

# Belimumabe para LES

GATS-Unimed BH

# Proposta de incorporação

*“Belimumabe é indicado para uma população específica, como terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que apresentam alto grau de atividade inflamatória da doença, e que mesmo estando em uso de tratamento padrão para LES (incluindo corticosteroides, antimaláricos, ou outros imunossupressores), não apresentam resposta clínica”*

# Detalhando a proposta

- ▣ Adultos com LES; segundo os critérios do ACR?
- ▣ alto grau de atividade inflamatória? Escore SLEDAI  $\geq$  10? Soropositividade: anti DNA + e C3 e C4 abaixo do VR
- ▣ Tratamento padrão

além do corticoide e hidroxicloroquina

Depende da manifestação clínica predominante

# Detalhando a proposta

- ▣ Pele: MTX, Azatioprina, Talidomida
- ▣ Articular: AINEs, MTX
- ▣ Hematológicas: Azatioprina, danazol, ciclofosfamida
- ▣ Cardiopulmonares: azatioprina, ciclofosfamida

# PICO

- P: adultos com LES segundo os critérios do ACR, com SLEDAI  $\geq 10$ , anti-DNA positivo e baixo complemento, sem resposta a corticoide, antimaláricos e imunossupressor
- I: belimumabe + tratamento padrão
- C: tratamento padrão, outros imunobiológicos (???)
- O: melhora da atividade da doença, diminuição da reativação, diminuição da dose de corticoide, qualidade de vida, mortalidade

# Estudos de efetividade

- ▣ Dois ECR, fase III, placebo-controlados, financiados pelo fabricante
- ▣ BLISS 52
- ▣ BLISS 76

Furie R et al. Arthritis and Rheumatism 2011; 63 (12);  
Navarra SV et al. Lancet 2011; 377



BLISS-52  
BLISS-76

- Austria
- Belgium
- Czech Republic
- France
- Germany
- Israel
- Italy, Netherlands
- Poland
- Romania
- Romania**
- Russia**
- Slovenia
- Spain, Sweden
- UK

- Australia
- Hong Kong
- India
- Korea
- Philippines
- Taiwan

- Argentina
- Brazil
- Chile
- Colombia
- Peru

# EFETIVIDADE

Metodologia dos estudos foi semelhante

Inclusão: pacientes  $\geq 18$  anos, LES segundo o ACR, escore SELENA-SLEDAI  $\geq 6$ , FAN ou anti-DNA positivos e tratamento para LES com prednisona ( 0-40 mg/dia), AINE, antimaláricos OU imunossupressores por pelo menos 30 dias

PACIENTES COM DOENÇA RENAL GRAVE ATIVA E LES DO SNC FORAM EXCLUÍDOS

DESFECHO PRIMÁRIO: Taxa de resposta SRI (Systemic Lupus Responder índice)



# Efetividade

Desfecho primário SRI: respondedores e não respondedores

- melhora do SELENA-SLEDAI  $\geq 4$ , sem piora na avaliação global pelo clínico (PGA)  $> 0,3$ , 0 envolvimento novo na categoria A em um sistema ou categoria B em dois ou mais sistemas do BILAG.

# Efetividade

## BLISS 52

---

- ▣ N= 865
- ▣ ~67 antimaláricos
- ▣ ~26% azatioprina; ~9% MTX; ~6,3% micofenolato
- ▣ Anti- DNA: 74%
- ▣ C3 baixo: 49,3%; C4 baixo: 59,3%

## BLISS 76

---

- ▣ N=819
- ▣ Maioria envolvimento ME e MC e com proteinúria < 2g/24 h
- ▣ ~64 antimaláricos
- ▣ ~20% aza; ~18,6%; ~16,7% micofenolato
- ▣ Anti- DNA: 64%
- ▣ C3 baixo: 40%; C4 baixo: 53%

# Efetividade

## BLISS 52

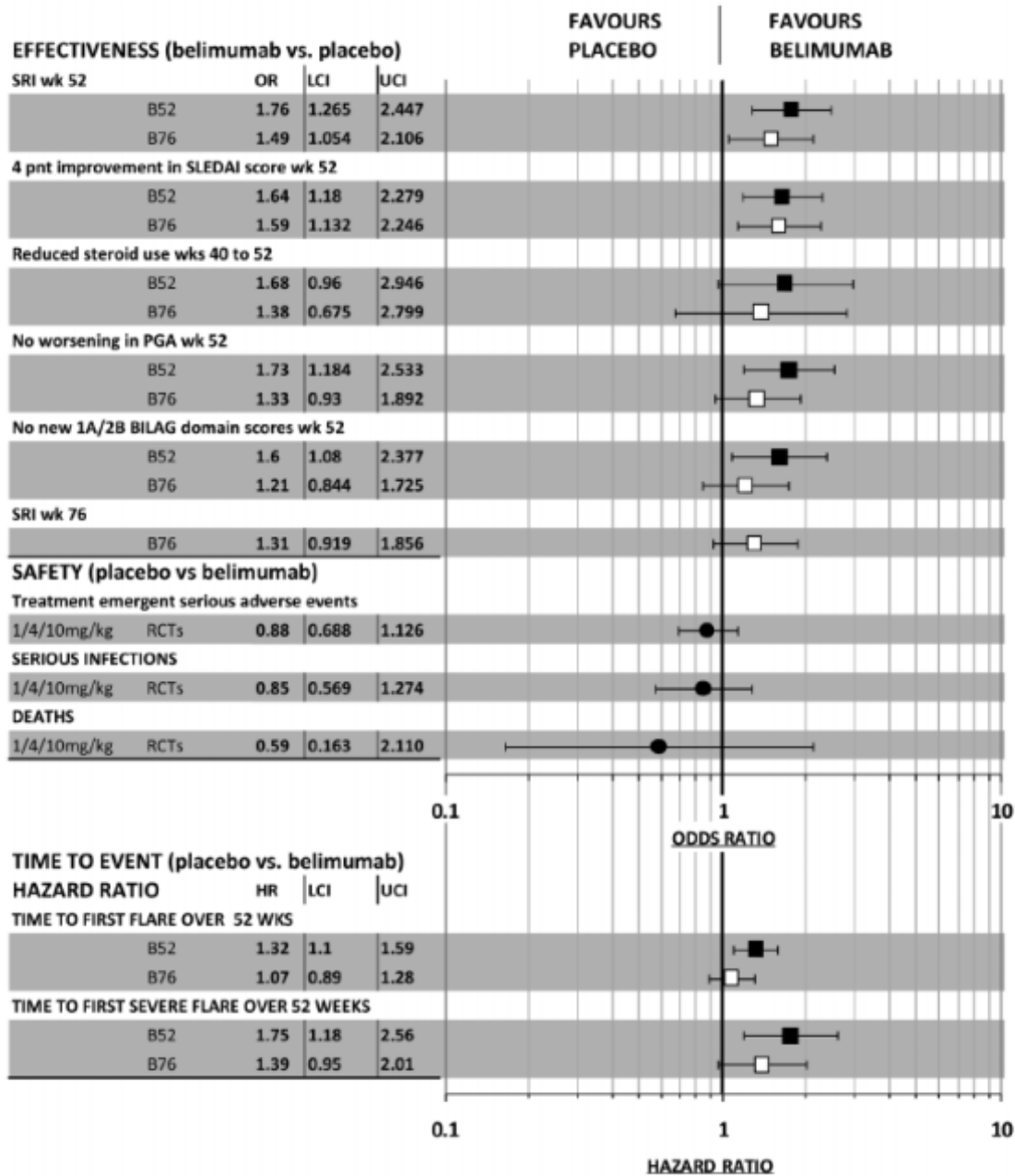
---

- ▣ SRI: 58% vs 44%; OR 1,83 (1,3 a 2,59)
- ▣ Sem piora no BILAG: 81% vs 73%; OR 1,62 ( 1,09 a 2,42)
- ▣ Sem efeito poupador de corticoide
- ▣ Qualidade de vida: sem diferença significativa entre os grupos ( OR 1,35; 0,17 a 2,54)

## BLISS 76

---

- ▣ SRI: 43,2% vs 33,5% na semana 52 e 41,4% vs 33,8% na semana 76
- ▣ Sem piora no BILAG: 69,2% vs 65,5%
- ▣ Sem efeito poupador de corticoide



# Segurança- ensaios

- ▣ Infecção oportunista ( citomegalovirus disseminado);
- ▣ Reação infusional grave
- ▣ Reação anafilática
- ▣ Morte devido infecção
- ▣ Hipogamaglobulinemia

# Pós -comercialização

- ▣ Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- ▣ Infecções
- ▣ ataque isquêmico transitório
- ▣ Câncer
- ▣ Problemas de pele
- ▣ Hipogamaglobulinemia
- ▣ Problemas respiratórios

# Conclusão

- ▣ Estudos não incluíram pacientes com manifestações mais graves
- ▣ Adjuvante a outras drogas: acrescenta efetividade?
- ▣ Perda de resposta em 76 semanas
- ▣ Acrescenta riscos e custo

# lúpus eritematoso sistêmico

aspectos epidemiológicos  
tratamento  
morbimortalidade

Evandro M. Klumb  
SBR-comissão de LES, SRRJ



# lúpus eritematoso sistêmico

## prevalência global

**Em mulheres : 26 a 200 casos / 100.000 habitantes**

**♀ na Europa : 70 / 100.000 hab.**

**♀ na Coreia : 40 / 100.000 hab.**

**♀ afrodescendentes: >>> 1 / 250 (versus caucasianas: 3:1)**

**♀ caucasianas : >>> 1 / 600**

# lúpus eritematoso sistêmico

## prevalência global

Em mulheres : 26 a 200 casos / 100.000 habitantes

♀ na Europa : 70 / 100.000 hab.

♀ na Coreia : 40 / 100.000 hab.

♀ afrodescendentes: >>> 1 / 250 (versus caucasiana: 3:1)

♀ caucasianas : >>> 1 / 600

**Brasil (Copcord): 0,098% :  $\approx$  100 / 100.000 hab.**

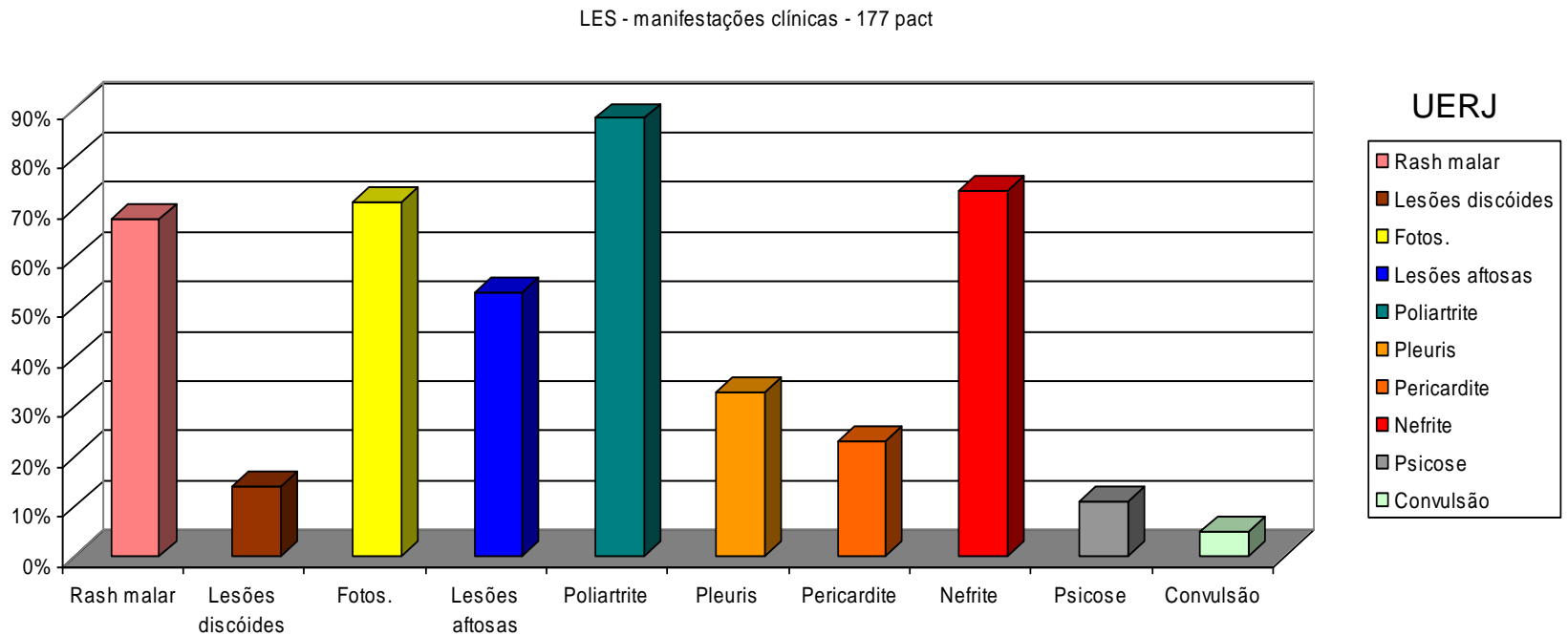
**Brasil – projeção – 200.000.000 hab. >> 200.000 pacientes**

## incidência

**Brasil: 4,8 a 8,7 casos / 100.000 hab.**

# lúpus eritematoso sistêmico

## manifestações clínicas



*Klumb, JCR: Journal of Clinical Rheumatology • Volume 16, Number 4, June 2010*

Em diálise: 64 pacientes (20% a 25%).

