

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – aflibercept

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5487368	Eylea	90 µl, seringa pré-cheia, 40 mg/ml	*	*	Bayer Pharma A.G.
5487376		100 µl, frasco para injetáveis, 40 mg/ml			

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 29/12/2016

Data de autorização de utilização: 13/12/2016

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 15.6.3 Outros medicamentos

Código ATC: S01LA05 aflibercept

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Eylea é indicado em adultos para o tratamento de:

- degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida)
- perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)
- perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))
- perda de visão devida a neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVCm).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Eylea é indicado em adultos para o tratamento de:

- perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR));
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação.

A indicação terapêutica “Eylea é indicado em adultos para o tratamento de degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) encontra-se autorizada desde 14-08-2014.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o infarmed.gov.pt

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Eylea, na indicação ORVR/OVCR demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora dexametasona. Na indicação EMD, o medicamento Eylea demonstrou equivalência terapêutica face à alternativa comparadora ranibizumab.

Na avaliação económica, concluiu-se que a utilização de Eylea é custo efetivo na indicação ORVR/OVCR. Na indicação EMD, o custo de tratamento com Eylea é inferior ao do comparador selecionado.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A) e o fator de crescimento placentar (PIGF) são membros da família VEGF de fatores angiogénicos que podem atuar como potentes fatores mitogénicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular a nível das células endoteliais. O VEGF atua através de dois recetores de tirosina cinase, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PIGF liga-se apenas ao VEGFR-1, que também está presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva destes recetores pelo VEGF-A pode resultar numa neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PIGF pode ser sinérgico com o VEGF-A nestes processos, sendo também conhecido por favorecer a infiltração leucocitária e a inflamação vascular.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>EMD: ranibizumab, em solução para injeção intravítrea para o edema macular diabético.</p> <p>OVCR/ORVR: dexametasona intravítrea, implante intravítreo em aplicador com 700 µg.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p><u>EMD</u></p> <p>No edema macular diabético (EMD) a segurança e eficácia do aflibercept foram avaliadas em dois estudos (VIVID e VISTA), aleatorizados, multicêntricos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo (laser). Um total de 862 doentes aleatorizados e tratados foram avaliados quanto à eficácia. Em ambos os estudos, o endpoint primário da eficácia consistiu na alteração média da BCVA (BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)) na Semana 52, medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS (ETDRS: <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética)) em relação ao valor inicial.</p>

Os resultados obtidos foram os seguintes (RCM de Eylea):

Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}			VISTA ^{DME}		
	52 semanas			52 semanas		
	EYLEA 2 mg Q8 ^A (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	EYLEA 2 mg Q8 ^A (N = 151)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^B em relação ao valor inicial	10,7	10,5	1,2	10,7	12,5	0,2
Diferença na média pelos mínimos quadrados ^{B,C,E} (IC 97,5%)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)	
Proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA ^B em relação ao valor inicial	33%	32%	9%	31%	42%	8%
Diferença Ajustada ^{D,C,E} (IC 97,5%)	24% (13,5, 34,9)	23% (12,6, 33,9)		23% (13,5, 33,1)	34% (24,1, 44,4)	

^A Após início do tratamento com 5 injeções mensais

Relativamente ao ranibizumab (comparador selecionado do aflibercept) e no edema macular diabético, existem dois ensaios clínicos (Bandello et al., 2011) (RESOLVE e RESTORE, com extensões), também aleatorizados e controlados. Embora apenas se possa estabelecer uma comparação indireta e para populações diferentes e metodologias não coincidentes, o NNT para o aflibercept é mais elevado do que para o ranibizumab. Admitiu-se que aflibercept é pelo menos não inferior em eficácia em relação ao ranibizumab. Porém, tem melhor conveniência posológica e existem doentes que poderão responder ao aflibercept intravítreo quando deixam de responder aos medicamentos anti-VEGF (anticorpos monoclonais) (doentes nos ensaios clínicos anteriores). O perfil de segurança é semelhante ao do ranibizumab.

OVCR/ORVR

Na oclusão da veia central retiniana (OVCR) a segurança e eficácia do aflibercept foram avaliadas em dois estudos (COPERNICUS e GALILEO), aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados (simulação da administração do fármaco) em 358 doentes com edema macular secundário a OVCR. O aflibercept foi administrado na dose de 2 mg em intervalos de 4 semanas. Em ambos os

estudos, o endpoint primário consistiu na proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA (BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)) na semana 24 em comparação com o valor inicial. Os resultados obtidos foram os seguintes (RCM de Eylea):

Resultados de eficácia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas		24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controlo (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controlo ⁽²⁾ (N = 73)	Eylea ⁽³⁾ 2 mg (N = 114)	Controlo ⁽²⁾ (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controlo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controlo (N = 68)	Eylea ⁽⁶⁾ 2 mg (N = 103)	Controlo ⁽⁶⁾ (N = 68)
Proporção de doentes com ganho \geq 15 letras em relação ao valor inicial	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Diferença ponderada ^(A,B,F) (IC 95%) valor-p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p = 0,0004	
Alteração média da BCVA ^(C) medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^(D) em relação ao valor inicial (DP)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Diferença na média pelos mínimos quadrados (LS) ^(A,C,D,E) (IC 95%) valor-p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070	

Relativamente à dexametasona intravítrea, e na mesma indicação clínica, dois estudos clínicos foram reunidos num único estudo (estudo GENEVA), sendo o indicador ou endpoint principal a leitura de 15 ou mais letras e o índice BCVA (melhor acuidade visual corrigida). Neste índice (melhoria na leitura de letras, quantificada em número) há diferença estatística entre a dexametasona intravítrea e o grupo controlo (*sham*) aos 180 dias.

Tendo em consideração os resultados dos estudos referidos, considerou-se haver existência de VTA do aflibercept em relação à dexametasona no que respeita à oclusão da veia central da retina ou dos seus ramos.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	ORVR/OVCR: aflibercept vs dexametasona EMD: aflibercept vs ranibizumab
Tipo de análise	ORVR/OVCR: Análise de custo-efetividade, custo-utilidade EMD: Análise de minimização de custos
Vantagem económica	ORVR/OVCR: De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e

do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

EMD: Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre aflibercept e ranibizumab. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com aflibercept é inferior ao da terapêutica com ranibizumab.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. *Relatório do estudo de avaliação económica de Eylea® na indicação terapêutica «Tratamento de perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia central retiniana (OVCR)»*. Bayer Helthcare. Abril de 2015 [não publicado].