



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

***Aflibercepte (Eylia) vs Ranibizumabe (Lucentis) na
Doença Macular Relacionada a Idade***

Canoas, Março de 2014.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Aflibercepte (Eylia) vs Ranibizumabe (Lucentis) na Doença Macular Relacionada a Idade

Revisores e Consultores: Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Luis E. Rohde, Dra. Carísi A. Polanczyk, Dra. Mariana V. Furtado, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr. Marcelo Maestri.

Data da Revisão: Março-2014

Síntese da Recomendação

Objetivo: Avaliar se há benefício do tratamento da doença macular relacionada a idade (DMRI) com Aflibercepte comparativamente ao tratamento com Ranibizumabe.

Introdução: A degeneração macular relacionada a idade compartilha com a retinopatia diabética proliferativa e o glaucoma neovascular o mesmo mecanismo patofisiológico: o aumento local de níveis do fator de crescimento vascular endotelial, com conseqüente formação de neovascularização ocular. A DMRI é a principal causa de cegueira no adulto e perda de visão grave em países industrializados, afetando principalmente pessoas acima de 50 anos. A idade avançada e o tabagismo são os principais fatores de risco. Existem dois tipos de DMI: “seca” (atrófica) e “úmida”(exsudativa).

As drogas antifator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) são anticorpos completos ou fragmentos de anticorpos que ligam-se aos receptores VEGF inibindo sua ação. São utilizados através da injeção intravítrea a cada 4, 6 ou 8 semanas no primeiro ano, dependendo do agente.

O tempo de tratamento vai depender da resposta do paciente e julgamento clínico.

O Aflibercepte solução injetável (Eylea, Bayer) é uma proteína de fusão dos receptores do fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF) que liga-se a todas as formas de VEGF-A, BEGF-B e fator de crescimento placentário. Dessa forma impede que esses fatores estimulem a formação de neovascularização. A medicação, quando indicada, deve ser aplicada por via intravítrea na dose de 2mg 1 vez por mês por 3 meses consecutivos e, após, a cada 2 meses.

Sumário das evidências

1. Desfechos Primordiais

- Não foi avaliada mortalidade ou qualidade de vida nos estudos realizados.

Desfechos Secundários

- Dois ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica mostraram que o aflibercepte é tão seguro e eficaz quanto o ranibizumabe no tratamento DMRI da forma exsudativa.
- O uso do aflibercepte a cada 8 semanas foi tão eficaz e seguro quanto os esquemas com aplicação a cada 4 semanas seja de aflibercepte ou ranibizumabe. Sendo assim, a aplicação menos frequente do aflibercepte durante o primeiro ano de uso (após o uso é conforme demandada) é um potencial benefício.

Recomendação

1. O aflibercepte é uma opção tão segura e eficaz quanto o ranibizumabe para o tratamento da forma exsudativa da degeneração macular relacionada a idade (Recomendação de grau A)

Comentário dos revisores: a eficácia e segurança do aflibercepte no tratamento da DMRI estão estabelecidas desde que sejam consideradas as

mesmas indicações já utilizadas para o tratamento da DMRI com ranibizumabe.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação: Dr. Fernando H.Wolff, e Dra. Mariana Vargas Furtado

Consultores Metodológicos: Dr. Luis Eduardo Rohde e Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor em Oftalmologia: Dr.Marcelo Maestri

Coordenador: Dr. Alexandre Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Health Technology Assessment (CADHTA)
2. Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED e Cochrane).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Condição Clínica

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

A degeneração macular relacionada à idade compartilha com a retinopatia diabética proliferativa e o glaucoma neovascular o mesmo mecanismo patofisiológico: o aumento local de níveis do fator de crescimento vascular endotelial, com consequente formação de neovascularização ocular. A DMRI é a principal causa de cegueira no adulto e perda de visão grave em países industrializados, afetando principalmente pessoas acima de 50 anos. A idade avançada e o tabagismo são os principais fatores de risco. Existem dois tipos de DMI: “seca” (atrófica) e “úmida” (exudativa). A forma seca é a mais comum (85% dos casos) e usualmente causa menor perda de acuidade visual. A forma exudativa, uma retinopatia proliferativa (coroido-retinopatia neovascular), leva a uma perda visual mais rápida e grave, sendo responsável por 90% das perdas graves de acuidade visual na DMRI. A forma exsudativa possui como característica principal a formação de neovascularização coroidal, com crescimento anormal de novos vasos sanguíneos causando exudação subretiniana e intrarretiniana de fluido, sangue e lipídeos, culminando com a perda da visão central.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), indutor da angiogênese, permeabilidade vascular e inflamação, tem sido relacionado com o desenvolvimento e a progressão da neovascularização coroidal.