# Lúpus eritematoso sistêmico



alopecia



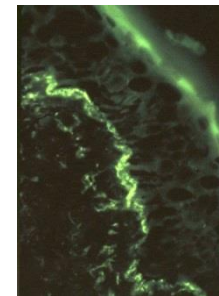
Lesão aguda – exantema malar



vasculite necrosante



vasculite necrosante



depósito IC



Fotossensibilidade



lesões refratárias



NET símile



Enantema no pálato



Pioderma gangrenoso



Alopecia refratária



Lesões crônicas



Lesões sub - agudas



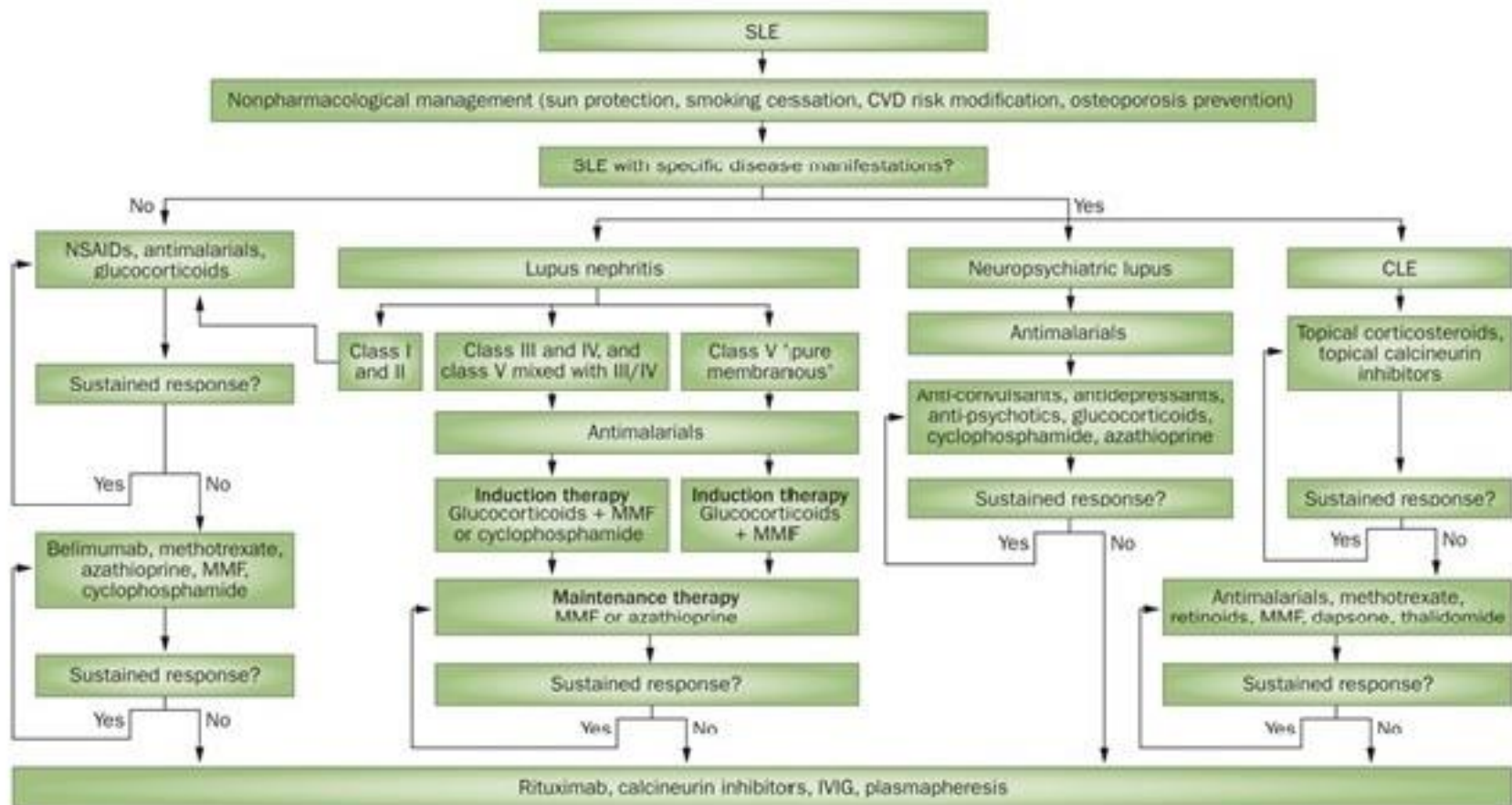
lúpus bolhoso

# lúpus eritematoso sistêmico

## tratamento

- Orientação
- Medidas não farmacológicas
- Controle das manifestações clínicas:
  - Gerais
  - Cutâneas
  - Articulares
  - Serosas
  - Hematológicas
  - Neurológicas
  - Renais
- Imunomodulação
- Imunossupressão

# Figure 1 Algorithm for the treatment of SLE



Xiong, W. & Lahita, R. G. (2013) Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus  
*Nat. Rev. Rheumatol.* doi:10.1038/nrrheum.2013.157

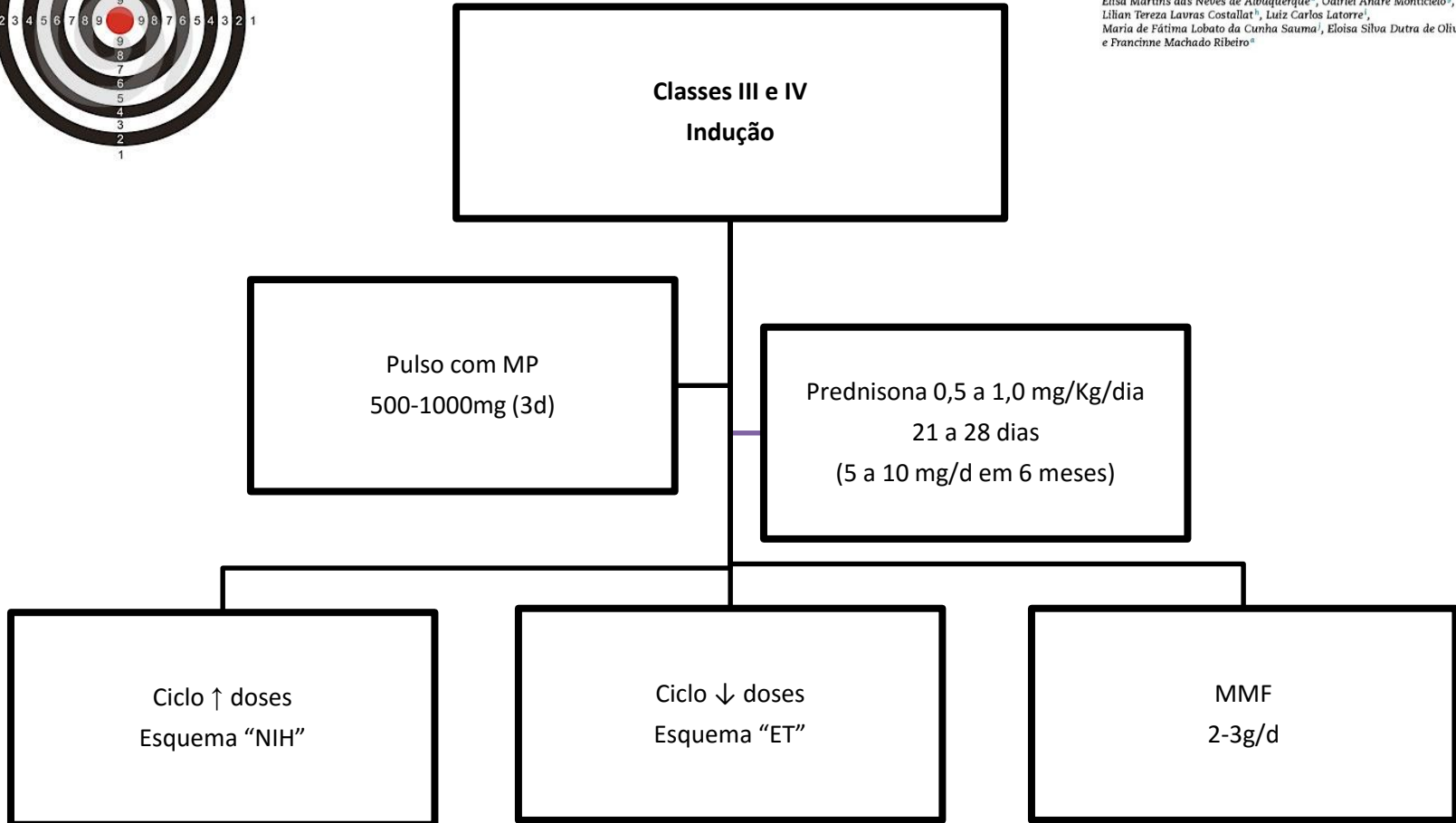
# Lúpus eritematoso sistêmico

Artigo original

Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia  
para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite  
lúpica



Evandro Mendes Klumb<sup>\*,†</sup>, Clovis Artur Almeida Silva<sup>‡</sup>, Cristina Costa Duarte Lanna<sup>§</sup>,  
Emilia Inoue Sato<sup>¶</sup>, Eduardo Ferreira Borba<sup>¶</sup>, João Carlos Tavares Brenol<sup>¶</sup>,  
Elisa Martins das Neves de Albuquerque<sup>¶</sup>, Odilei Andre Monticelo<sup>¶</sup>,  
Lilian Tereza Lavras Costallat<sup>¶</sup>, Luiz Carlos Latorre<sup>¶</sup>,  
Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma<sup>¶</sup>, Eloisa Silva Dutra de Oliveira Borjá<sup>¶</sup>  
e Francine Machado Ribetto<sup>¶</sup>



**Manutenção com MMF ou AZA – 3 anos**

## Sociedade Brasileira de Reumatologia

RC: TFG normal ( $\approx 10\%$  - pact ou LSN) + R P/C  $< 0,5$  + EAS normal

RP: TFG  $\leq 10\%$  normal +  $\downarrow 50\%$  PTNúria e R P/C  $< 3,0$

NR: melhora (ou não) inferior.

CRITÉRIOS DE



RESPOSTA

### EULAR

RC: TFG normal ( $\approx 10\%$ ) + R P/C  $< 0,5$  + EAS normal

RP: TFG  $\leq 10\%$  normal +  $\downarrow 50\%$  PTNúria e R P/C  $< 3,0$

NR: melhora (ou não) inferior.

### ACR

RC: TFG normal ( $\approx 25\%$ ) + R P/C  $< 0,2$  + EAS normal

RP: TFG  $\leq 25\%$  +  $\downarrow 50\%$  PTNúria e R P/C  $> 0,2$  e  $< 2,0$

NR: melhora (ou não) inferior.



# Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis

Yiann E. Chen,\* Stephen M. Korbet,\* Robert S. Katz,\* Melvin M. Schwartz,<sup>†</sup> and Edmund J. Lewis\* for the Collaborative Study Group

Departments of \*Medicine and <sup>†</sup>Pathology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

*Clin J Am Soc Nephrol* 3: 46–53, 2008. doi: 10.2215/CJN.03280807

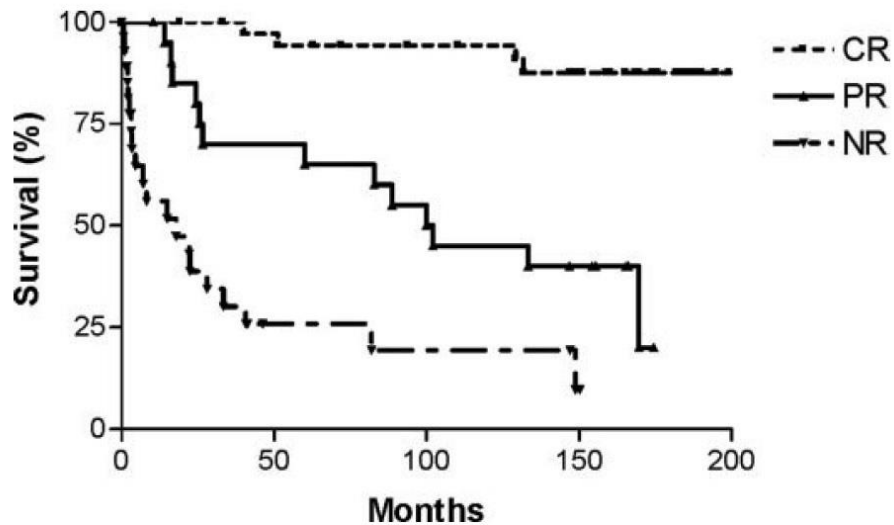


Figure 2. Renal survival (censuring for nonrenal death) in patients with severe lupus nephritis based on remission status. NR, no remission ( $P < 0.0001$ , overall;  $P < 0.0001$ , CR versus NR;  $P < 0.0001$ , CR versus PR;  $P = 0.003$ , PR versus NR).

