▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Baiama 40 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução injetável contém 40 mg de aflibercept*.

Uma seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,09 ml, equivalente a pelo menos 3,6 mg de aflibercept. Isto proporciona uma quantidade utilizável para administração de uma dose única de 0,05 ml contendo 2 mg de aflibercept.

*Proteína de fusão constituída por porções dos domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana e produzida em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução injetável contém 0,3 mg de polissorbato 20 (E 432).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor a amarelo pálido e iso-osmótica.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Baiama é indicado em adultos para o tratamento de

- degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) (ver secção 5.1),
- 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)) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVCm) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Baiama é apenas para injeção intravítrea.

Baiama deve ser administrado apenas por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas.

Posologia

DMI húmida

A dose recomendada para Baiama é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Baiama é iniciado 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 deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.

Não há necessidade de monitorização entre as injeções. Com base na avaliação médica, o esquema de monitorização de visitas pode ser mais frequente do que as visitas para injeções.

Não foram estudados intervalos de tratamento superiores a 4 meses ou inferiores a 4 semanas entre as injeções (ver secção 5.1).

Edema macular secundário a OVR (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))

A dose recomendada para Baiama é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.
Após a injeção inicial, o tratamento é administrado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês.

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Baiama deve ser interrompido.

O tratamento mensal continua até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade de doença. Poderão ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode posteriormente continuar com um regime de "tratar e estender" ("*treat and extend"*) aumentando gradualmente os intervalos de tratamento a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Contudo existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.

O esquema de monitorização e tratamento deve ser determinado pelo médico assistente com base na resposta individual do doente.

A monitorização da atividade da doença pode incluir exame clínico, avaliação funcional ou técnicas de imagem (ex.: tomografia de coerência ótica ou angiografia fluoresceínica).

Edema macular diabético

A dose recomendada para Baiama é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Baiama é iniciado com uma injeção por mês durante cinco doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses.

Com base na avaliação do médico quanto aos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido em 2 meses ou individualizado, tal como com um regime posológico "tratar e estender" ("*treat and extend*"), em que os intervalos de tratamento são normalmente aumentados em incrementos de 2 semanas a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Existem dados limitados para intervalos de tratamentos superiores a 4 meses. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.
Não foram estudados intervalos de tratamento inferiores a 4 semanas (ver secção 5.1).

O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente.

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Baiama deve ser interrompido.

Neovascularização coroideia miópica

A dose recomendada para Baiama é de uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

Poderão ser administradas doses adicionais se os resultados visuais e anatómicos indicarem que a doença persiste. As recorrências devem ser tratadas como nova manifestação da doença.

O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente.

O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês.

<u>Populações especiais</u>

Compromisso hepático e/ou renal
Não foram realizados estudos específicos com aflibercept em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com Baiama nestes doentes (ver secção 5.2).

População idosa
Não são necessárias considerações especiais. A experiência é limitada em doentes com idade superior a 75 anos com EMD.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Baiama em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de aflibercept na população pediátrica para as indicações de DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica.

<u>Modo de administração</u>

As injeções intravítreas devem ser efetuadas de acordo com os padrões médicos e normas de orientação aplicáveis por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas. Em geral, terá de se assegurar a anestesia e assepsia adequadas, incluindo um microbicida tópico de largo espectro (ex.: povidona iodada aplicada na pele periocular, pálpebra e superfície ocular). Recomendam-se desinfeção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo cirúrgico estéril e um espéculo estéril para a pálpebra (ou equivalente).

Imediatamente após a injeção intravítrea, os doentes devem ser monitorizados para deteção da elevação da pressão intraocular. A monitorização apropriada pode consistir num controlo da perfusão

da cabeça do nervo ótico ou tonometria. Se necessário, deverá estar disponível equipamento estéril para paracentese.

Após a injeção intravítrea, os doentes devem ser informados de que devem comunicar sem demora quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (ex.: dor ocular, vermelhidão ocular, fotofobia, visão turva).

Cada seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas para o tratamento de um olho. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e infeção subsequente.

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml de solução injetável). O volume extraível da seringa é a quantidade que pode ser expulsa da seringa pré-cheia e não é para ser utilizado no total. Para a seringa pré-cheia de Baiama, o volume extraível é de pelo menos 0,09 ml. **O excesso de volume tem de ser eliminado antes de injetar a dose recomendada** (ver secção 6.6).

Injetar a totalidade do volume da seringa pré-cheia poderá resultar em sobredosagem. Para eliminar as bolhas de ar juntamente com o medicamento em excesso, prima lentamente o êmbolo **para alinhar a borda da cúpula do êmbolo (e não o topo da cúpula) com a linha de dosagem na seringa** (equivalente a 0,05 ml, i.e., 2 mg de aflibercept) (ver secções 4.9 e 6.6).

A agulha da injeção deve ser inserida 3,5-4,0 mm posteriores ao limbo dentro da cavidade do corpo vítreo, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 ml é então administrado; para injeções posteriores deve usar-se um local escleral diferente.

Após a injeção, o medicamento não utilizado deve ser eliminado.

Manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Infeção ocular ou periocular ativa ou suspeita.
Inflamação intraocular ativa grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a injeção intravítrea
As injeções intravítreas, incluindo as injeções com aflibercept, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática iatrogénica (ver secção 4.8). Ao administrar aflibercept têm de ser sempre utilizadas técnicas de injeção asséticas apropriadas. Para além disso, os doentes devem ser monitorizados durante a semana seguinte à injeção de forma a permitir o tratamento precoce caso ocorra uma infeção. Os doentes devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos efeitos acima mencionados.

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml). O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração (ver secções 4.2 e 6.6).

Observaram-se aumentos da pressão intraocular num período de 60 minutos após injeção intravítrea, incluindo injeções com aflibercept (ver secção 4.8). São necessárias precauções especiais em doentes

com glaucoma mal controlado (não administrar Baiama enquanto a pressão intraocular for ≥ 30 mmHg).
Em todos os casos, a pressão intraocular e a perfusão da cabeça do nervo ótico devem ser monitorizadas e tratadas de forma apropriada.

Imunogenicidade
Como esta é uma proteína terapêutica, existe um potencial para imunogenicidade com Baiama (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados de que devem comunicar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, ex.: dor, fotofobia ou vermelhidão que possam ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

Efeitos sistémicos
Foram notificados, após a injeção intravítrea de inibidores do VEGF, acontecimentos adversos sistémicos incluindo hemorragias não oculares e acontecimentos tromboembólicos arteriais e existe um risco teórico de que estes podem estar relacionados com a inibição do VEGF. Os dados sobre segurança no tratamento de doentes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com antecedentes de acidente vascular cerebral, de crises isquémicas transitórias ou de enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, são limitados. Devem tomar-se precauções durante o tratamento destes doentes.

Outras
Tal como com outros tratamentos intravítreos anti-VEGF da DMI, da OVCR, da ORVR, do EMD e da NVC miópica, o seguinte também se aplica:

- A segurança e eficácia da terapêutica com aflibercept administrado concomitantemente em ambos os olhos não foram estudadas de forma sistemática (ver secção 5.1). Se o tratamento bilateral é realizado ao mesmo tempo pode levar a um aumento da exposição sistémica, que pode aumentar o risco de acontecimentos adversos sistémicos.
- Utilização concomitante de outro anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)
  Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de aflibercept com outros medicamentos anti-VEGF (sistémico ou ocular).
- Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma rasgadura do epitélio pigmentado da retina após terapêutica anti-VEGF para a DMI húmida incluem um grande e/ou elevado descolamento do epitélio pigmentado da retina. Quando se inicia a terapêutica com aflibercept, devem tomar-se precauções em doentes com estes fatores de risco de rasgadura do epitélio pigmentado da retina.
- O tratamento deve ser suspenso em doentes com descolamento regmatogénico da retina ou com buracos maculares de fase 3 ou 4.
- No caso de descolamento da retina, a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até o descolamento ter sido tratado adequadamente.
- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento previsto em caso de:
  - uma redução na acuidade visual corrigida (BCVA) de ≥ 30 letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual;
  - uma hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a dimensão da hemorragia for ≥ 50% da área total da lesão.
- A dose deve ser suspensa em caso de uma cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias.
- O aflibercept não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto (ver secção 4.6).
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítrea de aflibercept (ver secção 4.6).
- A experiência é limitada no tratamento de doentes com OVCR e ORVR isquémicas. Não é recomendado o tratamento, em doentes que apresentem sinais clínicos da perda da função visual isquémica irreversível.