2. Descrição da Intervenção

As drogas antifator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) são anticorpos completos ou fragmentos de anticorpos que ligam-se aos receptores VEGF inibindo sua ação. Existem diferentes medicamentos no mercado (tabela 1). São utilizados através da injeção intravítrea a cada mês ou 6 semanas, dependendo do agente. O tempo de tratamento vai depender da resposta do paciente e julgamento clínico, podendo durar por mais de um ano.

O **Aflibercept** solução injetável (Eylea, Bayer) é uma proteína de fusão dos receptores do fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF) que liga-se a todas as formas de VEGF-A, BEGF-B e fator de crescimento placentário. Dessa forma impede que esses fatores estimulem a formação de neovascularização. A medicação, quando indicada, deve ser aplicada por via intravítrea na dose de 2mg 1 vez por mês por 3 meses consecutivos e, após, a cada 2 meses. Após 12 meses, os intervalos podem ser aumentados dependendo dos resultados anatômicos e da acuidade visual. Os riscos potencialmente relacionados a medicação e a sua via de aplicação são: hemorragia conjuntival, dor ocular, descolamento vítreo, catarata, aumento de pressão intraocular e resíduo intravítreo.

Tabela 1. Drogas anti VEGF disponíveis para uso intraocular

Medicamento	Nome comercial	Apresentação	Posologia
Ranibizumabe	Lucentis, Novartis	Ampola 3mg/0,3 ml	Dose: 0,5 mg 1 aplicação/mês
Bevacizumabe	Avastin, Roche	Solução 100mg/4ml	Dose: 1,25 mg 1 aplicação / 6 semanas
Pegaptanib	Magugen, Pfizer	Ampola 0,3 mg	Dose: 0,3 mg 1 aplicação / 6 semanas

3. Objetivo da Recomendação

Avaliar se há benefício do tratamento da doença macular relacionada a idade (DMRI) com Aflibercept comparativamente ao tratamento com Ranibizumabe em casos em que o uso de drogas antifator de crescimento de endotélio está indicado. Outras potenciais indicações para o uso do Aflibercept não são objetivo desta recomendação.

4. Resultados da Busca da Literatura

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido): 1 avaliação publicada em julho-2013 relativa ao uso do Aflibercept na DMRI
- CADHTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 1 pedido de avaliação submetido em novembro-2013, ainda sem data para realização ou publicação.

4.2 Metanálises e Revisões Sistemáticas: 0

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 2 estudos de não inferioridade (VIEW 1 e VIEW 2) publicados em conjunto em dezembro-2013. Uma publicação de janeiro-2014 dos resultados desses estudos após 96 semanas de seguimento também será descrita.

5. Síntese dos Estudos

5.1 Avaliações de Tecnologia e Diretrizes

National Institute for Health and Care Excellence. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. Nice technology appraisal guidance 294. Publicado em Julho-2013. Disponível em guidance.nice.org.uk/ta294. Acessado em março-2014.

A avaliação é embasada nos resultados dos estudos VIEW 1 e VIEW 2, considerados com estudos de alta qualidade pelo grupo revisor. O comitê do NICE com base nesses estudos considera que o aflibercept é tão efetivo e seguro quanto o ranibizumab em preservar a acuidade visual em até 96 semanas de seguimento em pacientes com DMRI da forma exsudativa. As principais conclusões da recomendação são de que o aflibercept é uma opção para o tratamento da doença macular relacionada a idade, desde que utilizada nas mesmas indicações já aprovadas para o uso do ranibizumabe. Quando a frequência de aplicação do aflibercept apresenta vantagem sobre o ranibizumabe por ser utilizado com maiores intervalos (8 vs 4 semanas).

5.2 Revisões sistemáticas e Metanálises

Não.

5.3 Estudos Clínicos

Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirshhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48.