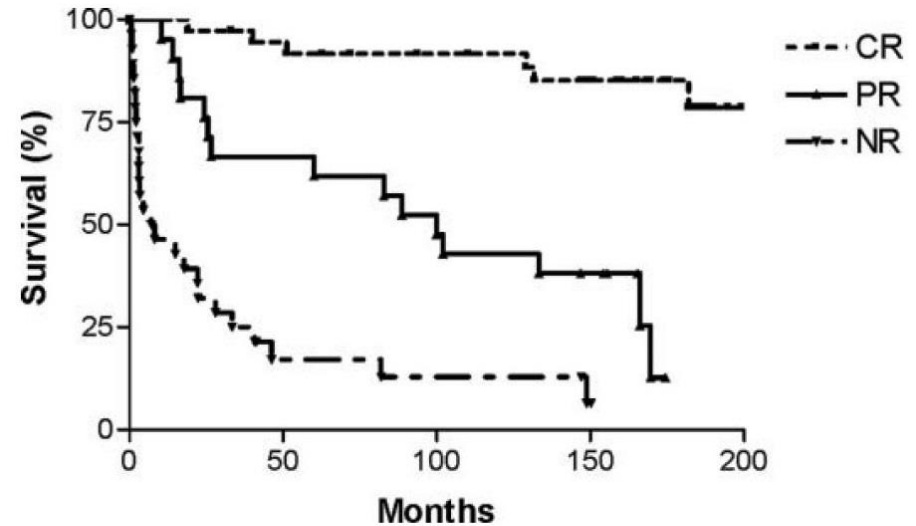


Figure 4. Patient survival without ESRD in patients with severe lupus nephritis based on remission status ( $P < 0.0001$ , overall;  $P < 0.0001$ , CR versus NR;  $P < 0.0001$ , CR versus PR;  $P = 0.0005$ , PR versus NR).



Artigo original

**Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia  
para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite  
lúpica**



## Tratamento da nefrite lúpica proliferativa – classes III e IV

1. Início imediato do tratamento;
2. O alvo em 6 meses é a remissão completa ( no mínimo parcial )
3. Iniciar com pulso de MP – 0,5 a 1,0 gr. durante 3 dias;
4. Sequência com prednisona v.o. 0,5 a 1,0 mg/Kg/dia por 21 a 28 dias;
5. Alvo para a prednisona em 6 meses = 5 a 10 mg/dia;
6. Citostáticos: CFM altas ou baixas doses (*NIH* ou *ELNT*) ou MMF
7. Manutenção com MMF ou AZA – 3 anos

Ann Rheum Dis. 2016 Aug 24. pii: annrheumdis-2016-209489. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209489. [Epub ahead of print]

**Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare.**

Wilhelm TR<sup>1</sup>, Magder LS<sup>2</sup>, Petri M<sup>3</sup>.

# lúpus eritematoso sistêmico infecções durante tratamento com ciclofosfamida



Herpes zoster

UERJ

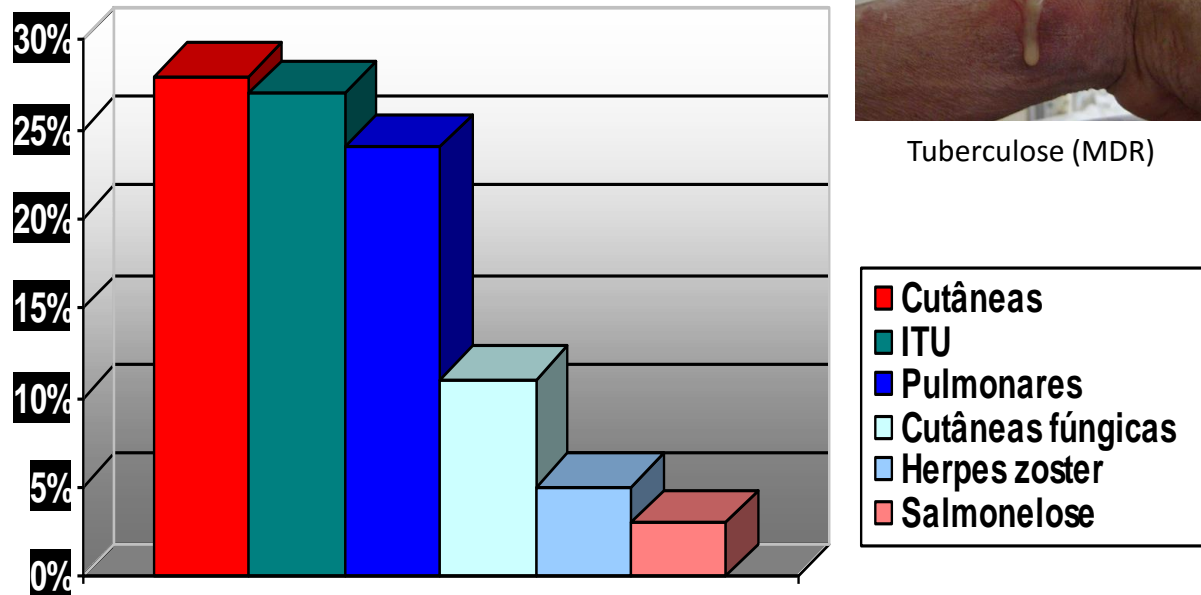
n= 60 pact., retrospectivo, 18 meses  
Pacientes com infecção = 46 (76%)



Pheohifomicose



Tuberculose (MDR)



- Cutâneas
- ITU
- Pulmonares
- Cutâneas fúngicas
- Herpes zoster
- Salmonelose

# Lúpus eritematoso sistêmico

Research article

Open Access

## **Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus**

Guillermo Ruiz-Irastorza, Nerea Olivares, Ioana Ruiz-Arruza, Agustin Martinez-Berriotxo, Maria-Victoria Egurbide and Ciriaco Aguirre

*Arthritis Research & Therapy* 2009, **11**:R109 (doi:10.1186/ar2764)

- **LES n=284 com, estudo caso controle aninhado em uma coorte**
- **SLICC-DI – valor médio baixo.**
- **Infecções graves (internação/sepsis,óbito) = desfecho ppl >> 29%**
- **Agentes: E coli, S aureus, M tuberculosis, S pneumoniae, Salmonella, P aeruginosa, candida, V zoster, Legionella, serratia e Aspergillus**

Cada ↑ de 10 mg pred >> determinou ↑ de 10 vezes no risco de infecção grave

Nenhum paciente SEM ESTEROIDE teve infecção grave

# lúpus eritematoso sistêmico

## Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients

X Bosch<sup>1</sup>, A Guilabert<sup>2</sup>, L Pallarés<sup>3</sup>, R Cervera<sup>1\*</sup>, M Ramos-Casals<sup>1</sup>, A Bové<sup>1</sup>, M Ingelmo<sup>1</sup> and J Font<sup>1\*\*</sup>

Lupus (2006) 15, 584-589  
www.lupus-journal.com

**Table 3** Risk factors of infection in SLE patients. Univariate analysis

Risk factor	Category	Infected	Non-infected	P-value
		n = 39	n = 71	
Age	—	38 ± 16	38 ± 14	NS
Disease duration (m)	—	67 ± 57	60 ± 43	NS
Sex	Male	3	6	NS
	Woman	36	65	
Leucocytes	<4000	26	23	0.001
CH50	<150	9	0	0.03
	150–300	18	15	0.0002
Anti-dsDNA	<20	15	56	NS
	20–40	16	13	0.0008
Nephritis	Yes	20	9	<0.0001
	No	19	62	
PDN dose	<10	6	13	NS
	10–20	12	6	0.03
CP	No	24	70	<0.0001
	<1	1	0	NS
Activity	Yes	22	11	<0.0001
	No	17	60	

## 3 anos, caso-controlê. diag. clínico e/ou microbiológico

**Table 4** Infection risk factors in SLE patients. Multivariate analysis

Risk factor	P-value
CH50 <300	<0.0001
Immunosuppressive treatment <sup>a</sup>	<0.0001

<sup>a</sup>Defined as prednisone >20 mg/day more than one month plus ever use of cyclophosphamide.

**esteróide >>> OR= 10,1**  
**CFM >>>>> OR= 43,7**

# lúpus eritematoso sistêmico outras complicações durante o tratamento



Osteonecrose femoral



artroplastia total quadril por NOA



Osteonecrose tibial

Brasil. MS 2007. Artroplastia quadril e joelho

- 17 mil internações = R\$ 65 milhões.
- Próteses = R\$ 35 milhões

# Mortality Profile Related to Systemic Lupus Erythematosus: A Multiple Cause-of-death Analysis

DEBORAH C.C. SOUZA, AUGUSTO H. SANTO, and EMILIA I. SATO J Rheumatol 2012;39:496-503

*Table 4.* Observed/expected ratios for underlying causes of death in systemic lupus erythematosus, in all ages, by period, state of São Paulo, Brazil. Data are OR (95% CI) and p value. From São Paulo State Data Analysis System Foundation/Information Technology of the Brazilian Unified Health Care System (Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados, <http://www.seade.gov.br>); with permission.

---

Cause of Death	1985–2007
Renal failure	5.59 (4.27–7.20)*
p	0.001
Tuberculosis	4.86 (3.57–6.46)
p	0.001
Septicemia	4.48 (4.46–5.72)
p	0.001
Pneumonia	1.91 (1.64–2.22)
p	0.001

---

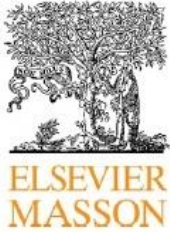
# Mortality Profile Related to Systemic Lupus Erythematosus: A Multiple Cause-of-death Analysis

DEBORAH C.C. SOUZA, AUGUSTO H. SANTO, and EMILIA I. SATO

*Conclusion.* Unlike in developed countries, renal failure and infectious diseases are still the most frequent causes of death. The increase in SLE deaths associated with infection, especially pneumonia and septicemia, is worrisome. The judicious use of immunosuppressive therapy together with vigorous treatment of cardiovascular comorbidities is crucial to the successful management of SLE and to improving survival of patients with SLE. (First Release Jan 15 2012; J Rheumatol 2012;39:496–503; doi:10.3899/jrheum.110241)

J Rheumatol 2012;39;496-503





Disponibile en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Article original

## Coût du lupus systémique en France des patients adultes avec une maladie active et traitée (étude LUCIE)



*Cost of systemic lupus erythematorus for adult patients with active and treated disease in France (LUCIE study)*

Z. Amoura<sup>a,\*</sup>, C. Deligny<sup>b</sup>, J.-L. Pennaforte<sup>c</sup>, M. Hamidou<sup>d</sup>, P. Blanco<sup>e</sup>, E. Hachulla<sup>f</sup>,  
J. Pourrat<sup>g</sup>, V. Queyrel<sup>h</sup>, A. Garofano<sup>i</sup>, F. Maurel<sup>i</sup>, L. Levy-Bachelot<sup>j</sup>, I. Boucot<sup>j</sup>

Estudo multicêntrico, observacional, retrospectivo.

**Objetivo:** determinar o custo direto de um paciente adulto com LES e o de uma reativação.

**Resultados:** LES grave-EU-4.660/ano; LES leve- EU 3.560/ano. Reativação: + EU 1.330/evento

AINS:  
 IS: Immunosuppresseurs  
 CS: Corticostéroïdes  
 AM : Antimalariques  
 BT: Biothérapies  
 AO :Anti-ostéoporotiques

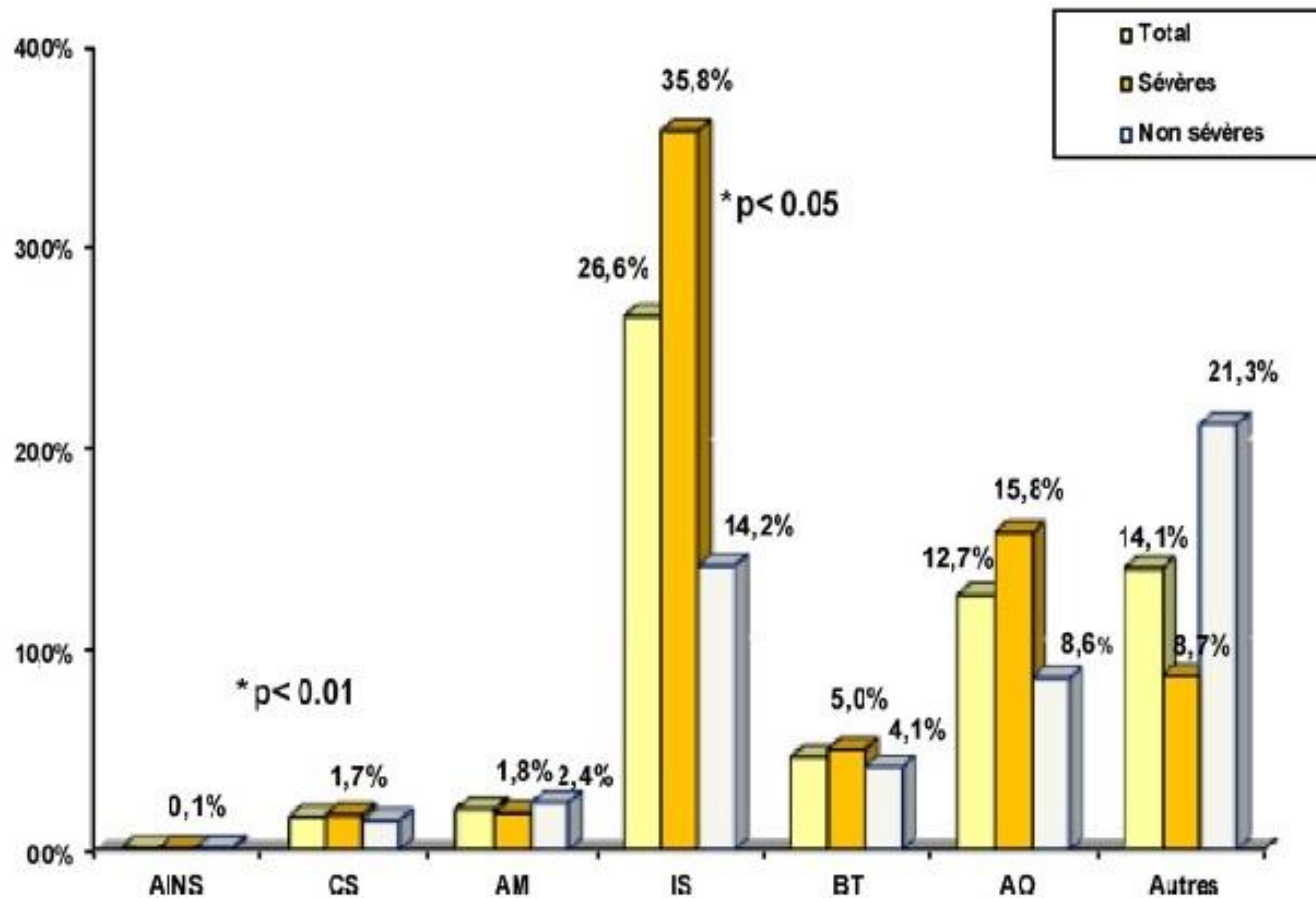


Fig. 2. Distribution du coût des traitements par classe thérapeutique selon la sévérité de la pathologie.

# Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth, Michelle A Petri, for the BLISS-52 Study Group [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online February 7, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61354-2

---

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 63, No. 12, December 2011, pp 3918–3930  
DOI 10.1002/art.30613  
© 2011, American College of Rheumatology

---

## A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus

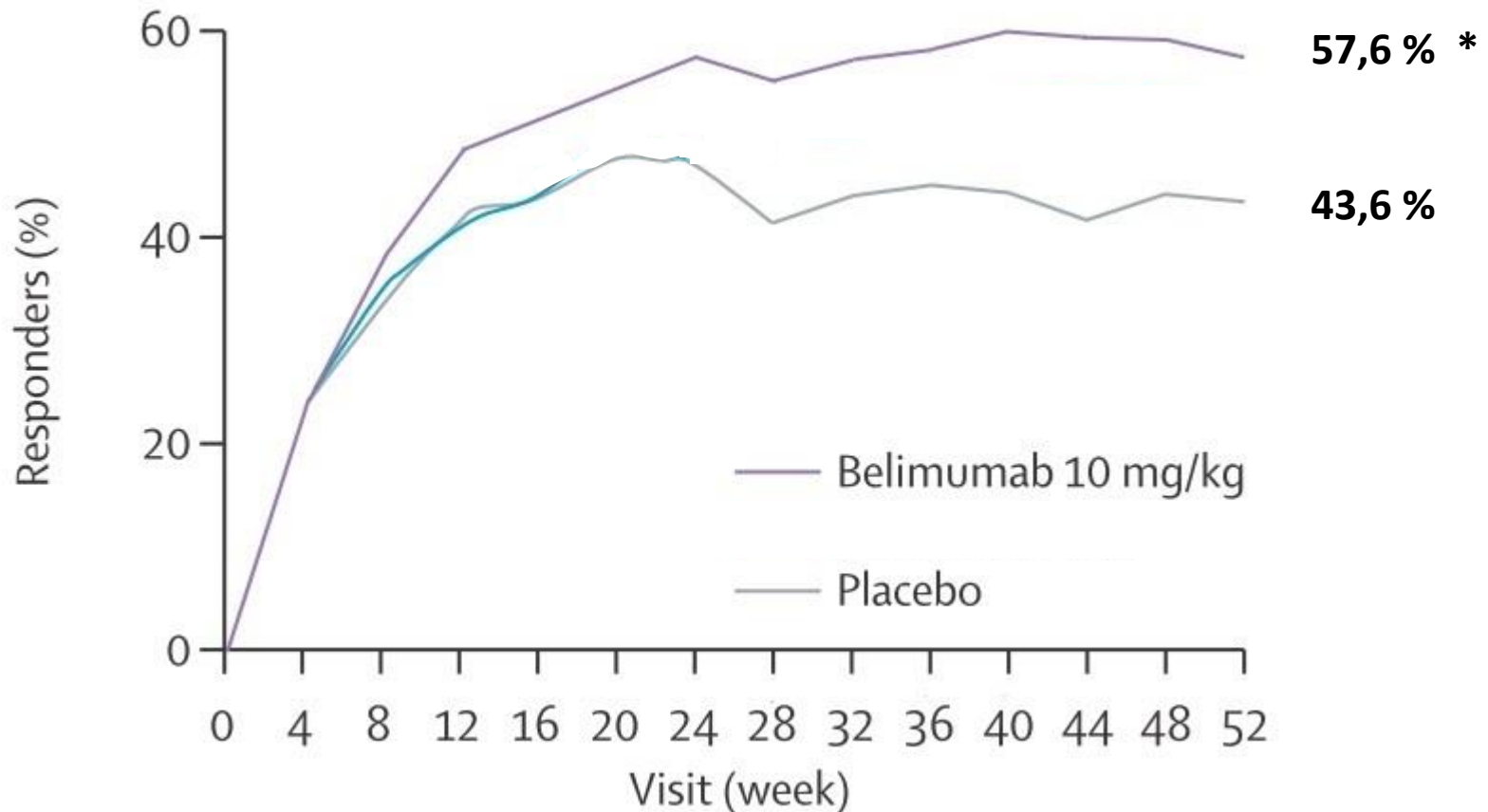
Richard Furie,<sup>1</sup> Michelle Petri,<sup>2</sup> Omid Zamani,<sup>3</sup> Ricard Cervera,<sup>4</sup> Daniel J. Wallace,<sup>5</sup> Dana Tegzová,<sup>6</sup> Jorge Sanchez-Guerrero,<sup>7</sup> Andreas Schwarting,<sup>8</sup> Joan T. Merrill,<sup>9</sup> W. Winn Chatham,<sup>10</sup> William Stohl,<sup>11</sup> Ellen M. Ginzler,<sup>12</sup> Douglas R. Hough,<sup>13</sup> Z. John Zhong,<sup>13</sup> William Freimuth,<sup>13</sup> and Ronald F. van Vollenhoven,<sup>14</sup> for the BLISS-76 Study Group

Pacientes com LES ativo (SLEDAI > 6), não renal ou SNC

Taxa de alcance de resposta (SRI), redução de atividade (SLEDAI), percentual de reativações, avaliação médica global, doses de esteroide, efeitos adversos.

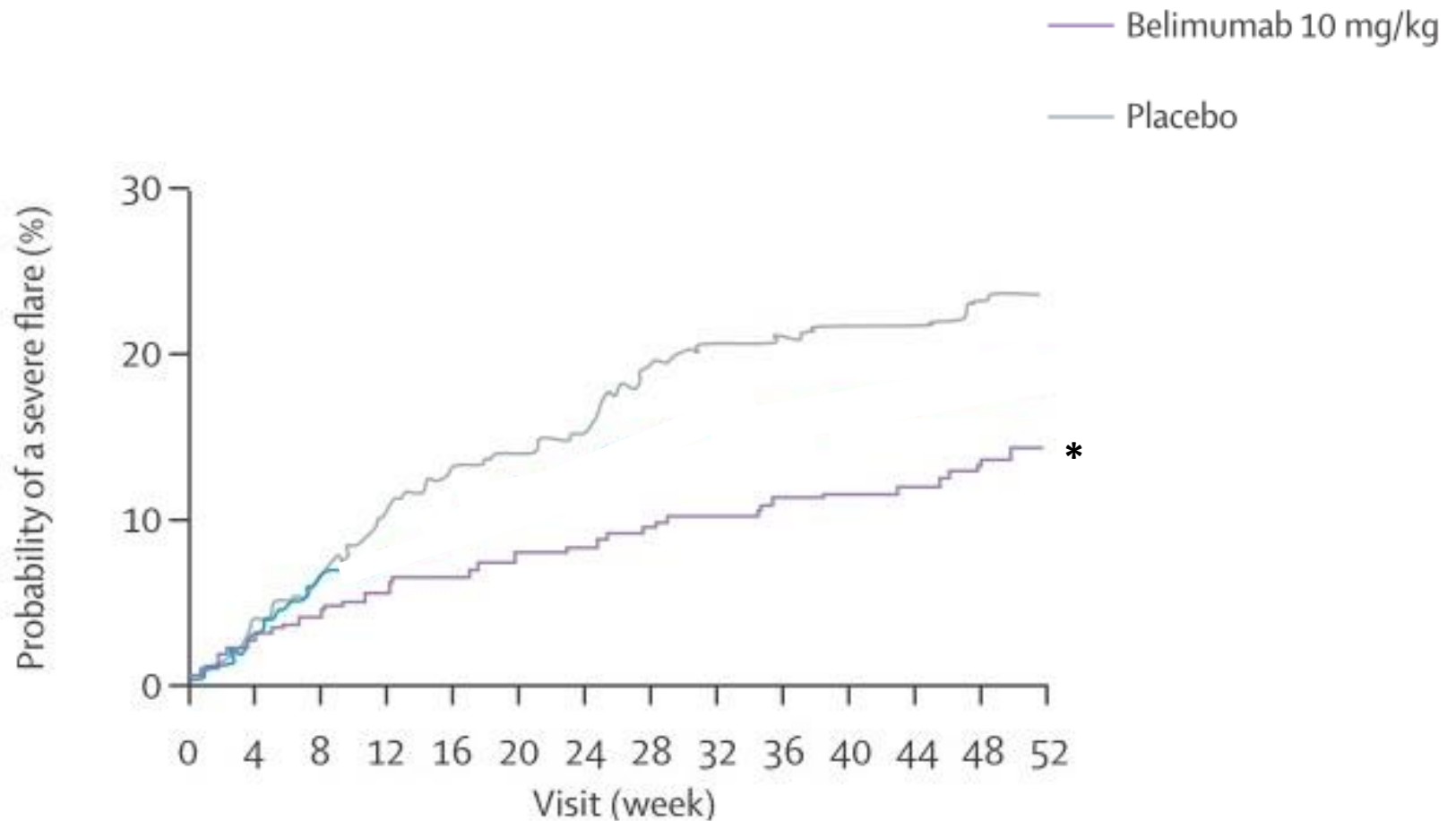
# Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth, Michelle A Petri, for the BLISS-52 Study Group



# Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

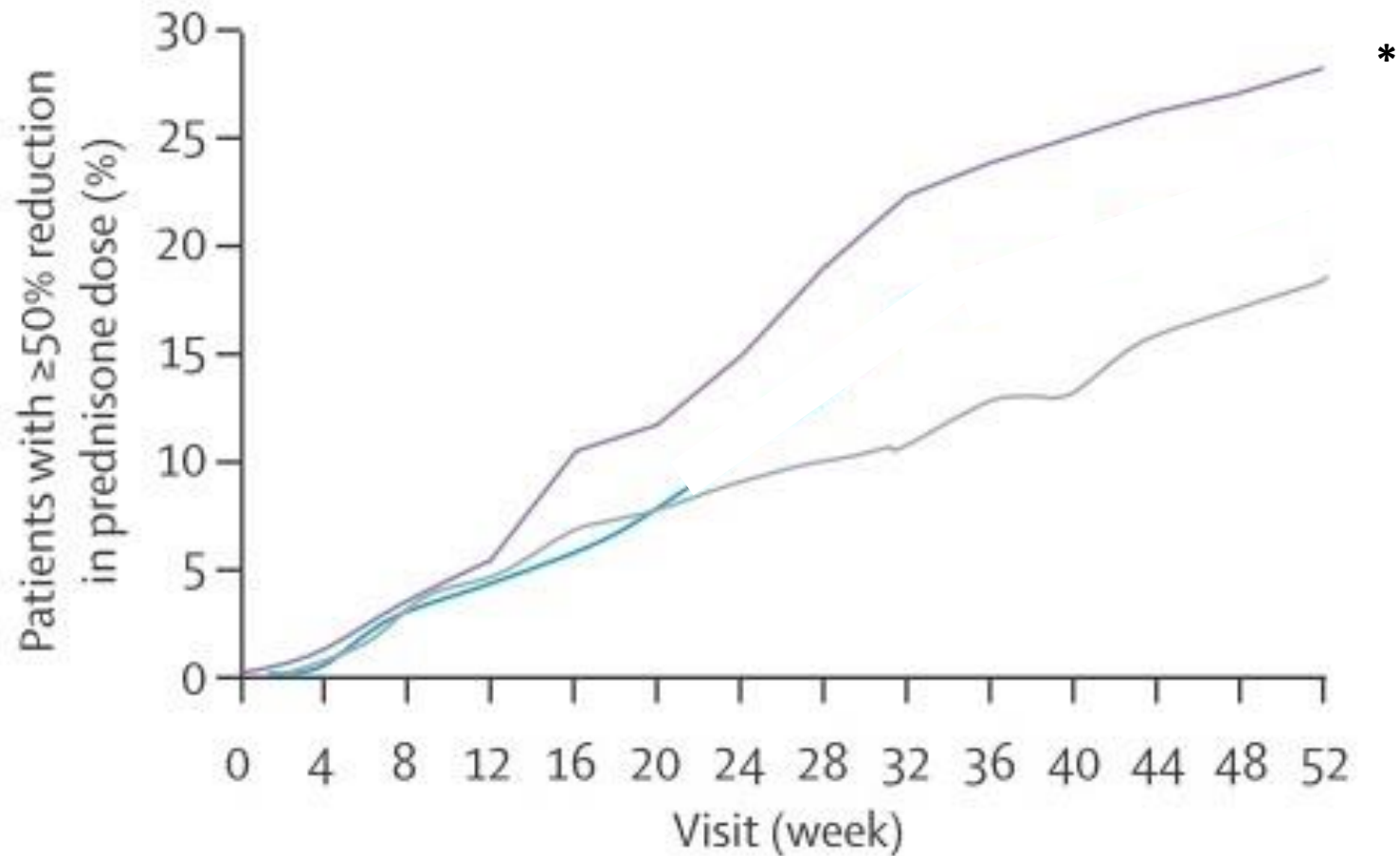
Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth, Michelle A Petri, for the BLISS-52 Study Group



# Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Sandra V Navarra, Renato M Guzmán, Alberto E Gallacher, Stephen Hall, Roger A Levy, Renato E Jimenez, Edmund K-M Li, Mathew Thomas, Ho-Youn Kim, Manuel G León, Coman Tanasescu, Eugeny Nasonov, Joung-Liang Lan, Lilia Pineda, Z John Zhong, William Freimuth, Michelle A Petri, for the BLISS-52 Study Group

— Belimumab 10 mg/kg  
— Placebo





# Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA

---

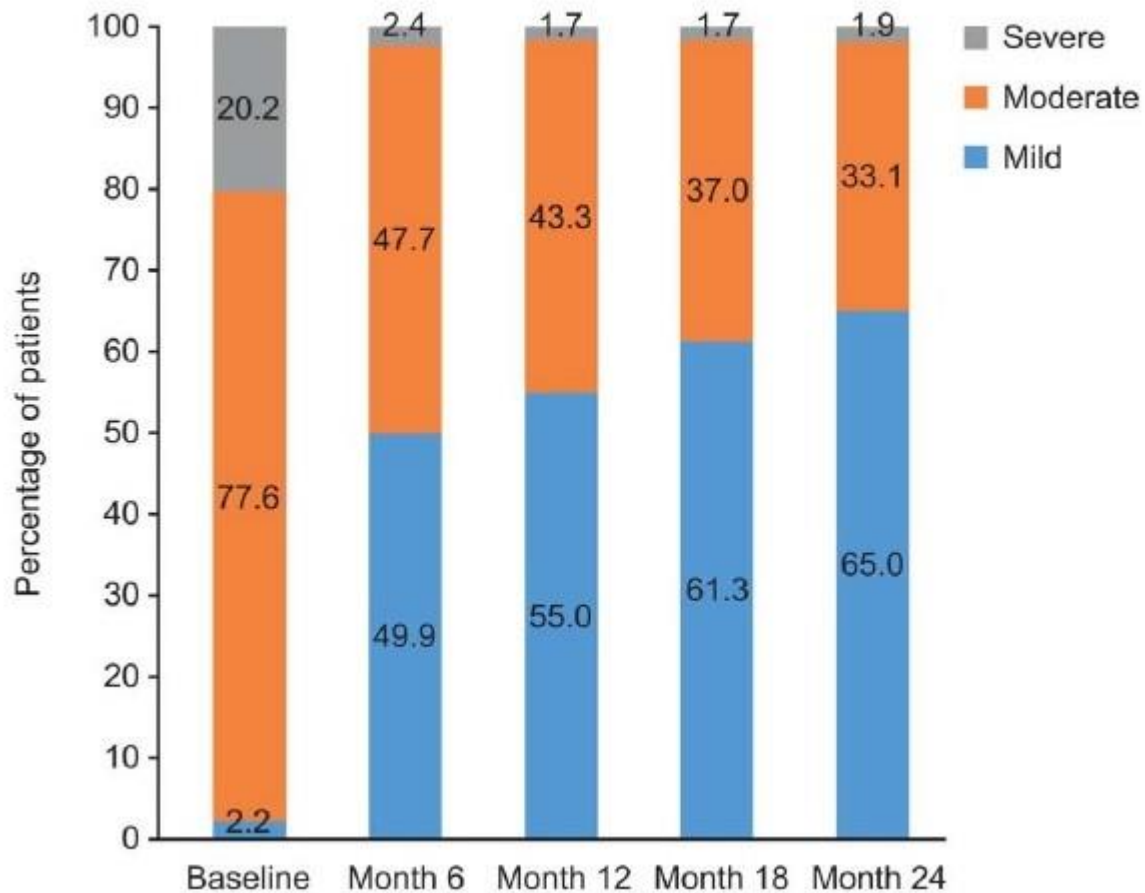
C E Collins,<sup>1</sup> M Dall'Era,<sup>2</sup> H Kan,<sup>3</sup> C Macahilig,<sup>4</sup> C Molta,<sup>5</sup> V Koscielny,<sup>6</sup>  
D J Chang<sup>5</sup>

Collins CE, Dall'Era M, Kan H, *et al.* *Lupus Science & Medicine* 2016;**3**:e000118. doi:10.1136/lupus-2015-000118

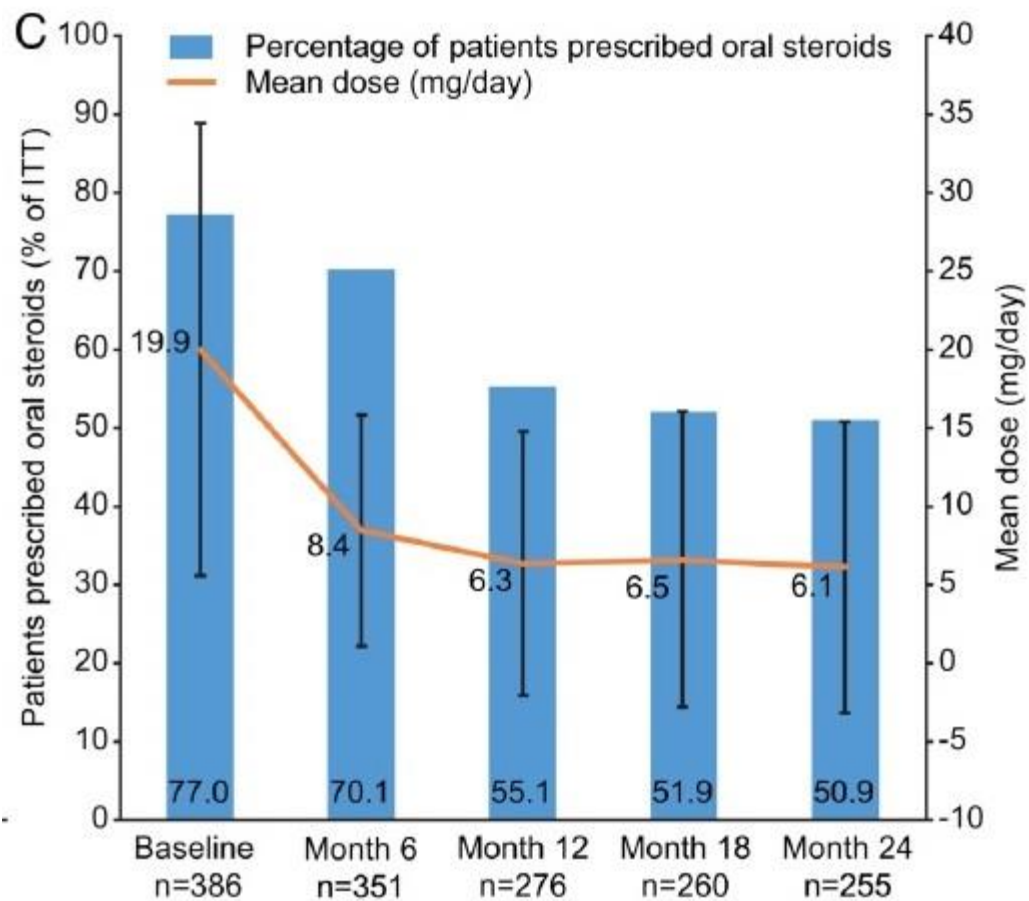
Estudo observacional aberto, braço único – vida real. Acompanhamento 24 meses. n=277. atividade moderada / grave=98%.

Objetivo – avaliar resposta clínica e laboratorial após uso de belimumabe, uso de esteroide, reativações e uso de sistema de saúde .

### B Disease severity







# Lúpus eritematoso sistêmico

## Conclusões:

- O tratamento atual convencional é insuficiente para a maioria dos pacientes,
- Existe elevada morbidade, que é intensamente associada aos medicamentos usados,
- A doença continua a apresentar elevada mortalidade,
- O custo (financeiro) está associado à ineficácia do tratamento e efeitos adversos associados ao tratamento

### Belimumabe - evidências:

- Melhora clínica e laboratorial de forma progressiva,
- Perfil de segurança superior aos dos corticoides e imunossupressores,

### Impressão - (pessoal e da literatura):

- É uma alternativa para os pacientes com doença ativa (não renal e/ou neurológica) que não obtiveram controle adequado com o tratamento convencional ou sejam corticodependentes

Obrigado

# lúpus eritematoso sistêmico

# lúpus eritematoso sistêmico

# Uso de terapia antiangiogênica no Edema Macular associado à OVR

## **PROPOSTA DE DUT**

## Drogas aprovadas para tratamento do edema macular secundário à OVC ou ORV

- Ranibizumabe (Lucentis®)
- Aflibercept (Eylia®)

# DUT para FÁRMACO-MODULAÇÃO COM ANTIANGIOGÊNICO em EDEMA MACULAR secundário à Oclusão da Veia Central da Retina

## I. OVC NÃO ISQUÊMICA

### Linha basal

- a) Medida da melhor Acuidade Visual corrigida (Snellen), reflexo fotomotor direto, retinografia colorida, angiofluoresceinografia (AFG), Tomografia de Coerência Óptica, PIO, gonioscopia se houver suspeita de OVC isquêmica
- b) Se a AV é de 20/400 ou melhor indicar a injeção intra-vítrea do antiangiogênico
- c) Se a AV é menor que 20/400, o potencial de melhora de visão é mínimo. Entretanto, o tratamento deve ser oferecido uma vez que alguns olhos respondem com melhora de visão. Porém, a AFG deverá afastar a possibilidade de que aja ruptura extensa da arcada perifoveolar que impossibilite melhora visual. Para tal exigem-se imagens de todos os tempos da angiografia do olho acometido, dando-se ênfase às fases iniciais. A presença de hemorragias da retina não poderá ser usada como justificativa para não realização do exame.



d) se a AV é maior do que 20/40 com a melhor correção visual (Snellen) o paciente será observado uma vez que os estudos clínicos mostram resolução espontânea, nestes casos

e) Caso ocorra diminuição da AV e/ou aumento da espessura foveal comprovada por OCT em três visitas mensais subsequentes, indicar a injeção intravítrea com antiangiogênico

## Retratamento

- a) as injeções intravítreas mensais do antiangiogênico serão continuadas até que a máxima AV seja atingida, que é definida como Acuidade Visual estável por três meses consecutivos, ou, se a AV se mantiver estável desde o início, a análise morfológica da retina central e a medida da espessura serão comparadas a cada visita e servirão como parâmetro para interromper o tratamento
- b) depois que o edema foveal regredir totalmente e desta forma se mantiver por três visitas subsequentes, suspender as injeções. Após a suspensão do tratamento, os controles mensais deverão ser mantidos fazendo-se a medida da AV e OCT a cada visita. Caso aja recidiva do edema, reiniciar as injeções obedecendo os mesmos critérios (mínimo de duas injeções).
- 

\*O tratamento será contra-indicado se, após 3 injeções mensais consecutivas, a espessura foveal não houver diminuído pelo menos 10%, achado este comprovado por exame de OCT

\*\* O intervalo entre as doses não deverá maior do que 30 dias, tolerando-se um período de 2 dias a mais

## II. OVC ISQUÊMICA

### Linha basal

- a) Medida da melhor Acuidade Visual corrigida (Snellen), reflexo fotomotor direto, retinografia
- b) Uma vez comprovada pela AV, reflexo fotomotor e AFG a presença de isquemia macular
- c) Uma vez comprovada pela AFG e OCT a possibilidade de melhora visual, o tratamento

# I. ORV NÃO ISQUÊMICA

## Linha basal

- a) Medida da melhor Acuidade Visual corrigida (Snellen), retinografia colorida, angiofluoresceinografia (AFG), Tomografia de Coerência Óptica
- b) se a AV é igual ou maior do que 20/40 com a melhor correção visual (Snellen) observar, uma vez que os estudos clínicos mostram resolução espontânea, nestes casos.
- c) Caso ocorra diminuição da AV e/ou aumento da espessura foveal comprovada por OCT em três visitas mensais subsequentes, indicar a injeção intravítrea com antiangiogênico
- d) Se a AV é menor do que 20/40 indicar a injeção intravítrea com antiangiogênico. As injeções intra-vítreas, serão realizadas, uma a cada 30 dias. Antes do tratamento deve-se obter a medida da MAVC e realizar o OCT.