Populações com dados limitados
Existe apenas experiência limitada no tratamento de indivíduos com EMD devido a diabetes tipo I ou em doentes diabéticos com uma HbA1c (hemoglobina glicosilada) superior a 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.
O aflibercept não foi estudado em doentes com infeções sistémicas ativas ou em doentes com afeções oculares concomitantes tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência do tratamento com aflibercept em doentes diabéticos com hipertensão não controlada. O médico deve ter em consideração esta falta de informação durante o tratamento destes doentes.

Na NVC miópica não existe experiência com aflibercept no tratamento de doentes não asiáticos, de doentes que foram submetidos anteriormente a tratamento para a NVC miópica e de doentes com lesões extrafoveais.

Informação sobre excipientes
Este medicamento contém 0,015 mg de polissorbato 20 em cada dose administrada de 0,05 ml, que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A utilização adjuvante de terapêutica fotodinâmica (TFD) com verteporfina e aflibercept não foi estudada, por este motivo o perfil de segurança não está estabelecido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítrea de aflibercept (ver secção 4.4).

Gravidez
Não existem dados sobre a utilização de aflibercept em mulheres grávidas.
Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3).

Embora a exposição sistémica após administração ocular seja muito baixa, o aflibercept não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a doente justifique o potencial risco para o feto.

Amamentação
Com base em dados humanos muito limitados, o aflibercept pode ser excretado no leite humano em níveis baixos. O aflibercept é uma grande molécula de proteína e é expectável que a quantidade de medicamento absorvida pelo lactente seja mínima. Os efeitos de aflibercept num recém-nascido/lactente em amamentação são desconhecidos.

Como medida de precaução, a amamentação não é recomendada durante a utilização do aflibercept.

Fertilidade
Os resultados de estudos em animais com exposição sistémica elevada indicam que o aflibercept pode alterar a fertilidade em machos e fêmeas (ver secção 5.3). Estes efeitos não são de prever após administração ocular com exposição sistémica muito baixa.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da injeção com aflibercept sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos devido às possíveis perturbações visuais temporárias associadas à injeção ou ao exame ocular. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até a sua função visual ter recuperado suficientemente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Um total de 3102 doentes constituiu a população de segurança nos oito estudos de fase III. Entre estes, 2501 doentes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Ocorreram reações adversas oculares graves no olho do estudo relacionadas com o procedimento de injeção em menos de 1 em 1900 injeções intravítreas com aflibercept e incluíram cegueira, endoftalmite, descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia do vítreo, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (ver secção 4.4).

As reações adversas observadas com mais frequência (em pelo menos 5% dos doentes tratados com aflibercept) foram hemorragia conjuntival (25%), hemorragia da retina (11%), acuidade visual reduzida (11%), dor ocular (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e flocos vítreos (7%).

Lista tabelada de reações adversas
Os dados de segurança a seguir descritos incluem todas as reações adversas obtidas nos oito estudos de fase III nas indicações DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica com uma possibilidade razoável de causalidade com o procedimento de injeção ou com o medicamento.

As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência utilizando a seguinte convenção:
Muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Todas as reações adversas medicamentosas emergentes do tratamento notificadas em doentes nos estudos de fase III (dados agrupados dos estudos de fase III para as indicações DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica) ou durante a vigilância pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	**Pouco frequentes**	Hipersensibilidade***
Afeções oculares	**Muito frequentes**	Acuidade visual reduzida, hemorragia da retina, hemorragia conjuntival, dor ocular
	Frequentes	Rasgadura do epitélio pigmentado da retina*, descolamento do epitélio pigmentado da retina, degenerescência retiniana, hemorragia do vítreo, catarata, catarata cortical, catarata nuclear, catarata subcapsular, erosão da córnea, abrasão da córnea, aumento da pressão intraocular, visão turva, flocos vítreos, descolamento do vítreo, dor no local de injeção, sensação de corpo estranho nos olhos, aumento da lacrimação, edema palpebral, hemorragia no local de injeção, queratite puntiforme, hiperemia conjuntival, hiperemia ocular
	Pouco frequentes	Endoftalmite**, descolamento da retina, rasgadura da retina, irite, uveíte, iridociclite, opacidades do cristalino, deficiência do epitélio da córnea, irritação no local da injeção, sensação anormal no olho, irritação palpebral, *flare* da câmara anterior, edema da córnea
	Raros	Cegueira, catarata traumática, vitrite, hipópio
	Desconhecida	Esclerite****

* Situações conhecidas por estarem associadas à DMI húmida. Observadas apenas nos estudos da DMI húmida.
** Endoftalmite de cultura positiva e de cultura negativa.
*** Durante o período pós-comercialização, as notificações de hipersensibilidade incluíram erupção cutânea, prurido, urticária e casos isolados de reações anafiláticas/anafilactóides graves.
**** Da notificação pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Nos estudos na DMI húmida de fase III, verificou-se um aumento da incidência da hemorragia conjuntival em doentes aos quais foram administrados agentes antitrombóticos. Este aumento da incidência foi comparável entre os doentes tratados com ranibizumab e aflibercept.

Os acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATEs) são acontecimentos adversos potencialmente relacionados com a inibição sistémica do VEGF. Existe um risco teórico de acontecimentos tromboembólicos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, após a utilização intravítrea de inibidores do VEGF.

Nos ensaios clínicos de aflibercept, em doentes com DMI, EMD, OVCR e NVC miópica, foi observada uma taxa de incidência de acontecimentos tromboembólicos arteriais baixa. Entre as indicações não foram observadas diferenças notáveis entre os grupos tratados com aflibercept e os respetivos grupos do comparador.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade com Baiama.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos utilizaram-se doses até 4 mg em intervalos mensais e ocorreram casos isolados de sobredosagens com 8 mg.

A sobredosagem com um maior volume de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Por este motivo, em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deve ser monitorizada e, se o médico assistente considerar necessário, deve ser iniciado o tratamento adequado (ver secção 6.6).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos / Agentes antineovascularização
Código ATC: S01LA05

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.

O aflibercept é produzido em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

O aflibercept atua como um recetor chamariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PlGF com uma afinidade mais elevada do que os seus recetores naturais e, consequentemente, pode inibir a ligação e ativação destes recetores aparentados do VEGF.

Baiama é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de ação
O fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A) e o fator de crescimento placentar (PlGF) 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 da tirosina quinase, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PlGF 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 PlGF pode ser sinérgico com o VEGF-A nestes processos, sendo também conhecido por favorecer a infiltração leucocitária e a inflamação vascular.

Efeitos farmacodinâmicos

DMI húmida

A DMI húmida é caracterizada por neovascularização coroideia patológica (CNV). A exsudação de sangue e fluido da CNV pode causar espessamento ou edema retiniano e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando na perda de acuidade visual.

Em doentes tratados com aflibercept (uma injeção por mês durante 3 meses consecutivos, seguida de uma injeção a cada 2 meses), a espessura da retina central [CRT] diminuiu logo após o início do tratamento e o tamanho médio das lesões da CNV diminuiu, o que é consistente com os resultados observados com 0,5 mg de ranibizumab todos os meses.

No estudo VIEW1, observaram-se diminuições médias da CRT na tomografia de coerência ótica (OCT) (-130 e -129 mícrones na semana 52 nos grupos de estudo de 2 mg de aflibercept a cada dois meses e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). No ponto de observação de 52 semanas no estudo VIEW2, observaram-se também diminuições médias da CRT na OCT (-149 e -139 mícrones nos grupos de estudo de 2 mg de aflibercept a cada dois meses e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). De um modo geral, a diminuição do tamanho da CNV e a diminuição da CRT mantiveram-se no segundo ano dos estudos.

O estudo ALTAIR foi realizado em doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, mostrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais, de 2 mg de aflibercept, seguidas por uma injeção após os 2 meses e continuando depois com o regime de "tratar e estender" ("*treat and extend*") com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 ou 4 semanas) até um intervalo máximo de 16 semanas de acordo com os critérios pré-especificados. Na semana 52 observaram-se diminuições médias da espessura da retina central (CRT) na OCT de -134,4 a -126,1 mícrones para o grupo de ajuste de 2 semanas e de 4 semanas, respetivamente. A proporção de doentes sem fluído na OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 4 semanas, respetivamente. No segundo ano do estudo ALTAIR a redução na CRT foi geralmente mantida em ambos os braços do tratamento.

O estudo ARIES foi concebido para explorar a não inferioridade de 2 mg de aflibercept com o regime posológico de "tratar e estender" ("*treat and extend*") iniciado imediatamente após a administração de 3 injeções mensais iniciais e uma injeção adicional após 2 meses vs o regime posológico de "tratar e estender" ("*treat and extend*") iniciado após um ano de tratamento. Para doentes requerendo uma posologia mais frequente que Q8, pelo menos uma vez no decorrer do estudo, a CRT permaneceu mais alta, mas a diminuição média na CRT desde o início até à semana 104 foi de -160,4 mícrones, semelhante à dos doentes tratados em Q8 ou em intervalos menos frequentes.

