizumab (Q4W). Consideram-se os tratamentos equivalentes no que respeita à variação da qualidade de vida avaliada pelo questionário NEI-VFQ-25.

Eventos adversos graves aos 12 meses

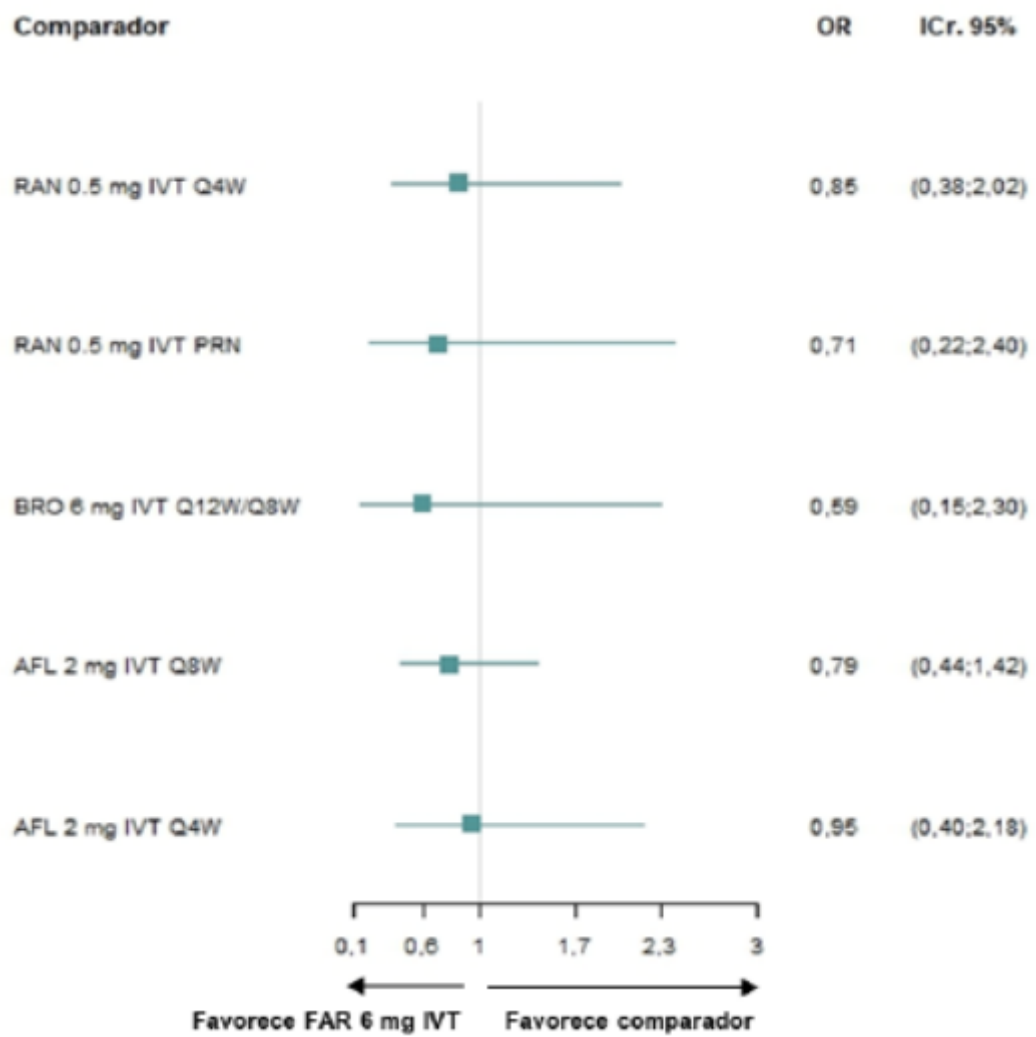


Figura 14 - Eventos adversos graves (fonte: referência 14).