## Retratamento

b) as injeções intravítreas mensais do antiangiogênico serão continuadas até que a máxima AV seja atingida, que é definida como Acuidade Visual estável por três meses consecutivos, ou, se a AV se mantiver estável desde o início, a análise morfológica da retina central e a medida da espessura serão comparadas a cada visita e servirão como parâmetro para interromper o tratamento. Assim, depois que o edema foveal regredir totalmente e assim se mantiver por três visitas subsequentes, suspender as injeções. Após a suspensão do tratamento, os controles mensais devem ser mantidos fazendo-se a medida da AV e OCT a cada visita. Caso aja recidiva do edema, reiniciar as injeções obedecendo os mesmos critérios ( mínimo de 2 injeções)

c) Contra-indicar o tratamento se, após 3 injeções mensais consecutivas, a espes

## II. ORV ISQUÊMICA

### Linha basal

- a) Medida da melhor Acuidade Visual corrigida (Snellen), retinografia colorida, angiofluoresceinografia (AFG), Tomografia de Coerência Óptica
- b) Uma vez comprovada pela AV e AFG a presença de isquemia macular que inviabilize a melhora visual, o tratamento com antiangiogênico está contraindicado
- c) Uma vez sugerida pela AFG a possibilidade de melhora visual, o tratamento com antiangiogênico estará indicado e seguirá as mesmas regras propostas para o tratamento do edema macular relacionado à ORV não isquêmica

Obs: a presença da isquemia da retina independe da isquemia macular. A isquemia da retina deve ter sua extensão definida pela AFG e tratada pela fotocoagulação com laser.

# **PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE DMRI EXSUDATIVA COM ANTI- ANGIOGÊNICO**

# 1. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO

## 1.1. Acuidade Visual

A Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) deve ser igual ou melhor que 20/400 (Snellen) no olho a ser tratado.

## 1.2. Presença de Membrana Neovascular Ativa:

O exame de OCT será obrigatoriamente utilizado na análise destes casos, pois, embora não defina com precisão a MNV permite a visualização de líquido intra e/ou sub-retiniano, sinal indireto da presença de atividade neovascular (morfologia), além da medida da espessura retiniana.



# Observações

\*O tipo da membrana neovascular não será considerado como critério de inclusão ou exclusão do protocolo de tratamento

\*\*A Tomografia de Coerência Óptica deverá ser realizada em tomógrafos que utilizem a tecnologia de análise espectral.

## 2. ESQUEMA DE TRATAMENTO PROPOSTO

- Todos os pacientes que forem aprovados para inserção no protocolo serão submetidos à injeção intravítrea do antiangiogênico uma vez por mês em três meses consecutivos, na chamada fase de indução.
- A primeira injeção de **ranibizumabe** será realizada no dia zero e as 2 injeções seguintes 30 e 60 dias depois, consecutivamente. Se após as três doses iniciais, houver desaparecido o edema da retina (OCT) serão realizadas mais duas aplicações, uma a cada 30 dias e então se suspenderá o tratamento passando-se à fase seguinte denominada fase de manutenção.

## 2. ESQUEMA DE TRATAMENTO PROPOSTO

- Na fase de manutenção o paciente continuará mantido em controles mensais realizando-se nestas visitas a medida da MAVC e o exame de OCT. Caso não tenha ocorrido reativação da membrana neovascular (MNV), confirmada pela ausência de líquido intra e/ou subretiniano visualizados no OCT, o paciente será orientado a retornar 30 dias após e assim sucessivamente.
- caso ocorra reativação da MNV, quando avaliada pelo OCT, será realizada nova aplicação do antiangiogênico até desaparecimento da atividade neovascular seguida de duas aplicações quando então, novamente, se tentará suspender o tratamento.

# Observações

- \* o esquema proposto na fase de manutenção é o PRN (pro re nata) ou "quando necessário"
- \*\* é exigido que se observem os intervalos de 30 dias entre as injeções intravítreas uma vez que a ação do medicamento se faz somente neste período. Assim, a não observação do prazo implica em piores resultados visuais e perpetuação da atividade neovascular, além de favorecer a resistência ao medicamento. Haverá tolerância de 2 dois dias além dos 30 dias.

# 3. CRITÉRIOS PARA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

A continuação do tratamento após as três doses iniciais mensais estará indicada se:

**3.1.** houver evidência da persistência de atividade da MNV comprovada por exame de OCT

**3.2.** a lesão continuar respondendo ao tratamento

**3.3.** não houver contraindicação ao uso do medicamento

- \*Embora a melhora da AV seja o desejado, pode ocorrer que a visão se mantenha estável no decorrer das aplicações. Este fato não contraindicará a continuação do tratamento (**desde que a visão seja melhor que 20/400?**)

# 4. CRITÉRIOS PARA RETRATAMENTO

**4.1.** reativação do neovaso comprovada pelo OCT

**4.2.** a lesão continuar respondendo ao tratamento

**4.3.** MAVC igual ou  $>$  que 20/400 (Snellen)

**4.4.** não houver contra-indicação ao uso do medicamento

# 5. CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO PERMANENTE DO TRATAMENTO

- 5.1. reação confirmada de hipersensibilidade ao **ranibizumabe**
  - 5.2. redução persistente da MAVC no olho tratado, para menos de 20/400, confirmada em 3 visitas consecutivas
  - 5.3. evidência de piora na morfologia da lesão indicada pelo crescimento de fibrose na área central da fóvea e/ou destruição das células fotorreceptores e/ou manutenção dos indicadores de atividade neovascular visualizados pelo OCT (pseudo-cistos, líquido subretiniano), confirmada em 3 visitas consecutivas
- \*em caso de dúvida quanto à presença de atividade neovascular a AFG poderá ser utilizada para esclarecimento.

# Uso de terapia antiangiogênica no Edema Macular Diabético Clinicamente Significativo

Proposta de DUT



# Protocolo de rastreamento da doença retiniana em diabéticos

- DM1 – primeiro rastreamento (retinografia) para retinopatia diabética após cinco anos de diagnóstico da doença.
- DM2 – primeiro exame ao diagnóstico da DM (20% dos pacientes já apresentarão retinopatia ao diagnóstico da DM)
- Uma avaliação de fundo de olho anual, a partir da primeira, para DM1 e DM2.

## Drogas aprovadas para tratamento do edema macular secundário à OVC ou ORV

- Ranibizumabe (Lucentis<sup>®</sup>) e Aflibercept (Eylia<sup>®</sup>).

**DUT para FÁRMACO-MODULAÇÃO COM ANTIANGIOGÊNICO  
em EDEMA MACULAR DIABÉTICO\* CLINICAMENTE  
SIGNIFICATIVO, secundário à retinopatia diabética.**

**1 - Critérios exigidos para cobertura no início do  
tratamento**

- Espessura foveal igual ou maior do que 400 $\mu$
- Acuidade Visual entre 20/40 e 20/400 (Snellen) com a melhor correção
- Nos pacientes com Acuidade Visual de 20/25 e 20/30 com a melhor correção, será autorizada a cobertura nos casos em que for observada piora progressiva do edema macular comprometendo a área central da mácula, conforme definição, comprovada por 2 OCTs consecutivos com intervalo de trinta dias.

Obs:

- o paciente deverá ser submetido obrigatoriamente à angiofluoresceinografia (AFG) com captura de imagens da mácula do olho a ser tratado, nas fases inicial e tardia do exame, salvo nos casos de alergia anterior ao contraste.
- A Tomografia de Coerência Óptica - **domínio espectral** (OCT) também será exigida e balizará a primeira indicação de tratamento, assim como as subsequentes. Portanto, o exame de OCT, obrigatoriamente deverá ser realizado antes de cada indicação de nova injeção intravítrea, sugerindo-se o armazenamento das imagens para eventuais comparações que venham a ser solicitadas.

## **2. Critérios de cobertura para tratamento**

A) Os pacientes receberão 4 doses iniciais de ataque ou indução, uma a cada 30 dias. Antes de realizá-las deverá ser feito um OCT, que proporcionará a análise objetiva de resposta ao tratamento.

O prazo entre as injeções não deverá ser maior, nem menor do que 30 dias, permitindo-se uma tolerância de mais ou menos dois dias.

## 2. Critérios de cobertura para tratamento

B) Após as 4 doses de indução, caso o edema retiniano tenha comprovadamente diminuído (OCT), mas ainda persista, será realizada nova injeção, observando-se o mesmo intervalo de 30 dias, com tolerância de  $\pm 2$  dias e assim subseqüentemente, até que haja desaparecimento total do edema da retina. Neste momento, serão realizadas mais duas injeções, uma a cada 30 dias. Uma vez que a retina macular central continue sem edema, se fará uma tentativa de interrupção do tratamento. Porém, os controles mensais com OCT serão mantidos. Caso ocorra nova recidiva do edema, nova aplicação do medicamento será realizada. E assim por diante. Portanto, nesta segunda fase, o regime de tratamento se baseará no método *pro re nata* ou PRN, que significa, quando necessário.

## **2. Critérios de cobertura para tratamento**

C) No primeiro ano de tratamento, os controles do paciente deverão ser mensais independentemente da evolução.

D) Ressalta-se que a medida da acuidade visual deverá ser realizada a cada visita, mas será usada como coadjuvante no processo de indicação de nova injeção intravítrea, prevalecendo os achados do OCT. Isto quer dizer que a acuidade visual estável não significa ausência de resposta ao tratamento.

### **3. Critérios para interrupção temporária da cobertura.**

Quando a mácula central não apresentar mais edema visualizado pelo OCT, confirmada em duas aplicações consecutivas como especificado no ítem 2b.



#### **4) Critérios para interrupção definitiva da cobertura**

- A cobertura será definitivamente interrompida quando não houver diminuição do edema da mácula central (espessura) após as 4 injeções do anti-VEGF da fase de indução.
- Quando a acuidade visual se tornar <20/400 (Snellen) com a melhor correção visual, apesar do tratamento com antiangiogênico e por causa retiniana
- Quando houver aumento do edema da mácula central (espessura) visualizado no OCT, apesar do tratamento com anti-VEGF
- Em casos de hipersensibilidade comprovada ao medicamento.
- Nos casos em que se manifestar uma complicação sistêmica comprovadamente secundária ao medicamento (AVC, IAM, outros eventos)

# Apresentação ANS

Mauro Goldbaum

Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo

1. Mudança na DUT para Antiangiogênicos no Tratamento de DMRI Neovascular

2. Inclusão no Rol 2018 de Antiangiogênicos no Tratamento de Edema Macular Diabético com Proposta de DUT

3. Inclusão no Rol 2018 de Antiangiogênicos no Tratamento de Edema Macular Secundário a Obstrução Venosa Retiniana com Proposta de DUT

Mudança na DUT para  
Antiangiogênicos no Tratamento de  
DMRI Neovascular



O Tratamento será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios do Grupo I:

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a **04 áreas** de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.

E nenhum critério do Grupo II:

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado **para menos de 30 letras (absolutos)**, diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. **OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.**

# Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration

Issued: August 2008 last modified: May 2012

**NICE technology appraisal guidance 155**

[guidance.nice.org.uk/ta155](http://guidance.nice.org.uk/ta155)

# 1 Guidance

This guidance has been re-issued after a change to the patient access scheme in May 2012. See [About this guidance](#) for more information.

- 1.1 Ranibizumab, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of wet age-related macular degeneration if:
- all of the following circumstances apply in the eye to be treated:
    - the best-corrected visual acuity is between 6/12 and 6/96
    - there is no permanent structural damage to the central fovea
    - the lesion size is less than or equal to 12 disc areas in greatest linear dimension
    - there is evidence of recent presumed disease progression (blood vessel growth, as indicated by fluorescein angiography, or recent visual acuity changes)

**and**
  - the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2012).
- 1.2 It is recommended that treatment with ranibizumab should be continued only in people who maintain adequate response to therapy. Criteria for discontinuation should include persistent deterioration in visual acuity and identification of anatomical changes in the retina that indicate inadequate response to therapy. It is recommended that a national protocol specifying criteria for discontinuation is developed.

## 1 Guidance

1.1 Aflibercept solution for injection is recommended as an option for treating wet age-related macular degeneration only if:

- it is used in accordance with the recommendations for ranibizumab in [NICE technology appraisal guidance 155](#) (re-issued in May 2012) and
- the manufacturer provides aflibercept solution for injection with the discount agreed in the patient access scheme.

1.2 People currently receiving aflibercept solution for injection whose disease does not meet the criteria in 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.



## GRUPO I (de inclusão)

- item c: tamanho das lesões inferior ou igual a 04 áreas de disco na maior dimensão linear.