Edema macular secundário a OVCR e ORVR

Na OVCR e ORVR ocorre isquemia retiniana, originando um sinal para a libertação de VEGF que por sua vez destabiliza as ligações fortes e promove a proliferação de células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado à decomposição da barreira hematorretiniana, permeabilidade vascular aumentada, edema da retina e complicações de neovascularização.

Em doentes tratados com 6 injeções mensais consecutivas de 2 mg de aflibercept observou-se uma resposta morfológica consistente, rápida e robusta (tal como medido pelas melhorias na média da CRT). Na semana 24, a diminuição na CRT foi estatisticamente superior versus o controlo nos três estudos (COPERNICUS na OVCR: -457 vs -145 mícrones; GALILEO na OVCR: -449 vs -169 mícrones; VIBRANT na ORVR: -280 vs -128 mícrones). Esta diminuição no valor inicial na CRT foi mantida até ao final de cada estudo, na semana 100 no COPERNICUS, na semana 76 no GALILEO e na semana 52 no VIBRANT.

Edema macular diabético

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado por um aumento da permeabilidade vascular e lesão dos capilares retinianos, o que pode causar a perda da acuidade visual. Em doentes tratados com aflibercept, a maioria dos quais classificados como tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia (CRT, nível EGRD).

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, foi observada nos doentes tratados com aflibercept comparativamente ao controlo com laser, uma diminuição média superior, estatisticamente significativa na CRT desde o valor inicial até à semana 52 de -192,4 e -183,1 mícrones nos grupos de aflibercept 2Q8 e de -66,2 e -73,3 mícrones nos grupos de controlo, respetivamente. Na semana 100, a diminuição manteve-se com -195,8 e -191,1 mícrones nos grupos de aflibercept 2Q8 e com -85,7 e -83,9 mícrones nos grupos de controlo, nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, respetivamente.

Avaliou-se uma melhoria ≥ 2 etapas na Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (EGRD) de maneira pré-especificada nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. A pontuação EGRD foi classificável em 73,7% dos doentes no estudo VIVID^{DME} e em 98,3% dos doentes no estudo VISTA^{DME}. Na semana 52, 27,7% e 29,1% nos grupos de aflibercept 2Q8 e 7,5% e 14,3% nos grupos de controlo tiveram uma melhoria ≥ 2 etapas na EGRD. Na semana 100, as percentagens respetivas foram de 32,6% e 37,1% nos grupos de aflibercept 2Q8 e de 8,2% e 15,6% nos grupos de controlo.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos de 2 mg de aflibercept para o tratamento da EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, em que o tratamento foi iniciado com cinco doses mensais consecutivas seguida por uma dose a cada 2 meses. Nas semanas 52 e 100 do estudo, i.e.: segundo e terceiro ano de tratamento, as alterações médias do CRT foram clinicamente similares para "tratar e estender" (*"treat- and-extend") (2&TE), pro re nata* (2PRN) e 2Q8, respetivamente, -2,1, 2,2 e -18,8 mícrones na semana 52 e 2,3, -13,9 e – 15,5 mícrones na semana 100.

Neovascularização coroideia miópica

A neovascularização coroideia miópica (NVC miópica) é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas consequente a ruturas da membrana de Bruch e representa o acontecimento que põe a visão em maior risco na miopia patológica.

Em doentes tratados com aflibercept no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início da terapêutica, com injeções adicionais administradas em caso de persistência ou recorrência da doença), observou-se diminuição da CRT logo após o início do tratamento a favor de aflibercept na semana 24 (-79 mícrones e -4 mícrones no grupo de tratamento com 2 mg de aflibercept e no grupo de controlo, respetivamente), que se manteve até à semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

Eficácia e segurança clínicas

DMI húmida

A segurança e eficácia de aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com controlo ativo em doentes com DMI húmida (VIEW1 e VIEW2), com um total de 2412 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 49 e 99 anos com uma média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616/1817) dos doentes aleatorizados para tratamento com aflibercept tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 63% (1139/1817) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. Em cada estudo, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1:1:1 a 1 de 4 regimes posológicos:

1) aflibercept administrado na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept administrado na dose de 2 mg a cada 4 semanas (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (aflibercept 0,5Q4); e
4) ranibizumab administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4).

No segundo ano dos estudos, os doentes continuaram a receber a posologia inicialmente aleatorizada mas num esquema posológico modificado, baseado na avaliação dos resultados visuais e anatómicos com um intervalo máximo de administração de doses de 12 semanas, definido pelo protocolo.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na proporção de doentes no conjunto segundo o protocolo que manteve a visão, ou seja, perda inferior a 15 letras da acuidade visual na semana 52 em relação ao valor inicial.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos doentes no grupo de aflibercept 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo de ranibizumab 0,5Q4. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos doentes no grupo de aflibercept 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo de ranibizumab 0,5Q4. Em ambos os estudos, demonstrou-se a não inferioridade e a equivalência clínica do aflibercept em relação ao grupo de ranibizumab 0,5Q4.

Os resultados detalhados da análise combinada de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e Figura 1 seguintes.

Tabela 2: Resultados de eficácia na semana 52 (análise primária) e semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2[B)]

Resultados de eficácia	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas) **(N = 595)**	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções a partir dos valores iniciais	7,6	11,2	12,3	16,5
Número médio de injeções da semana 52 à 96		4,2		4,7
Proporção de doentes com perda < 15 letras do valor inicial (PPS [A)])	95,33%[B)]	92,42%	94,42% [B)]	91,60%
Diferença[C)] (IC 95%)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	(0,8%) (-2,3; 3,8)[F)]		
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS[A)] em relação ao valor inicial	8,40	7,62	8,74	7,89
Alteração na diferença média pelos LS [A)] (letras na tabela ETDRS)[C)] (IC 95%)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença[C)] (IC 95%)[D)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética)
LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA
PPS: *Per Protocol Set* (Conjunto Segundo o Protocolo)

[B)] *Full Analysis Set (FAS)* (Conjunto de todas as análises), *Last Observation Carried Forward (*LOCF) (Última observação transportada) de todas as análises com exceção da proporção de doentes com manutenção da acuidade visual na semana 52, correspondendo ao PPS

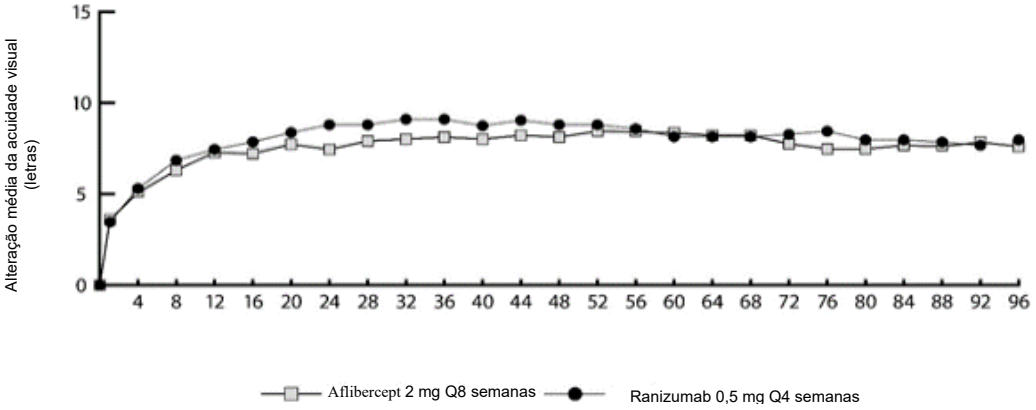
[C)] A diferença corresponde ao grupo de aflibercept menos o valor do grupo de ranibizumab. Um valor positivo é a favor de aflibercept.

[D)] Intervalo de confiança (IC) calculado por aproximação normal

[E)] Após início do tratamento com três doses mensais

[F)] Um intervalo de confiança totalmente situado acima de -10% indica uma não inferioridade de aflibercept em relação ao ranibizumab

Figura 1. Alteração Média da Acuidade Visual desde os valores iniciais até à semana 96 dos dados combinados dos estudos View1 e View2



Na análise de dados combinados dos VIEW1 e VIEW2, aflibercept demonstrou alterações clinicamente significativas do objetivo de eficácia secundário pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais e sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumab. A magnitude destas alterações foi semelhante à que foi observada em estudos publicados, correspondendo a um ganho de 15 letras pela Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi geralmente mantida até à última avaliação na semana 96, e 2-4% dos doentes necessitaram de todas as injeções numa base mensal, e um terço dos doentes necessitou de pelo menos uma injeção com um intervalo de tratamento de apenas um mês.

Diminuições da área média da CNV foram evidentes em todos os grupos de doses nos dois estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, acuidade visual inicial, tipo de lesão, tamanho das lesões) em cada estudo e na análise combinada foram consistentes com os resultados nas populações em geral.