Eventos adversos oculares aos 12 meses

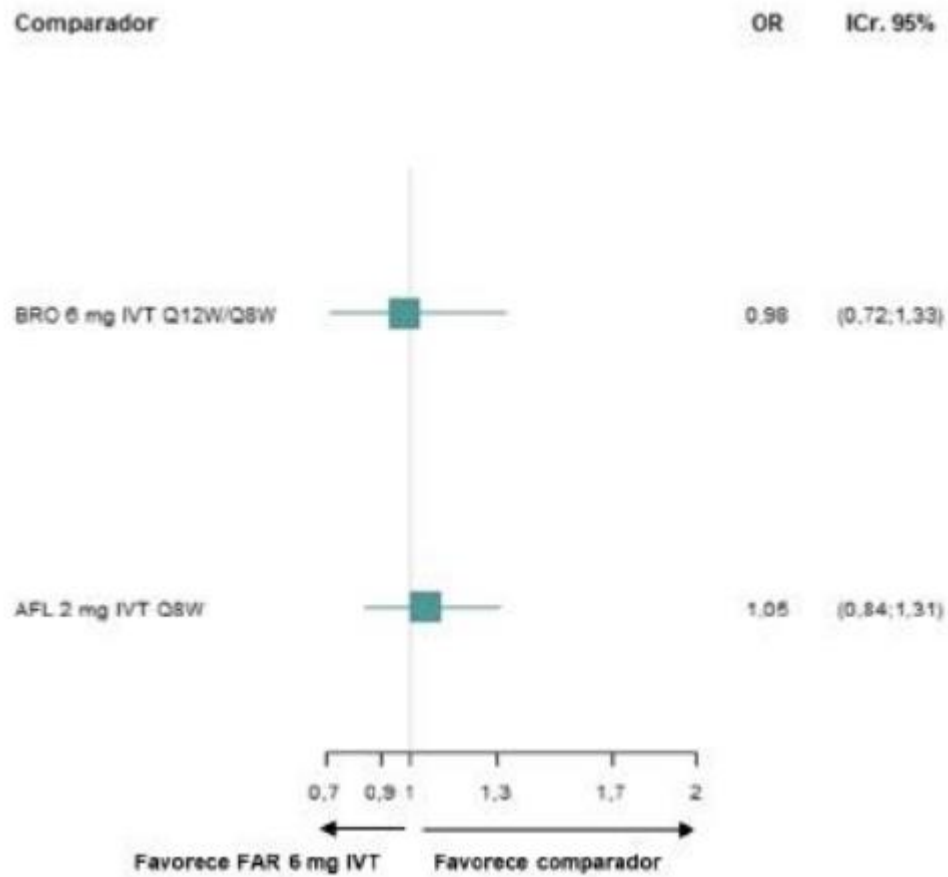


Figura 15 - eventos adversos oculares (fonte: referência 14).