- O critério apresenta uma diminuição no tamanho da lesão em relação à resolução do NICE de 12 (doze) áreas de disco.<sup>1,2</sup> Essa resolução do NICE baseia-se nos critérios de inclusão dos estudos pivotais MARINA, ANCHOR, VIEW 1&2.<sup>3-5</sup>
- A SBRV entende a necessidade de se evitar tratamento fútil mas sugere a adoção do critério consagrado pela medicina baseada em evidência de 12 áreas de disco. Dessa forma, não se limitaria a cobertura de tratamento a grupo de pacientes que comprovadamente respondem ao tratamento.
- Sublinhado a inadequação do critério de 04 áreas de disco, a média de tamanho de lesão observada no estudo MARINA mais um desvio padrão é de 7 (sete) áreas de disco.<sup>6</sup>

1- Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 155. 2- Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. Technology appraisal guidance. 3- Rosenfeld PJ, MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1419-31. 4- Brown DM, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1432-44. 5- Heier JS, VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48. 6- Kaiser PK, MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2007 Oct;114(10):1868-75. Epub 2007 Jul 12

## GRUPO I (de inclusão)

- item d: crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.

- O critério apresenta uma diferença importante em relação à resolução do NICE. A resolução do NICE se refere a evidência de progressão presumida recente da doença na forma de crescimento de vasos sanguíneos ou alterações na acuidade visual.<sup>1,2</sup>
- A SBRV sugere a alteração para crescimento de vasos sanguíneos ou piora na acuidade visual.

### GRUPO III (de cessação de tratamento)

- item b: redução da acuidade visual no olho tratado para menos de 30 letras (absolutos), diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença.

- Este critério aparenta ser a fusão de dois critérios que recomendam a cessação do tratamento caso haja diminuição significativa da acuidade visual na vigência do tratamento. É um critério difícil de ser implementado pois os oftalmologistas utilizam no cotidiano a Tabela de Snellen que é diferente da utilizada nos estudos clínicos randomizados. Na Tabela de Snellen, a alteração de acuidade visual não é medida em letras.
- Dessa forma, a SBRV sugere a acuidade visual inferior a 20/400 como referência para cessação da cobertura do tratamento.

### GRUPO III (de cessação de tratamento)

- item d: OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.

- Não se encontra este critério no documento fonte.
- Poucos pacientes nos estudos clínico randomizados pivotais foram submetidos ao exame de OCT. Foram apenas 31 indivíduos nos grupos tratados no estudo MARINA o que impossibilita análise mais consistente.<sup>1</sup> Mas observando-se os resultados de angiografia fluorescente da retina, a qual todos os indivíduos foram submetidos, apenas 20% dos indivíduos nos grupos tratados com ranibizumabe mostravam ausência de vazamento de contraste após as três primeiras aplicações intravítreas. No estudos VIEW, aproximadamente 40% dos olhos apresentavam edema macular após as três primeiras aplicações mensais.<sup>2</sup>

1- Kaiser PK, MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1868-75. Epub 2007 Jul 12. 2- Jaffe GJ. Visual Acuity of Eyes with Early Persistent Retinal Fluid from Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Studies. *Ophthalmology*. 2016 Jun 28. pii: S0161-6420(16)30320-7

### GRUPO III (de cessação de tratamento)

- item d: OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.

- No estudo CATT a espessura média da fóvea no início do estudo era de aproximadamente 460 micra.<sup>1</sup> Após três aplicações mensais de ranibizumabe a espessura diminuiu em média aproximadamente 175 micra, restando uma espessura média de aproximadamente 285 micra. Sendo a espessura média normal da fóvea aproximadamente 250 micra,<sup>2</sup> deduz-se que após três aplicações mensais de ranibizumabe, uma porcentagem significativa dos pacientes apresentarão ainda edema macular e isso é esperado mesmo com o tratamento otimizado.
- Ainda no estudo CATT, 52% a 80% dos olhos mantinham edema macular observável ao OCT após 52 semanas de tratamento.<sup>3</sup> Dados de estudos clínicos não controlados sugerem ainda que pacientes podem se beneficiar da troca de uma droga antiangiogênica por outra.<sup>4</sup>

1- CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897-908. 2- Grover S. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 May;51(5):2644-7. 3- Sharma S, CATT Research Group. Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology. 2016 Apr;123(4):865-75. 4- Seguin-Greenstein S. A Meta-Analysis of Studies Evaluating Visual and Anatomical Outcomes in Patients with Treatment Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration following Switching to Treatment with Aflibercept. J Ophthalmol. 2016;2016:4095852. Epub 2016 Mar 6



O Tratamento será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios do Grupo I:

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a **04 áreas** de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.

E nenhum critério do Grupo II:

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado **para menos de 30 letras (absolutos)**, diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. **OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.**



O Tratamento será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios do Grupo I:

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a **12 áreas** de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.

E nenhum critério do Grupo II:

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado **para menos de 30 letras (absolutos)**, diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. **OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.**



O Tratamento será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios do Grupo I:

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a **12 áreas** de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína **ou** piora da acuidade visual.

E nenhum critério do Grupo II:

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado **para menos de 30 letras (absolutos)**, diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. **OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.**





O Tratamento será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios do Grupo I:

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a **12 áreas** de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína **ou** piora da acuidade visual.

E nenhum critério do Grupo II:

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado **para menos de 20/400**, diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. **OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.**



O Tratamento será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios do Grupo I:

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a **12 áreas** de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína **ou** piora da acuidade visual.

E nenhum critério do Grupo II:

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;
- b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado **para menos de 20/400**, diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;

Inclusão no Rol 2018 de  
Antiangiogênicos no Tratamento de  
Edema Macular Diabético com  
Proposta de DUT

**LUCENTIS®**

ranibizumabe

**APRESENTAÇÕES**

Lucentis® 10 mg/mL de solução para injeção - embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea.

**VIA INTRAVÍTREA****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução.

Excipientes: alfa, alfa-treose di-hidratada, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Lucentis® é indicado para:

- o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);
- o tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC) secundária a miopia patológica (MP).

# The RESTORE Study

## Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema

Paul Mitchell, MD, PhD,<sup>1</sup> Francesco Bandello, MD, FEBO,<sup>2</sup> Ursula Schmidt-Erfurth, MD,<sup>3</sup> Gabriele E. Lang, MD,<sup>4</sup> Pascale Massin, MD, PhD,<sup>5</sup> Reinier O. Schlingemann, MD, PhD,<sup>6</sup> Florian Sutter, MD,<sup>7</sup> Christian Simader, MD,<sup>8</sup> Gabriela Burián, MD, MPH,<sup>9</sup> Ortrud Gerstner, MSc,<sup>9</sup> Andreas Weichselberger, PhD,<sup>9</sup> on behalf of the RESTORE study group\*

**Objective:** To demonstrate superiority of ranibizumab 0.5 mg monotherapy or combined with laser over laser alone based on mean average change in best-corrected visual acuity (BCVA) over 12 months in diabetic macular edema (DME).

**Design:** A 12-month, randomized, double-masked, multicenter, laser-controlled phase III study.

**Participants:** We included 345 patients aged  $\geq 18$  years, with type 1 or 2 diabetes mellitus and visual impairment due to DME.

**Methods:** Patients were randomized to ranibizumab + sham laser ( $n = 116$ ), ranibizumab + laser ( $n = 118$ ), or sham injections + laser ( $n = 111$ ). Ranibizumab/sham was given for 3 months then pro re nata (PRN); laser/sham laser was given at baseline then PRN (patients had scheduled monthly visits).

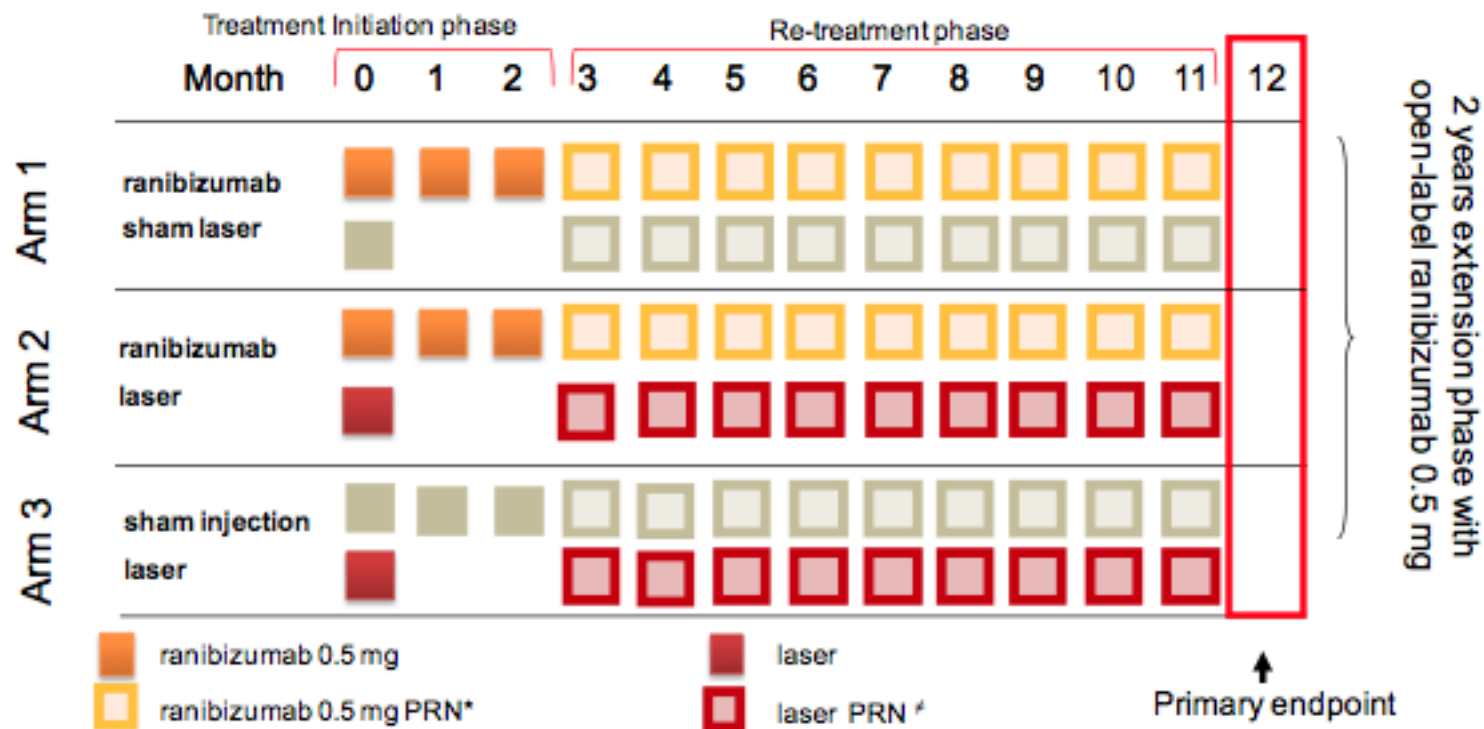
**Main Outcome Measures:** Mean average change in BCVA from baseline to month 1 through 12 and safety.

**Results:** Ranibizumab alone and combined with laser were superior to laser monotherapy in improving mean average change in BCVA letter score from baseline to month 1 through 12 (+6.1 and +5.9 vs +0.8; both  $P < 0.0001$ ). At month 12, a significantly greater proportion of patients had a BCVA letter score  $\geq 15$  and BCVA letter score level  $> 73$  (20/40 Snellen equivalent) with ranibizumab (22.6% and 53%, respectively) and ranibizumab + laser (22.9% and 44.9%) versus laser (8.2% and 23.6%). The mean central retinal thickness was significantly reduced from baseline with ranibizumab ( $-118.7 \mu\text{m}$ ) and ranibizumab + laser ( $-128.3 \mu\text{m}$ ) versus laser ( $-61.3 \mu\text{m}$ ; both  $P < 0.001$ ). Health-related quality of life, assessed through National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), improved significantly from baseline with ranibizumab alone and combined with laser ( $P < 0.05$  for composite score and vision-related subscales) versus laser. Patients received  $\sim 7$  (mean) ranibizumab/sham injections over 12 months. No endophthalmitis cases occurred. Increased intraocular pressure was reported for 1 patient each in the ranibizumab arms. Ranibizumab monotherapy or combined with laser was not associated with an increased risk of cardiovascular or cerebrovascular events in this study.

**Conclusions:** Ranibizumab monotherapy and combined with laser provided superior visual acuity gain over standard laser in patients with visual impairment due to DME. Visual acuity gains were associated with significant gains in VFQ-25 scores. At 1 year, no differences were detected between the ranibizumab and ranibizumab + laser arms. Ranibizumab monotherapy and combined with laser had a safety profile in DME similar to that in age-related macular degeneration.

**Financial Disclosure(s):** Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2011;118:615–625 © 2011 by the American Academy of Ophthalmology.