ALTAIR foi um ensaio multicêntrico na semana 96, aleatorizado, aberto realizado em 247 doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança do aflibercept após dois intervalos de ajuste diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime posológico "tratar e estender" (*"treat- and-extend")*.

A todos os doentes foram administradas doses mensais de 2 mg de aflibercept durante 3 meses, seguidas de uma injeção após mais dois meses de intervalo. Na semana 16, os doentes foram aleatorizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) aflibercept em "tratar e estender" (*"treat- and-extend")* com ajuste de 2 semanas e 2) aflibercept em "tratar e estender" (*"treat- and-extend")* com ajuste de 4 semanas. O prolongamento ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidido com base nos critérios visuais e/ou anatómicos definidos pelo protocolo com um intervalo máximo de tratamento de 16 semanas para ambos os grupos.

O objetivo de eficácia primário foi a alteração média na BCVA desde o valor inicial até à semana 52. O objetivo de eficácia secundário foi a proporção de doentes que não perdeu ≥ 15 letras e a proporção de doentes que ganhou pelo menos 15 letras de BCVA desde o valor inicial até à semana 52.
Na semana 52, os doentes no braço "tratar e estender" (*"treat- and-extend")* com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o valor inicial comparativamente a 8,4 letras do grupo de ajuste de 4 semanas [diferença média LS em letras (IC 95%): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. A proporção de doentes que não perdeu ≥ 15 letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de doentes que ganhou ≥ 15 letras na semana 52 foi de 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 30,9% no grupo

de ajuste de 4 semanas. A proporção de doentes que prolongou o seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi de 42,3% no grupo de ajuste de 2 semanas e 49,6% no grupo de ajuste de 4 semanas. Além disso, no grupo de ajuste de 4 semanas foi prolongado o intervalo de tratamento para 16 semanas em 40,7% dos doentes. Na última visita até à semana 52, 56,8% e 57,8% dos doentes no grupos de ajustamento de 2 e 4 semanas, respetivamente tiverem a sua injeção seguinte programada num intervalo de 12 semanas ou mais.

No segundo ano do estudo, a eficácia foi geralmente mantida até à semana 96 e incluindo a última avaliação, na semana 96, com um ganho médio desde o valor inicial de 7,6 letras no grupo de ajuste de 2 semanas e 6,1 letras no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de doentes que prolongou o seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi de 56,9% no grupo de ajuste de 2 semanas e 60,2% no grupo de ajuste de 4 semanas. Na última visita antes da semana 96, 64,9% e 61,2% dos doentes no grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respetivamente, tiveram a sua injeção seguinte programada num intervalo de 12 ou mais semanas. Durante o segundo ano de tratamento dos doentes, ambos os grupos de ajuste de 2 semanas ou 4 semanas receberam uma média de 3,6 e 3,7 injeções, respetivamente. Durante o período de tratamento de 2 anos, os doentes receberam uma média de 10,4 injeções.

Os perfis de segurança ocular e sistémica foram semelhantes à segurança observada nos estudos de referência VIEW1 e VIEW2.

O estudo ARIES foi um estudo multicêntrico de 104 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo em 269 doentes não submetidos a tratamento para a DMI húmida, concebido para avaliar a não inferioridade em termos de eficácia bem como a segurança do regime posológico "tratar e estender" (*"treat- and-extend")* iniciado após 3 doses mensais consecutivas seguidas pela extensão do intervalo de tratamento para 2 meses vs. um regime posológico "tratar e estender" (*"treat- and-extend")* iniciado após o primeiro ano de tratamento.

O estudo ARIES também explorou, tendo por base a decisão de investigador, a percentagem de doentes que receberam tratamento mais frequente do que a cada 8 semanas. Dos 269 doentes, 62 doentes receberam uma posologia mais frequente, pelo menos uma vez durante o decorrer do estudo. Estes doentes permaneceram no estudo e receberam o tratamento de acordo com a melhor avaliação clínica do investigador, mas não mais frequente do que a cada 4 semanas, podendo os seus intervalos de tratamento serem estendidos novamente mais tarde. Após a decisão de tratar com maior frequência, o intervalo médio de tratamento foi de 6,1 semanas. O BCVA na semana 104 foi inferior em doentes que receberam tratamento mais intensivo, pelo menos uma vez durante o decorrer do estudo, comparativamente com os doentes que não receberam e a alteração média da BCVA desde o início até ao final do estudo foi de +2,3 ± 15,6 letras. De entre os doentes tratados com maior frequência, 85,5% mantiveram a visão, ou seja, perderam menos de 15 letras e 19,4% ganharam 15 letras ou mais. O perfil de segurança dos doentes tratados com maior frequência do que a cada 8 semanas foi comparável aos dados de segurança do VIEW 1 e VIEW 2.

Edema macular secundário a OVCR

A segurança e eficácia de aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com simulação da administração do fármaco em doentes com edema macular secundário a OVCR (COPERNICUS e GALILEO) com um total de 358 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 22 e 89 anos com uma média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos doentes aleatorizados para tratamento com aflibercept tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 18% (38/217) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 3:2 para 2 mg de aflibercept administrados em intervalos de 4 semanas (2Q4) ou para o grupo de controlo sujeitos a simulação da administração do fármaco em intervalos de 4 semanas até um total de 6 injeções.
Após 6 injeções mensais consecutivas, os doentes eram tratados apenas se satisfizessem os critérios de repetição do tratamento pré-especificado, com exceção dos doentes do grupo de controlo do estudo

GALILEO que continuaram a receber simulação da administração do fármaco (controlo para controlo) até à semana 52. A partir desta fase, todos os doentes eram tratados se os critérios pré-especificados fossem cumpridos.
Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação com o valor inicial. A alteração da acuidade visual na semana 24 comparada com o valor inicial foi uma variável secundária da eficácia.

A diferença entre grupos de tratamento foi estatisticamente significativa, favorecendo o aflibercept em ambos os estudos. A melhoria máxima da acuidade visual foi atingida no mês 3 com subsequente estabilização da acuidade visual e da CTR até ao mês 6. A diferença estatisticamente significativa manteve-se até à semana 52.

Os resultados detalhados da análise dos dois estudos são apresentados na Tabela 3 e Figura 2 seguintes.

Tabela 3: Resultados da eficácia na semana 24, semana 52 e semana 76/100 (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF][C)] nos estudos COPERNICUS e GALILEO

Resultados de eficácia	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 semanas		**52 semanas**		**100 semanas**		**24 semanas**		**52 semanas**		**76 semanas**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Controlo (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Controlo[E)] (N = 73)**	**Aflibercept[F)] 2 mg (N = 114)**	**Controlo[E,F)] (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Controlo (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Controlo (N = 68)**	**Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Controlo[G)] (N = 68)**
Proporção de doentes com ganho ≥ 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,E)] (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[C)] 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	

A) A diferença corresponde a 2 mg de aflibercept Q4 semanas menos controlo

B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado à região (América vs. resto do mundo para COPERNICUS e Europa vs. Ásia/Pacífico para GALILEO) e a categoria BCVA inicial (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética)
LOCF: Última Observação Transportada
DP: Desvio padrão
LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