Descontinuação por eventos adversos aos 12 meses

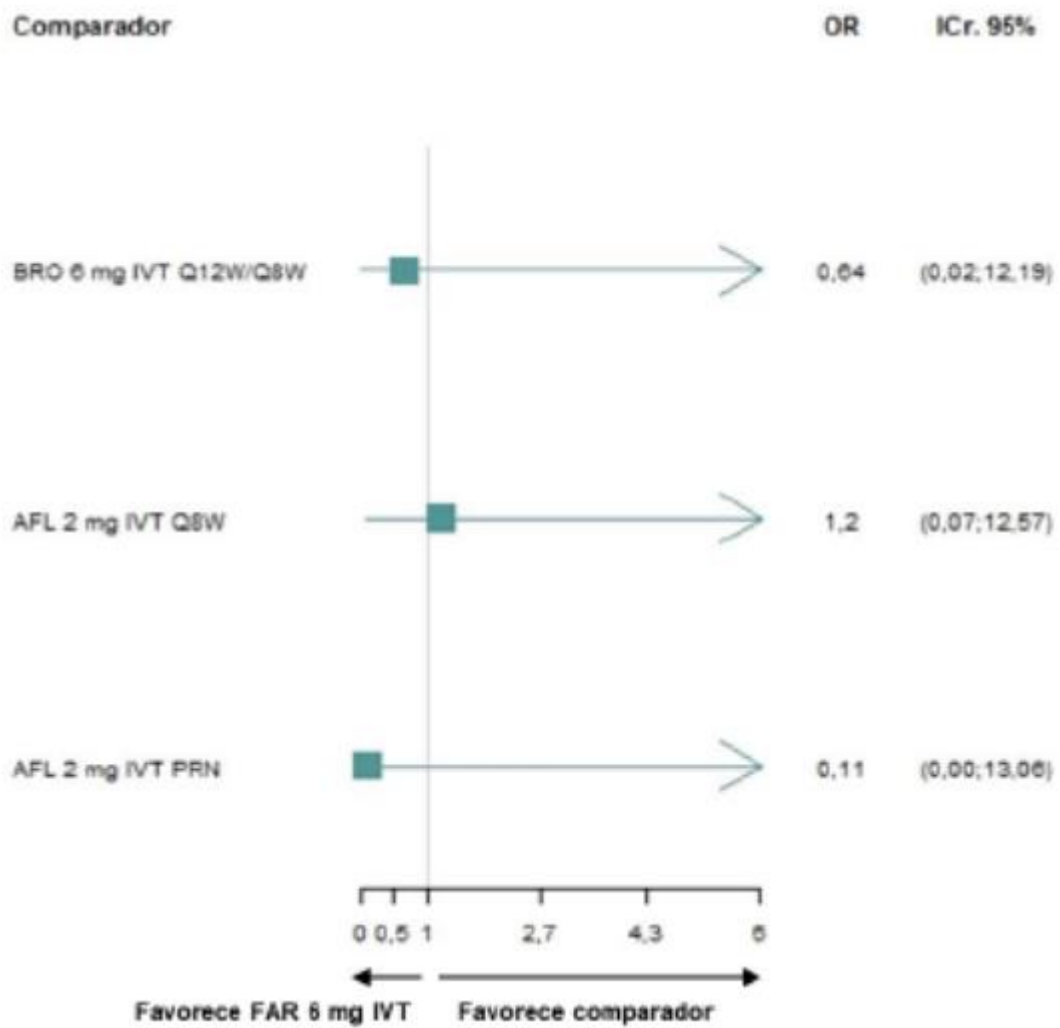


Figura 16 - Descontinuação por eventos adversos (fonte: referência 14)

Mortalidade por qualquer causa aos 12 meses

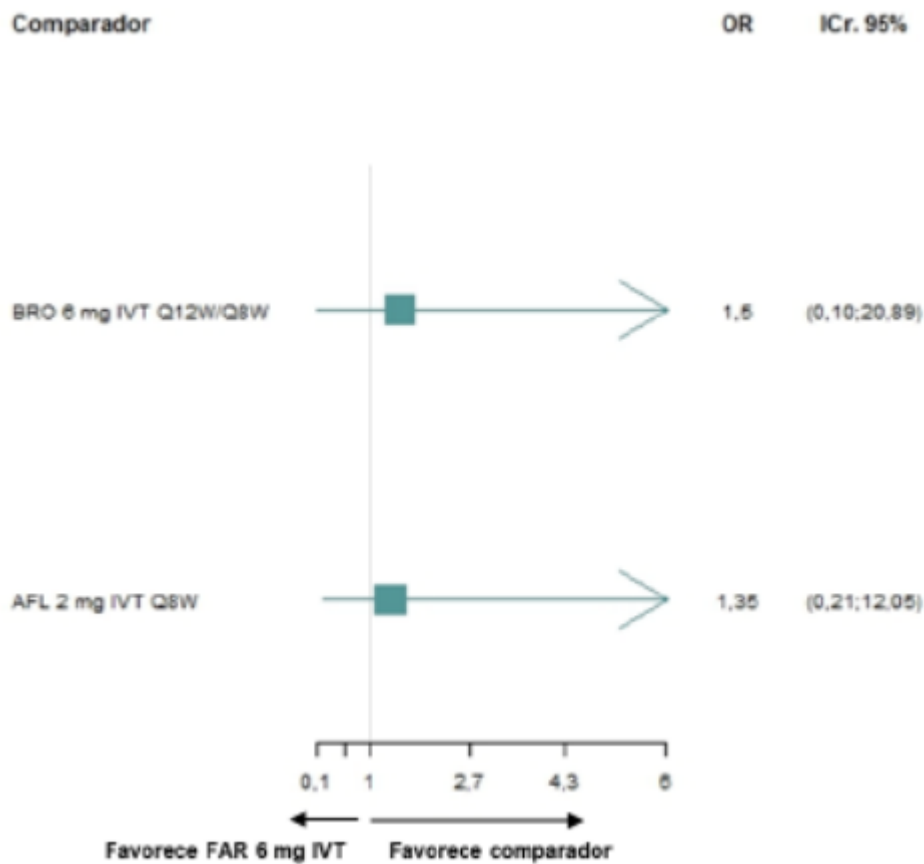


Figura 17 - Mortalidade por qualquer causa (fonte: referência 14).

Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e aflibercept/brolucizumab/ranibizumab no tratamento da DMI exsudativa.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Ganho de acuidade visual (crítico)

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

Apenas uma comparação mostrou diferença significativa (entre 6mg faricimab e 0,5mg ranibizumab Q12W) na proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial. Salienta-se, no entanto, que ranibizumab não foi desenvolvido para um uso a cada

12 semanas no tratamento de DMI exsudativa, pelo que a comparação não é clinicamente relevante.

Redução da espessura central da retina (importante)

Relativamente à redução da espessura central da retina, verificou-se uma diferença aparentemente significativa na variação média da CST/CSFT entre 6mg de faricimab e 2mg aflibercept Q8W, a favorecer o faricimab. Não se verificam diferenças face a brolocizumab/ranibizumab.

Presença de líquido intra/sub-retiniano (importante)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Estabilidade anatómica (importante)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

Qualidade de vida (crítico)

Sem diferenças significativas quanto à qualidade de vida entre o tratamento com 6mg faricimab e 2mg aflibercept (Q4W e Q8W) ou 0,5mg ranibizumab (Q4W), avaliada pelo questionário NEI-VFQ-25.

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)

Não foi submetida evidência comparativa para este *outcome*.

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.

## 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, para a maioria das comparações verificaram-se valores de heterogeneidade baixos ( $0\% < I^2 < 50\%$ ), algumas comparações com valores de heterogeneidade moderada ( $50\% < I^2 \leq 75\%$ ) e poucas comparações com heterogeneidade elevada ( $I^2 > 75\%$ ), estas últimas na comparação de RAN 0.5 mg IVT Q4W vs. AFL 2 mg IVT Q4W, o que limita a premissa de transitividade e diminui a nossa confiança nos resultados.

Foi realizada uma análise de inconsistência nos *outcomes* “BCVA aos 12 meses face à avaliação inicial” e “proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial”, sendo o valor-p não significativo para a avaliação da inconsistência.

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

Table 2-5: Risk-of-Bias Assessment Summary

	Random sequence generation	Allocation concealment	Deviations from intended interventions (Blinding)	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of reported result	Overall bias
ASCEND	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
ASSERT	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
ATLAS	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Bao 2014	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Barkham 2010	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
BE-AGILE	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Braun 2002	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Calin 2004	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
COAST-V	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
COAST-W	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Enbrel AS Study	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Erdes 2020	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Etanercept Study 314	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Giardina 2009	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Red
GO-RAISE	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Gorman 2002	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Hu 2012	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
Huang 2014	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
M03-606	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
MEASURE 2	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
MEASURE 4	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
MEASURE 5	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
RAPID-axSpA	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
SELECT-AXIS1	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
TORTUGA	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
van der Heijde 2017	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
A3921120	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

## 8. Valor Terapêutico Acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do faricimab na indicação do faricimab na indicação “degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) (DMIn)”.

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

Não se verificou superioridade do faricimab em relação aos comparadores definidos (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, brolucizumab).

No entanto, considera-se que o fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, 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, nesta subpopulação.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede, não se verificaram diferenças significativas entre tratamentos no que respeita à variação média da AV ao longo de 12 meses entre faricimab e aflibercept/brolucizumab/ranibizumab quanto à variação média de BCVA ao longo de 12 meses.
- Apenas uma comparação mostrou diferença significativa (entre 6mg faricimab e 0,5mg ranibizumab Q12W) na proporção de indivíduos com ganho  $\geq 15$  letras na escala ETDRS aos 12 meses face à avaliação inicial. Salienta-se, no entanto, que ranibizumab não foi desenvolvido para um uso a cada 12 semanas no tratamento de DMI exsudativa, pelo que a comparação não é clinicamente relevante.
- Não se verificaram diferenças significativas quanto à qualidade de vida entre o tratamento com 6mg faricimab e 2mg aflibercept (Q4W e Q8W) ou 0,5mg ranibizumab (Q4W), avaliada pelo questionário NEI-VFQ-25.
- Sem diferenças significativas entre tratamentos em qualquer dos parâmetros de segurança avaliados entre faricimab e os comparadores.

## 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

Não se verificou superioridade do faricimab em relação aos comparadores definidos (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, brolocizumab).

No entanto, considera-se que o fármaco tem efeito benéfico, pelo que se recomenda o seu financiamento, 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.

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 degenerescência macular relacionada à idade (DMI) neovascular húmida - Comparação indireta. Relatório técnico de Novembro de 2022. Preparado por Exigo Consultores para Roche Farmacêutica Química, Lda