

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

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5487376	Eylea	1 frasco para injetáveis contendo 100 µl de solução injetável doseada a 40 mg/ml	*	*	Bayer Pharma A.G.
5487368		1 seringa pré-cheia contendo 90 µl de solução injetável doseada a 40 mg/ml	*	*	

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

Data de autorização de utilização: 14-08-2014

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 Medicamentos usados em afecções oculares - Outros medicamentos e produtos usados em oftalmologia - 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 da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia central retiniana (OVCR).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: Eylea é indicado em adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Eylea é indicado em adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Eylea é um medicamento com eficácia e segurança sem diferença significativa em relação ao comparador, ranibizumab, mas que terá melhor tolerabilidade devido ao menor número de administrações intravítreas.

O tratamento com este medicamento apresenta vantagem económica sendo o custo anual de tratamento inferior ao custo de tratamento com o comparador.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O aflibercept é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana.</p> <p>O aflibercept é produzido em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.</p> <p>O aflibercept atua como um recetor chamariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PIGF com uma afinidade mais elevada do que os seus recetores naturais e, consequentemente, pode inibir a ligação e ativação destes recetores aparentados do VEGF.</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 fatores potentes mitogénicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular a nível das células endoteliais. O VEGF atua através de dois recetores tirosina-quinase, 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>Ranibizumab</p> <p>As <i>guidelines</i> recomendam o uso de agentes antiangiogénicos. O de maior eficácia e uso clínico em Portugal é o ranibizumab.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>A terapêutica por fotocoagulação por laser, a terapêutica fotodinâmica usando verteporfina e o pegaptanib (aptâmero de ARN que se liga com alta afinidade ao VEGF165) foram as primeiras terapêuticas a serem usadas com sucesso (o pegaptanib é uma administração intravítrea a cada 6 meses) mas que não melhoravam significativamente a visão (ex., ensaio clínico VISION). Entretanto, surgiram outras terapêuticas como o ranibizumab, que evidenciou melhoria da visão (estudos ANCHOR, MARINA e PIER); o estudo CATT (CATT research group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular</p>

Degeneration, N Engl J Med 2011;364:1897-908) comparou o bevacizumab com o ranibizumab e demonstrou não-inferioridade. No entanto, o bevacizumab não tem indicação na degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).

O desenvolvimento clínico de aflibercept revelou em estudos de fase II eficácia e segurança (ex., ensaio clínico CLEAR-IT-2) (Ohr and Kaiser, 2012). Existem dois ensaios clínicos de fase III, VIEW-1 e VIEW-2, de não-inferioridade em relação ao ranibizumab, paralelos, randomizados, em dupla ocultação, que evidenciam que o aflibercept não é inferior ao ranibizumab, nos esquemas terapêuticos preconizados (administração mensal de 2 mg de aflibercept, seguido de três esquemas possíveis: 0,5 mg por mês, 2 mg por mês e 2 mg a cada dois meses; o ranibizumab foi administrado mensalmente, na dose de 0,5 mg) (Heier et al., Ophthalmology 2012;119:2537 2548). A margem de não inferioridade foi de 10%. No entanto, havia sido pré-especificada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) uma margem de não-inferioridade de cinco por cento para cada estudo individual e uma margem de sete por cento para a análise integrada dos dois estudos. A Food and Drug Administration (FDA), agência dos Estados Unidos da América, estabeleceu uma margem de não-inferioridade de 10 por cento e uma margem para demonstração de equivalência clínica de cinco por cento. Os resultados obtidos demonstraram que não foi ultrapassada a margem de 5%.

O ensaio clínico PIER usou o ranibizumab no seguinte esquema posológico: nos primeiros três meses uma injeção mensal de 0,5 mg de ranibizumab e depois uma administração a cada quatro meses. Apenas houve uma deterioração de 0,2 na acuidade visual. Estes resultados permitiram espaçar mais as administrações de ranibizumab, já que segundo os ensaios clínicos ANCHOR e MARINA (da AIM) a administração de ranibizumab era mensal. Foi este o esquema que serviu de comparador nos ensaios VIEW-1 e VIEW-2.

Os resultados destes ensaios clínicos às 52 semanas e às 96 semanas indicam que a resposta se mantém.

Em conclusão, é um medicamento não inferior ao ranibizumab, no esquema posológico dos ensaios clínicos VIEW-1 e VIEW-2. Tem um mecanismo de acção diferente embora no final a consequência antiangiogénica seja pelo menos igual.

A sua maior valia reside na conveniência posológica, já que, pelo menos durante o primeiro ano de administração, o número médio de injeções intravítreas é menor que para ranibizumab: nos ensaios clínicos a média foi de 7,6 injeções para o aflibercept e de 12,3 para o ranibizumab.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo de tratamento anual de aflibercept vs. ranizumab
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Concluí-se que o custo do tratamento com a terapêutica aflibercept é inferior ao custo do tratamento com a terapêutica ranibizumab e logo pela vantagem económica.

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 n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM de Eylea
2. European Public Assessment Report – Scientific Discussion- Eylea
3. RCM de Lucentis
4. RCM de Avastin
5. RCM de Macugen.
6. European Public Assessment Report – Scientific Discussion- Lucentis
7. Brown *et al.* Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, N Engl J Med 2006;355:1432-44 (ensaio clínico ANCHOR)
8. CATT research group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, N Engl J Med 2011; 364:1897-908.
9. Heier *et al.*, Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2012; 119:2537-2548
10. Ohr and Kaiser; Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3(4) 153–161
11. Rosenfeld *et al.*; Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, N Engl J Med 2006; 355:1419-31 (ensaio clínico MARINA)