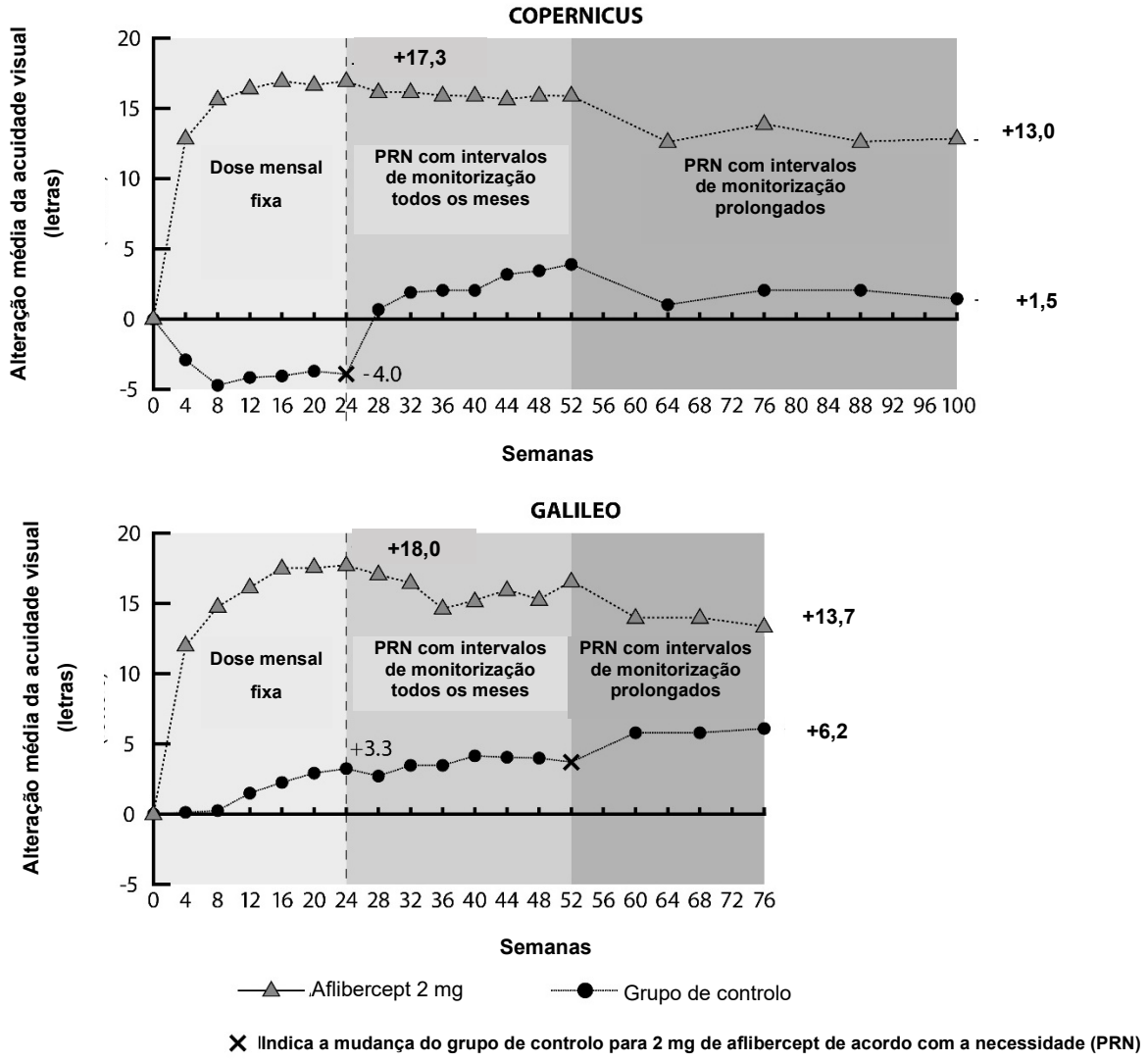
D) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) com base num modelo por ANCOVA, tendo como fatores: o grupo de tratamento, a região (América vs. resto do mundo para COPERNICUS e Europa vs. Ásia/Pacífico para GALILEO) e a categoria BCVA inicial (> 20/200 e ≤ 20/200)

E) No estudo COPERNICUS, aos doentes do grupo de controlo podia ser administrado aflibercept de acordo com a necessidade com uma frequência de 4 em 4 semanas durante a semana 24 até à semana 52; os doentes tinham visitas de 4 em 4 semanas.

F) No estudo COPERNICUS, aos doentes do grupo de controlo e do grupo de 2 mg de aflibercept foi administrado 2 mg de aflibercept de acordo com a necessidade com uma frequência de 4 em 4 semanas com início na semana 52 até à semana 96; os doentes tinham visitas trimestrais obrigatórias, mas podem ter sido observados com uma frequência de 4 semanas se necessário.

G) No estudo GALILEO, aos doentes do grupo de controlo e do grupo de 2 mg de aflibercept foi administrado 2 mg de aflibercept de acordo com a necessidade com uma frequência de 8 em 8 semanas com início na semana 52 até à semana 68; os doentes tinham visitas obrigatórias de 8 em 8 semanas.

Figura 2: Alteração média desde o Início até à Semana 76/100 na Acuidade Visual por Grupo de Tratamento nos Estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto De Todas As Análises)



No GALILEO, 86,4% (n = 89) no grupo de aflibercept e 79,4% (n = 54) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVCR, no início. Na semana 24 foi de 91,8% (n = 89) no grupo de aflibercept e 85,5% (n = 47) no grupo de simulação da administração do fármaco. Estas proporções foram mantidas na semana 76 com 84,3% (n = 75) no grupo de aflibercept e 84,0% (n = 42) no grupo de simulação da administração do fármaco.

No COPERNICUS, 67,5% (n = 77) no grupo de aflibercept e 68,5% (n = 50) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVRC, no início. Na semana 24 foi de 87,4% (n = 90) no grupo de aflibercept e 58,6% (n = 34) no grupo de simulação da administração do fármaco. Estas proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n = 76) no grupo de aflibercept e 78% (n = 39) no grupo de simulação de administração do fármaco. Os doentes no grupo de simulação da administração do fármaco foram elegíveis para serem administrados com aflibercept a partir da semana 24.

Nos subgrupos de doentes sujeitos e não sujeitos a perfusão, o efeito benéfico do tratamento com aflibercept na função visual foi semelhante nos valores iniciais. Os efeitos do tratamento noutros subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, acuidade visual inicial, duração da OVCR) em cada

estudo foi em geral consistente com os resultados nas populações em geral.

Na análise de dados combinados de GALILEO e COPERNICUS, o aflibercept demonstrou alterações clinicamente significativas do objetivo de eficácia secundário pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais. A magnitude destas alterações foi semelhante à que foi observada em estudos publicados, correspondendo a um ganho de 15 letras pela Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

Edema macular secundário a ORVR

A segurança e eficácia de aflibercept foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla simulação, controlado com comparador ativo em doentes com edema macular secundário a ORVR (VIBRANT) que incluiu Oclusão da Veia Hemi-Retiniana. Um total de 181 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (91 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 42 a 94 anos com uma média de 65 anos. No estudo da ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos doentes que foram aleatorizados para o tratamento com aflibercept tinham idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 23% (21/91) tinham idade igual ou superior a 75 anos. No estudo, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1 para 2 mg de aflibercept administrados de 8 em 8 semanas após 6 injeções mensais iniciais ou fotocoagulação laser administrada no início (grupo de controlo a laser). A partir da semana 12, pode administrar-se aos doentes do grupo de controlo a laser, fotocoagulação laser adicional (denominado tratamento a "laser de reforço") com um intervalo mínimo de 12 semanas. Com base em critérios pré-especificados, a partir da semana 24, pode administrar-se aos doentes no grupo de laser, um tratamento de reforço com 2 mg de aflibercept, administrado de 4 em 4 semanas durante 3 meses, seguido de 8 em 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o objetivo de eficácia primário foi a proporção dos doentes que ganharam pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24 comparativamente aos valores iniciais e o grupo de aflibercept foi superior ao controlo a laser.

No estudo VIBRANT, a alteração na acuidade visual na semana 24 comparativamente aos valores iniciais foi um objetivo de eficácia secundário e foi estatisticamente significativa a favor do aflibercept. A evolução da melhoria visual foi rápida e a máxima melhoria foi atingida em 3 meses com manutenção do efeito até ao mês 12.

No grupo laser, a partir da semana 24 (controlo ativo/grupo 2 mg de aflibercept), foi administrado tratamento de reforço com aflibercept, a 67 doentes, que resultou numa melhoria da acuidade visual em cerca de 5 letras da semana 24 à 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são apresentados na Tabela 4 e Figura 3 seguintes.

Tabela 4: Resultados da eficácia na semana 24 e 52 (Conjunto de Todas as Análises com LOCF) no estudo VIBRANT

Resultados de eficácia	**VIBRANT**			
	24 Semanas		**52 Semanas**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Controlo ativo (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)[D)]**	**Controlo ativo (laser)/Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada[A,B] (%) (IC 95%) valor-p	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS em relação ao valor inicial (DP)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferença na média pelos mínimos quadrados [A,C] (IC 95%) valor-p	10,5 (7,1;14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035[F)]	

A) A diferença corresponde a 2 mg de aflibercept Q4 semanas menos Controlo Laser

B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) 95% são calculados utilizando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado em função da região (América do Norte vs. Japão) e a categoria BCVA inicial (> 20/200 e ≤ 20/200)