Dois ECR com desenho idêntico foram conduzidos em 154 centros dos EUA e Canadá (VIEW 1) e em 172 centros europeus (VIEW 2), incluindo, respectivamente, 1217 e 1240 pacientes. Os pacientes foram randomizados para um dos seguintes esquemas de tratamento: (i) aflibercept 2 mg a cada 8 semanas após três aplicações mensais de indução, (ii) aflibercept 2 mg a cada 4 semanas, (iii) aflibercept 0.5 mg a cada 4 semanas, ou (iv) ranibizumab 0.5 mg a cada 4 semanas. A primeira fase do estudo acompanhou os pacientes por 48 semanas de tratamento. A média de idade no VIEW 1 foi de 78 anos, sendo 41% homens e 97% brancos. No VIEW 2, a média de idade foi 75 anos, sendo 45% homens e 73% brancos. O desfecho primário em ambos estudos foi a manutenção da visão após 52 semanas, definida como a perda de menos de 15 letras na escala ETDRS em comparação a visita inicial, sendo observado 95,3% nos grupos aflibercept combinados vs 94,4% no grupo ranibizumabe (Diferença -0,9%, IC95% -3,5-1,7). Considerando os diferentes grupos de aflibercept observou-se os seguintes resultados para os grupos I, II, III e IV, respectivamente, 95,1%, 95,9%, 95,1% e 94,4% no VIEW 1, e 95,6%, 96,3%, 95,6% e 94,4%, no VIEW 2. Análises pré-estabelecidas de subgrupos quanto a idade, sexo, raça, função renal, disfunção hepática, acuidade visual inicial, tipo e tamanho da lesão basal não identificou diferença entre as drogas em algum subgrupo. Desfechos secundários como acuidade visual na semana 52, proporção de pacientes com ganho de letras no EDTRS e área de neovascularização coroidal também não foram significativamente diferentes entre os grupos. Os eventos adversos tiveram incidência semelhante entre os grupos, sendo mais frequentes hemorragia conjuntival (26,7%), dor ocular (10,3%), descolamento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), flutuações vítreas (7,6%) e aumento de pressão intraocular (7,2%). Eventos arteriais tromboembólicos sistêmicos também foram semelhantes entre os grupos (3,3 vs 3,2%).

Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):193-201.

Neste artigo foram publicados o seguimento dos pacientes dos estudos VIEW 1 e VIEW 2 até a semana 96. A partir da semana 52 os pacientes mantiveram o uso da dose para a qual foram originalmente randomizados, porém, a frequência nas aplicações passou a ser conforme o necessário, com aplicações obrigatórias a cada 12 semanas. A proporção de olhos mantendo a acuidade visual foi de 91,5% vs 92,4%, respectivamente para os grupos aflibercept e

ranibizumabe. Nos desfechos secundários observou-se diminuição da proporção de olhos sem diminuição de fluido retiniano entre as semanas 52 (aflibercept 60,3% e ranibizumabe 72,4%) e 96 (aflibercept 44,6% e ranibizumabe 54,4%), sendo que mais olhos no grupo tratado com aflibercept 2mg 4/4 semanas estavam sem fluido retiniando comparativamente ao grupo ranibizumabe (diferença de 10,4% e 9,0% nas semanas 52 e 96, respectivamente). Os autores concluem que todos os grupos de aflibercept e ranibizumab foram igualmente efetivos e seguros em melhorar e manter a acuidade visual após 96 semanas de tratamento. O grupo tratado com aflibercept 2mg 8/8 semanas necessitou de média 5 injeções a menos em relação ao grupo tratado com ranibizumab.

6. Benefícios esperados

➤ *Desfechos Primordiais*

- Não foi avaliada mortalidade ou qualidade de vida nos estudos realizados.

➤ *Desfechos Secundários*

- Dois ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica mostraram que o aflibercepte é tão seguro e eficaz quanto o ranibizumabe no tratamento DMRI da forma exsudativa.
- O uso do aflibercepte a cada 8 semanas foi tão eficaz e seguro quanto os esquemas com aplicação a cada 4 semanas seja de aflibercepte ou ranibizumabe. Sendo assim, a aplicação menos frequente do aflibercepte durante o primeiro ano de uso (após o uso é conforme demandada) é um potencial benefício.

7. Interpretação e Recomendação

**1. O aflibercepte é uma opção tão segura e eficaz quanto o ranibizumabe para o tratamento da forma exsudativa da degeneração macular relacionada a idade
(Recomendação de grau A)**

Comentário dos revisores: a eficácia e segurança do aflibercepte no tratamento da DMRI estão estabelecidas desde que sejam consideradas as mesmas indicações já utilizadas para o tratamento da DMRI com ranibizumabe.

Esta Câmara Técnica propõe-se a revisar seu parecer assim que novos estudos estejam disponíveis.

Conclusão do parecer: março-2014