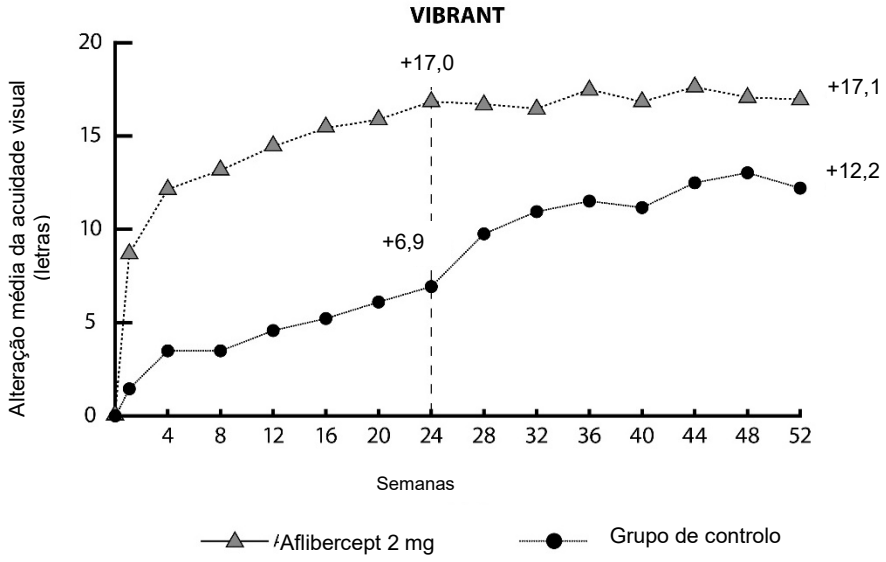
C) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento, a categoria BCVA inicial (> 20/200 e ≤ 20/200) e a região (América do Norte vs. Japão) como efeitos fixos e BCVA inicial como covariável

D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento, no grupo de tratamento do aflibercept, foi prolongado para todos os indivíduos de 4 semanas para 8 semanas, até à semana 48

E) A partir da semana 24 os indivíduos do Grupo Laser podiam receber o tratamento de recurso com aflibercept se tivessem pelo menos um critério pré-especificado de elegibilidade. No total, 67 indivíduos neste grupo receberam o tratamento de recurso com aflibercept. Foi definido o regime fixo de tratamento de recurso de aflibercept de três administrações de 2 mg de aflibercept de 4 em 4 semanas seguido de injeções de 8 em 8 semanas

F) Valor-p nominal

Figura 3: Alteração Média da BCVA Medida pela Pontuação de Letras na Tabela ETDRS desde o Início até à Semana 52 no estudo VIBRANT



No início, a proporção de doentes sujeitos a perfusão no grupo de aflibercept e no grupo laser foi de 60% e 68%, respetivamente. Na semana 24, estas proporções foram de 80% e 67%, respetivamente. No grupo de aflibercept, a proporção dos doentes sujeitos a perfusão manteve-se até à semana 52. No grupo laser, quando os doentes foram elegíveis para o tratamento de recurso com aflibercept, a partir da semana 24, a proporção de doentes sujeitos a perfusão aumentou para 78% na semana 52.

Edema macular diabético

A segurança e eficácia de aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo em doentes com EMD (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). Um total de 862 doentes, 576 com aflibercept, foram tratados e avaliados quanto à eficácia. As idades dos doentes variaram entre 23 e 87 anos com uma média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos doentes aleatorizados para tratamento com aflibercept tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 9% (52/576) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. A maioria dos doentes em ambos os estudos tinha diabetes Tipo II.

Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1:1 para 1 de 3 regimes posológicos:
1) aflibercept administrado na dose de 2 mg de 8 em 8 semanas após 5 injeções mensais iniciais (aflibercept 2Q8),
2) aflibercept administrado na dose de 2 mg de 4 em 4 semanas (aflibercept 2Q4), e
3) fotocoagulação macular com laser (controlo com comparador ativo).

A partir da semana 24, os doentes que satisfizessem um limiar pré-especificado de perda de visão eram elegíveis para receber tratamento adicional: os doentes nos grupos de aflibercept podiam receber laser e os doentes no grupo de controlo podiam receber aflibercept.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na alteração média da BCVA na semana 52 e ambos os grupos de aflibercept 2Q8 e aflibercept 2Q4 demonstraram significado estatístico e foram superiores ao grupo de controlo. Este benefício manteve-se até à semana 100.

Os resultados detalhados da análise dos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME} são apresentados na Tabela 5 e Figura 4 seguintes.

Tabela 5: Resultados da eficácia na semana 52 e na semana 100 (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]) nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

Resultados de eficácia	**VIVID^{DME}**						**VISTA^{DME}**					
	52 Semanas			**100 Semanas**			**52 Semanas**			**100 Semanas**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Controlo ativo (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Controlo ativo (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Controlo ativo (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Controlo ativo (laser) (N = 154)**
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS [E] em relação ao valor inicial	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média pelos mínimos quadrados [B,C,E] (IC 97,5%)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	

Resultados de eficácia	VIVID^{DME}						VISTA^{DME}					
	52 Semanas			100 Semanas			52 Semanas			100 Semanas		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Controlo ativo (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Controlo ativo (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Controlo ativo (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Controlo ativo (laser) (N = 154)**
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença Ajustada [D,C,E] (IC 97,5%)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5%)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

[A] Após início do tratamento com 5 injeções mensais

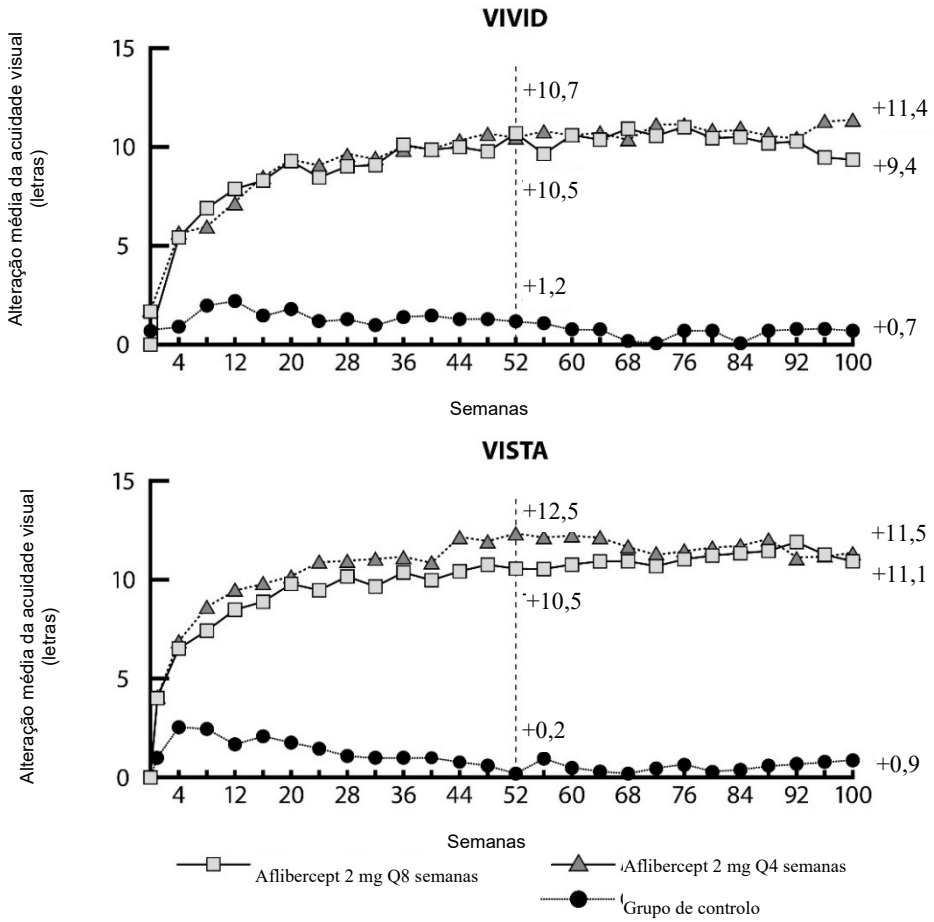
[B] A diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) com base num modelo por ANCOVA, com base na medição inicial da BCVA como covariável e um fator para grupo de tratamento. Além disso, foi incluída a região (Europa/Austrália *vs.* Japão) como fator para VIVID^{DME} e antecedentes de EM e/ou AVC como fator para VISTA^{DME}

[C] A diferença é o grupo de aflibercept menos o grupo de controlo ativo (laser)

[D] A diferença com o intervalo de confiança (IC) e o teste estatístico é calculada utilizando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado em função da região (Europa/Austrália *vs.* Japão) for VIVID^{DME} e história clínica de EM ou AVC para VISTA^{DME}

[E] BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do tratamento precoce na Retinopatia Diabética)
LOCF: Última observação transportada
LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA
IC: Intervalo de confiança

Figura 4: Alteração Média da BCVA Medida pela Pontuação de Letras na Tabela ETDRS desde o Início até à Semana 100 nos Estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}



Os efeitos do tratamento em subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, HbA1c inicial, acuidade visual inicial, terapêutica anti-VEGF anterior) em cada estudo e na análise combinada foram geralmente consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, 36 (9%) e 197 (43%) doentes receberam terapêutica anti-VEGF anterior, respetivamente, com um período sem tratamento de 3 meses ou mais longo. Os efeitos do tratamento no subgrupo de doentes que tinham sido anteriormente tratados com um inibidor do VEGF foram semelhantes aos observados em doentes sem exposição anterior a um inibidor do VEGF.

Os doentes com doença bilateral foram elegíveis para receberem tratamento anti-VEGF no outro olho se fosse determinado ser necessário pelo médico. No estudo VISTA^{DME}, 217 (70,7%) dos doentes de aflibercept receberam bilateralmente injeções de aflibercept até à semana 100; no estudo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) dos doentes de aflibercept receberam um tratamento anti-VEGF diferente no outro olho.

Um ensaio comparativo independente (Protocolo T DRCR.net - *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) utilizou um regime posológico flexível baseado no rigor da OCT e nos critérios de repetição de tratamento da visão. No grupo de tratamento de aflibercept (n = 224) na semana 52, este regime de tratamento resultou na administração de uma média de 9,2 injeções aos doentes, o que é semelhante ao número de doses administradas no grupo de aflibercept 2Q8 no VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, enquanto que a eficácia geral no grupo de tratamento de aflibercept no Protocolo T foi comparável ao grupo de aflibercept 2Q8 no VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3 letras, com 42% dos doentes a ganhar pelo menos 15 letras na visão em relação

ao valor inicial. Os resultados de segurança demonstraram que as incidências globais dos acontecimentos adversos oculares e não oculares (incluindo ATEs) foram comparáveis em todos os grupos de tratamento em cada um dos estudos e entre os estudos.

VIOLET, um estudo multicêntrico de 100 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo em doentes com EMD comparou três diferentes regimes posológicos de 2 mg de aflibercept para o tratamento da EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, em que o tratamento foi iniciado com 5 doses consecutivas mensais seguida por uma dose a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade de 2 mg de aflibercept doseado de acordo com o regime "tratar e estender" (*"treat-and-extend")* (2T&E em que os intervalos de injeções foram mantidos com um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados anatómicos e clínicos) e 2 mg de aflibercept doseado como necessário (2PRN em que os doentes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário tendo por base os resultados anatómicos e clínicos), comparativamente ao 2 mg de aflibercept doseado a cada 8 semanas (2Q8) para o segundo e terceiro ano de tratamento.

O objetivo primário de eficácia (alteração da BCVA desde o início até à semana 52) foi de 0,5 ± 6,7 letras no grupo 2T&E e 1,7 ± 6,8 letras no grupo 2PRN comparativamente a 0,4 ± 6,7 letras no grupo 2Q8, alcançando a não inferioridade estatística ($p < 0,0001$ para ambas as comparações; margem de NI de 4 letras). As alterações da BCVA desde o início à semana 100 foram consistentes com os resultados da semana 52: - 0,1 ± 9,1 letras no grupo 2T&E e 1,8 ± 9,0 letras no grupo 2PRN comparativamente a 0,1 ± 7,2 letras no grupo 2Q8.
O número médio de injeções durante as 100 semanas foi de 12,3, 10,0 e 11,5 para o 2Q8fix, 2T&E e 2PRN, respetivamente.

Os perfis de segurança ocular e sistémico em todos os 3 grupos de tratamento foram similares aos observados nos estudos de referência VIVID e VISTA.

No grupo 2T&E, os incrementos e decrementos para os intervalos de injeção foram ao critério do investigador; foram recomendados no estudo incrementos de 2 semanas.

Neovascularização coroideia miópica

A segurança e eficácia de aflibercept foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, com controlo com simulação da administração do fármaco, em doentes asiáticos sem exposição anterior em doentes com NVC miópica. Um total de 121 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (90 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 27 e 83 anos com uma média de 58 anos. No estudo NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos doentes aleatorizados para o tratamento com aflibercept tinham idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 10% (9/91) tinham idade igual ou superior a 75 anos.

Os doentes foram atribuídos aleatoriamente numa razão de 3:1 a receberem 2 mg de aflibercept por via intravítrea ou injeções de simulação da administração do fármaco administrados uma vez no início com injeções adicionais administradas todos os meses no caso de persistência ou recorrência da doença até à semana 24, altura em que foi avaliado o objetivo primário. Na semana 24, os doentes que tinham sido inicialmente aleatorizados para simulação da administração do fármaco foram elegíveis a receberem a primeira dose de aflibercept. Em seguida, os doentes dos dois grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais no caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de aflibercept no que respeita ao objetivo de eficácia primário (alteração na BCVA) e ao objetivo de eficácia secundário (proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA) na semana 24 em comparação com o valor inicial. As diferenças entre os dois objetivos mantiveram-se até à semana 48.

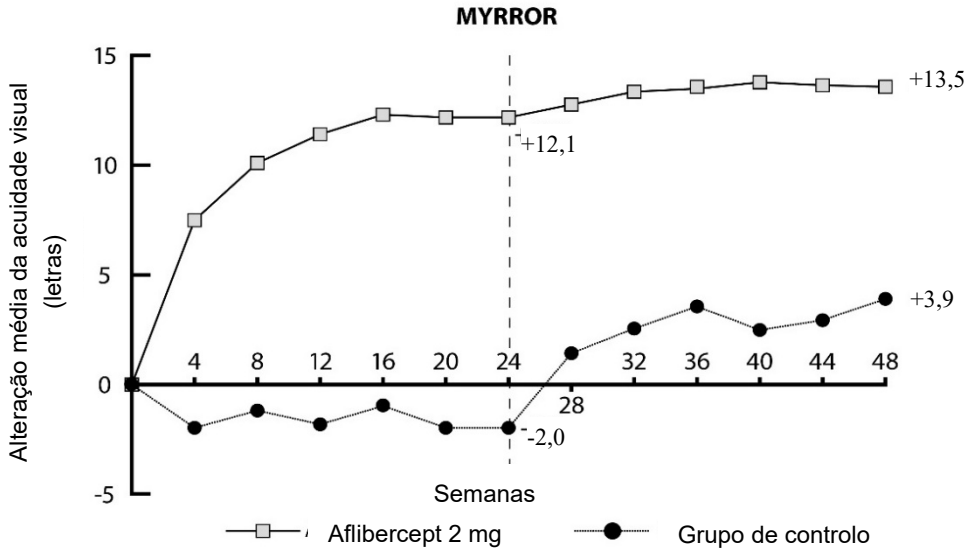
Os resultados detalhados da análise do estudo MIRROR são apresentados abaixo na Tabela 6 e Figura 5.

Tabela 6: Resultados da eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF][A])

Resultados de eficácia	**MYRROR**			
	24 semanas		**48 semanas**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Controlo com simulação (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Controlo com simulação/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Alteração média da BCVA [B)] medida pela tabela da pontuação de letras ETDRS em relação ao valor inicial (DP) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferença na média pelos mínimos quadrados [C,D,E)] (IC 95%)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferença ponderada [D,F)] (IC 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Última observação transportada
B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do tratamento precoce na Retinopatia Diabética)
DP: Desvio padrão
C) LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA
D) IC: Intervalo de confiança
E) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e IC 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento e o país (designação dos países) como efeitos fixos e a BCVA inicial como covariante.
F) A diferença e o IC 95% são calculados utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado ao país (designação dos países)

Figura 5: Alteração média desde o Início até à Semana 48 na Acuidade Visual por Grupo de Tratamento no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises, LOCF)



<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com aflibercept em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da DMI

húmida, da OVCR, ORVR, do EMD e da NVC miópica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O aflibercept é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

Absorção / Distribuição
O aflibercept é absorvido lentamente do olho para a circulação sistémica após administração intravítrea e é observado predominantemente na circulação sistémica sob a forma de um complexo estável, inativo com o VEGF; contudo, apenas o "aflibercept livre" tem capacidade para se ligar ao VEGF endógeno.

Num subestudo farmacocinético em 6 doentes com DMI húmida neovascular com amostragens frequentes, as concentrações plasmáticas máximas de aflibercept livre (C_{max} sistémica) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 microgramas/ml (variando entre 0 a 0,054) no período de 1 a 3 dias após uma injeção intravítrea de 2 mg, e foram indetetáveis duas semanas após a administração em quase todos os doentes. O aflibercept não se acumula no plasma quando administrado por via intravítrea a cada 4 semanas.

A concentração plasmática máxima média de aflibercept livre é aproximadamente 50 a 500 vezes menor do que a concentração de aflibercept necessária para inibir a atividade biológica do VEGF sistémico em 50% em modelos animais, nos quais se observaram alterações da pressão arterial depois dos níveis circulantes de aflibercept livre terem atingido aproximadamente 10 microgramas/ml, voltando aos valores iniciais quando os níveis diminuíram para menos de aproximadamente 1 micrograma/ml. Num estudo com voluntários saudáveis, estimou-se que após a administração intravítrea de 2 mg a doentes, a concentração plasmática máxima média de aflibercept livre é mais do que 100 vezes menor do que a concentração de aflibercept necessária para diminuir para metade o nível máximo de VEGF sistémico ligado (2,91 microgramas/ml). Deste modo, os efeitos farmacodinâmicos sistémicos, como, por exemplo, alteração da pressão arterial, são improváveis.

Nos subestudos farmacocinéticos em doentes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, as C_{max} médias de aflibercept livre no plasma foram similares com valores no intervalo de 0,03 a 0,05 microgramas/ml e com valores individuais que não excedem 0,14 microgramas/ml. A partir daqui, geralmente num período de uma semana, as concentrações plasmáticas de aflibercept livre diminuíram para valores inferiores ou próximos do limite inferior de quantificação; em todos os doentes, após 4 semanas, foram atingidas concentrações indetetáveis antes da próxima administração.

Eliminação
Como aflibercept é uma terapêutica à base de proteínas, não foram realizados estudos do metabolismo.

O aflibercept livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte, estável. Tal como com outras proteínas grandes, é de prever que as formas livre e ligada de aflibercept sejam eliminadas por catabolismo proteolítico.

Compromisso renal
Não foram realizados estudos especiais com aflibercept em doentes com compromisso renal.

A análise farmacocinética de doentes no estudo VIEW2, dos quais 40% tinham compromisso renal (24% ligeiro, 15% moderado e 1% grave), não revelou quaisquer diferenças no que respeita às concentrações plasmáticas da substância ativa após administração intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Observaram-se resultados semelhantes em doentes com OVCR no estudo GALILEO, em doentes com EMD no estudo VIVID^{DME} e em doentes com NVC miópica no estudo MYRROR.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos de toxicidade de dose repetida em níveis de exposição sistémica considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, após administração intravítrea na dose clínica prevista, pelo que se consideram pouco relevantes para a utilização clínica.

Observaram-se erosões e ulcerações do epitélio respiratório nos cornetos nasais, em macacos tratados com aflibercept por administração intravítrea, em exposições sistémicas que excedem a exposição humana máxima. A exposição sistémica baseada na C_{max} e na AUC de aflibercept livre foram de cerca de 200 e 700 vezes mais elevadas, respetivamente, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítrea de 2 mg. No Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistémica foi 42 e 56 vezes mais elevada com base na C_{max} e na AUC, respetivamente.

Não se estudaram os efeitos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de aflibercept.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos gestantes demonstrou-se um efeito do aflibercept no desenvolvimento intrauterino tanto com a administração intravenosa (3 a 60 mg/kg) como com a administração subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou 1 mg/kg, respetivamente. Não se identificou um NOAEL no desenvolvimento. Na dose de 0,1 mg/kg, as exposições sistémicas baseadas na C_{max} e na AUC cumulativa de aflibercept livre foram respetivamente de cerca de 17 e 10 vezes mais elevadas, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítrea de 2 mg.

Os efeitos sobre a fertilidade de machos e fêmeas foram avaliados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercept em doses que variaram entre 3 e 30 mg/kg. Observaram-se ausência ou irregularidade das menstruações associadas a alterações dos níveis hormonais reprodutivos em fêmeas e alterações da morfologia e motilidade dos espermatozoides em todos os níveis de dose. Com base na C_{max} e na AUC de aflibercept livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistémicas foram respetivamente de cerca de 4900 e 1500 vezes mais elevadas, do que a exposição observada no ser humano após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20 (E 432)
Cloridrato de histidina mono-hidratado (para ajuste do pH)
Histidina (para ajuste do pH)
Cloreto de sódio
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem a fim de proteger da luz.

O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25 °C até 24 horas. Após abertura do blister, prossiga em condições asséticas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução numa seringa pré-cheia (polímero de olefina cíclica) marcada com uma linha de dosagem, com uma rolha tipo êmbolo (borracha clorobutílica) e um adaptador de fecho Luer com uma tampa de seringa (borracha clorobutílica). Cada seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,09 ml. Embalagem com apresentação de 1 seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa pré-cheia é apenas para administração única apenas num olho. A extração de doses múltiplas da seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e a subsequente infeção. Não abra o blister da seringa pré-cheia estéril fora da sala de administração limpa. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

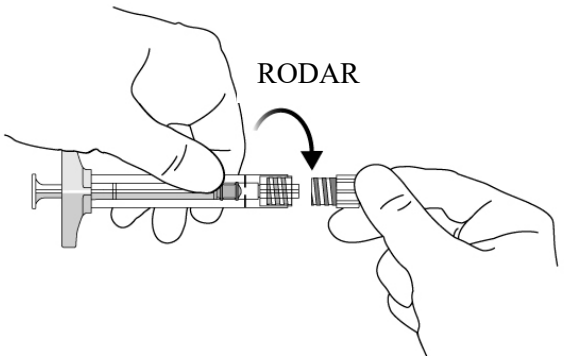
A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml).

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração ou qualquer alteração do aspeto físico. Na eventualidade de algum destes casos se observar, elimine o medicamento.

Para a injeção intravítrea deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada.
Este dispositivo médico não está incluído nesta embalagem.

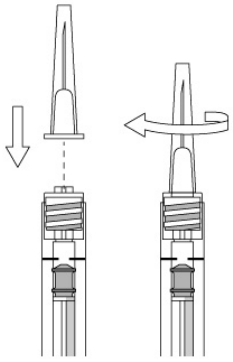
Instruções de utilização da seringa pré-cheia:
Para preparar a seringa pré-cheia para a administração em adultos, siga todos os passos seguintes.

1. Quando estiver pronto para administrar Baiama, abra a embalagem exterior e remova o blister esterilizado. Descole cuidadosamente para abrir o blister garantindo a esterilidade do seu conteúdo. Mantenha a seringa no tabuleiro estéril até estar pronto para a montagem.
2. Utilizando uma técnica assética, remova a seringa do blister esterilizado.
3. Para remover a tampa da seringa, segure na seringa com uma mão enquanto utiliza a outra mão para agarrar na tampa da seringa com o polegar e o indicador. Atenção: deve rodar (não tirar) a tampa da seringa.

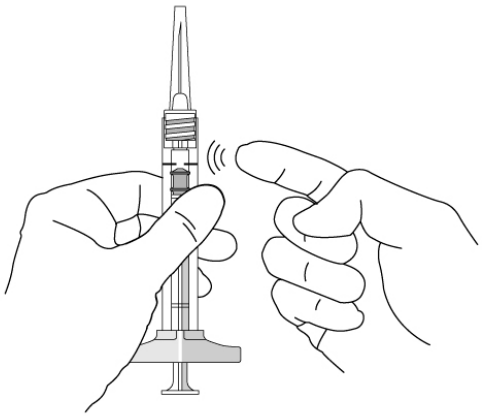


4. Nota: para evitar comprometer a esterilidade do medicamento, a haste do êmbolo não está ligada à rolha de borracha.

5. Utilizando uma técnica assética, rode com firmeza a agulha para injeção introduzindo-a na extremidade da seringa de fecho Luer.

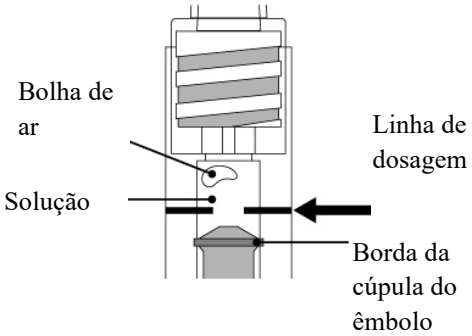


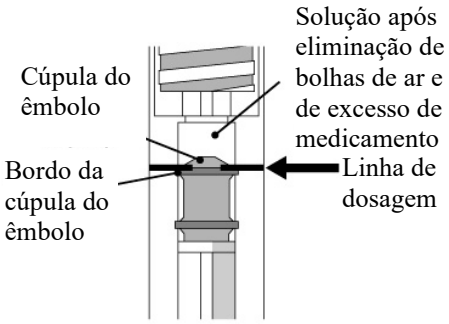
6. Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.



7. O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração. Para eliminar todas as bolhas **e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo para alinhar a borda da cúpula do êmbolo (e não o topo da cúpula) com a linha de dosagem da seringa** (equivalente a 0,05 ml, i.e., 2 mg de aflibercept).

   Nota: este posicionamento exato do êmbolo é muito importante, porque o posicionamento incorreto do êmbolo pode levar a uma administração superior ou inferior à dose indicada.





8. Injete enquanto pressiona cuidadosamente o êmbolo e com uma pressão constante. Não aplique uma pressão adicional quando o êmbolo atingir a parte de baixo da seringa. **Não administre qualquer solução residual observada na seringa**.

9. A seringa pré-cheia é apenas para utilização única. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e infeção subsequente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1887/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de janeiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2026

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/.