**Figure 1. RESTORE treatment schedule**



\* According to pre-defined re-treatment criteria  
 PRN, pro re nata

# RESTORE – Resultados de 12 meses

Ophthalmology Volume 118, Number 4, April 2011

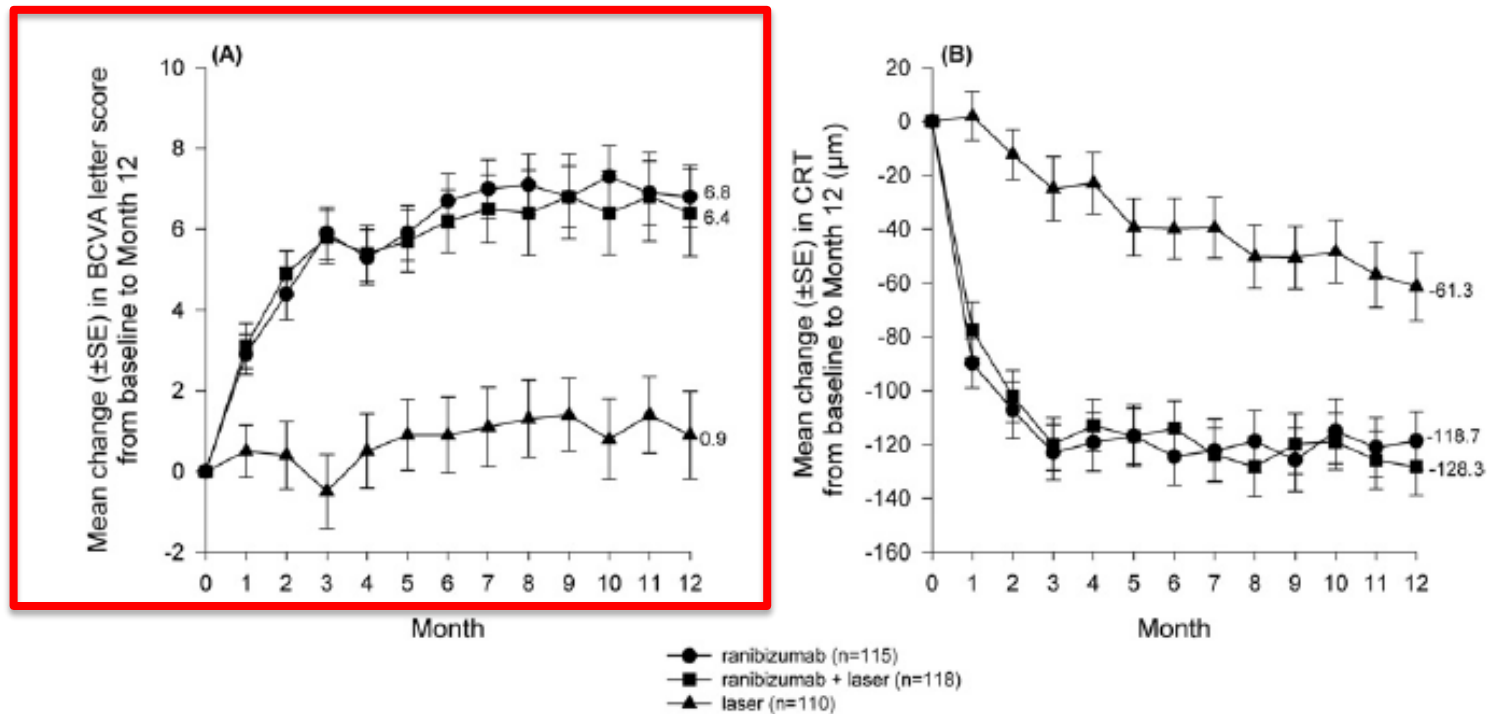


Figure 4. A, Mean change in best-corrected visual acuity (BCVA) letter score from baseline to month 12. B, Mean change in central retinal thickness (CRT) from baseline to month 12. SE = standard error.

**Table 9. Deaths, ocular and non-ocular serious adverse events, (Safety set)**

SOC, preferred term	Ranibizumab N=115 n (%)	Ranibizumab + Laser N=120 n (%)	Laser N=110 n (%)
<b>Deaths<sup>#</sup></b>	<b>2 (1.7)</b>	<b>2 (1.7)</b>	<b>2 (1.8)</b>
<b>Ocular SAEs, total</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.7)</b>	<b>2 (1.8)</b>
<b>Eye disorders</b>			
Total	0	2 (1.7)	2 (1.8)
Cataract	0	2 (1.7)	2 (1.8)
Maculopathy	0	0	1 (0.9)
<b>Non-ocular SAEs, total</b>	<b>23 (20.0)</b>	<b>17 (14.2)</b>	<b>15 (13.6)</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>			
Total	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Spleen disorder	1 (0.9)	0	0
Lymphadenopathy	0	0	1 (0.9)
<b>Cardiac disorders</b>			
Total	8 (7.0)	4 (3.3)	4 (3.6)
Angina pectoris	2 (1.7)	0	0
Coronary artery disease	2 (1.7)	1 (0.8)	0
Cardiac failure	1 (0.9)	0	3 (2.7)
Cardiopulmonary failure	1 (0.9)	0	0
Myocardial infarction	1 (0.9)	1 (0.8)	0
Myocardial ischemia	1 (0.9)	0	0
Right ventricular failure	1 (0.9)	0	0
Arrhythmia	0	1 (0.8)	0
Cardiac disorder	0	0	1 (0.9)
Coronary artery occlusion	0	1 (0.8)*	0



**Table 11. Ocular and non-ocular adverse events related to study drug and/ or procedure (Safety set)**

Preferred term, n (%)	Ranibizumab N=115	Ranibizumab + Laser N=120	Laser N=110
<b>Ocular AEs, total</b>	28 (24.3)	27 (22.5)	20 (18.2)
Eye pain	12 (10.4)	10 (8.3)	11 (10.0)
Conjunctival hemorrhage	8 (7.0)	9 (7.5)	0
Conjunctival hyperemia	8 (7.0)	4 (3.3)	6 (5.5)
Foreign body sensation in eyes	4 (3.5)	7 (5.8)	2 (1.8)
Eye discharge	3 (2.6)	3 (2.5)	1 (0.9)
Visual impairment	3 (2.6)	2 (1.7)	0
Eye irritation	2 (1.7)	0	2 (1.8)
Eyelid oedema	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.9)
Lacrimation increased	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.9)
Vision blurred	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.8)
Corneal erosion	1 (0.9)	1 (0.8)	0
Eye pruritus	1(0.9)	1 (0.8)	2 (1.8)
Intraocular pressure increased	1 (0.9)	1 (0.8)	0
Ocular hyperaemia	1 (0.9)	1 (0.8)	0
Photophobia	1 (0.9)	1 (0.8)	0
Ocular discomfort	0	1 (0.8)	2 (1.8)
<b>Non-ocular AEs, total</b>	9 (7.8)	3 (2.5)	2 (1.8)
Pulmonary embolism	2 (1.7)	0	0
Arterial thrombosis limb	1 (0.9)	0	0
Arthralgia	1 (0.9)	0	0
Back pain	1 (0.9)	0	0
Dyspnoea	1 (0.9)	0	0

# Ranibizumab for Diabetic Macular Edema

## Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE

Quan Dong Nguyen, MD, MSc,<sup>1</sup> David M. Brown, MD,<sup>2</sup> Dennis M. Marcus, MD,<sup>3</sup> David S. Boyer, MD,<sup>4</sup> Sunil Patel, MD, PhD,<sup>5</sup> Leonard Feiner, MD, PhD,<sup>6</sup> Andrea Gibson,<sup>7</sup> Judy Sy, PhD,<sup>7</sup> Amy Chen Rundle, MS,<sup>7</sup> J. Jill Hopkins, MD,<sup>7</sup> Roman G. Rubio, MD,<sup>7</sup> Jason S. Ehrlich, MD, PhD,<sup>7</sup> on behalf of the RISE and RIDE Research Group\*

**Purpose:** To evaluate the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema (DME) patients.

**Design:** Two parallel, methodologically identical, phase III, multicenter, double-masked, sham injection-controlled, randomized studies.

**Participants:** Adults with vision loss from DME (best-corrected visual acuity [BCVA], 20/40–20/320 Snellen equivalent) and central subfield thickness  $\geq 275$   $\mu\text{m}$  on time-domain optical coherence tomography (OCT).

**Intervention:** Monthly intravitreal ranibizumab (0.5 or 0.3 mg) or sham injections. Macular laser was available per-protocol-specified criteria.

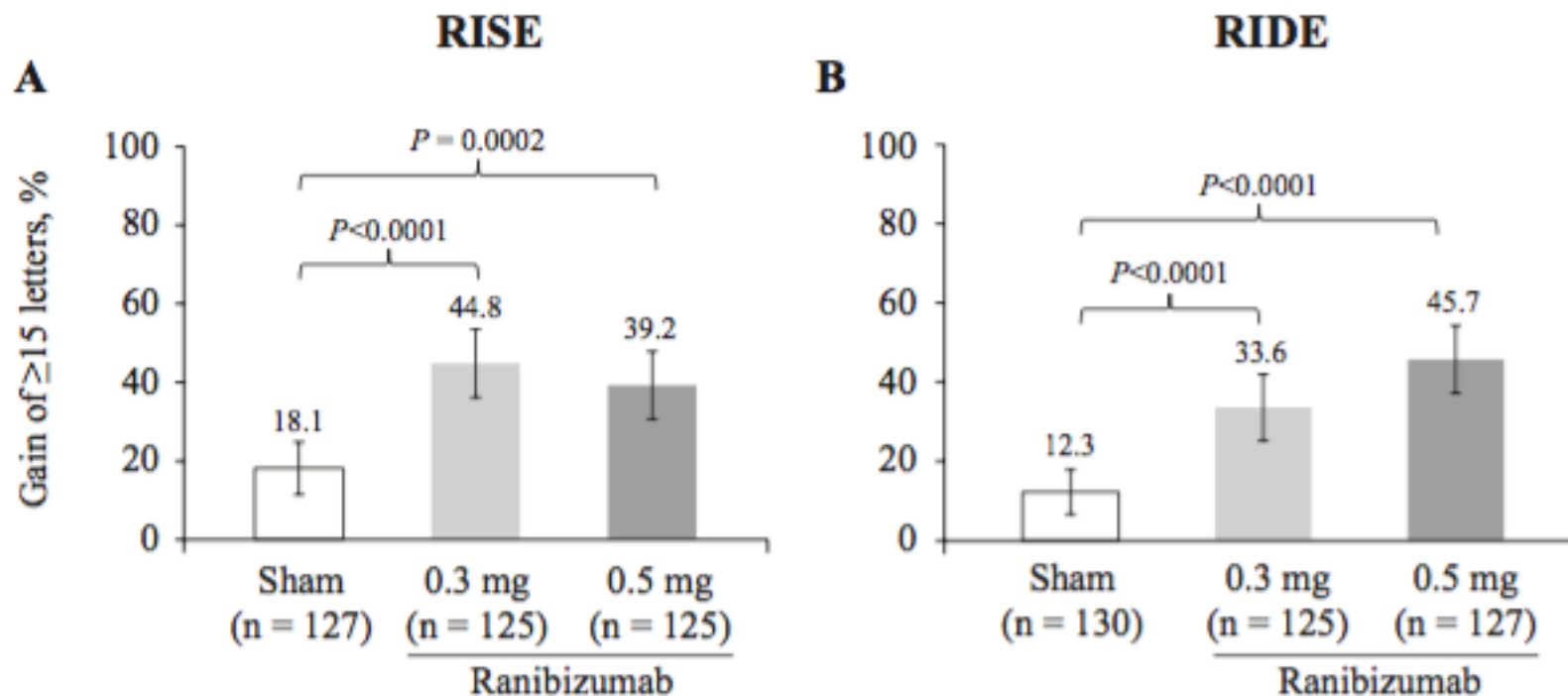
**Main Outcome Measures:** Proportion of patients gaining  $\geq 15$  letters in BCVA from baseline at 24 months.

**Results:** In RISE (NCT00473330), 377 patients were randomized (127 to sham, 125 to 0.3 mg, 125 to 0.5 mg). At 24 months, 18.1% of sham patients gained  $\geq 15$  letters versus 44.8% of 0.3-mg ( $P < 0.0001$ ; difference vs sham adjusted for randomization stratification factors, 24.3%; 95% confidence interval [CI], 13.8–34.8) and 39.2% of 0.5-mg ranibizumab patients ( $P < 0.001$ ; adjusted difference, 20.9%; 95% CI, 10.7–31.1). In RIDE (NCT00473382), 382 patients were randomized (130 to sham, 125 to 0.3 mg, 127 to 0.5 mg). Significantly more ranibizumab-treated patients gained  $\geq 15$  letters: 12.3% of sham patients versus 33.6% of 0.3-mg patients ( $P < 0.0001$ ; adjusted difference, 20.8%; 95% CI, 11.4–30.2) and 45.7% of 0.5-mg ranibizumab patients ( $P < 0.0001$ ; adjusted difference, 33.3%; 95% CI, 23.8–42.8). Significant improvements in macular edema were noted on OCT, and retinopathy was less likely to worsen and more likely to improve in ranibizumab-treated patients. Ranibizumab-treated patients underwent significantly fewer macular laser procedures (mean of 1.8 and 1.6 laser procedures over 24 months in the sham groups vs 0.3–0.8 in ranibizumab groups). Ocular safety was consistent with prior ranibizumab studies; endophthalmitis occurred in 4 ranibizumab patients. The total incidence of deaths from vascular or unknown causes, nonfatal myocardial infarctions, and nonfatal cerebrovascular accidents, which are possible effects from systemic vascular endothelial growth factor inhibition, was 4.9% to 5.5% of sham patients and 2.4% to 8.8% of ranibizumab patients.

**Conclusions:** Ranibizumab rapidly and sustainably improved vision, reduced the risk of further vision loss, and improved macular edema in patients with DME, with low rates of ocular and nonocular harm.

**Financial Disclosure(s):** Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2012;xx:xxx © 2012 by the American Academy of Ophthalmology.

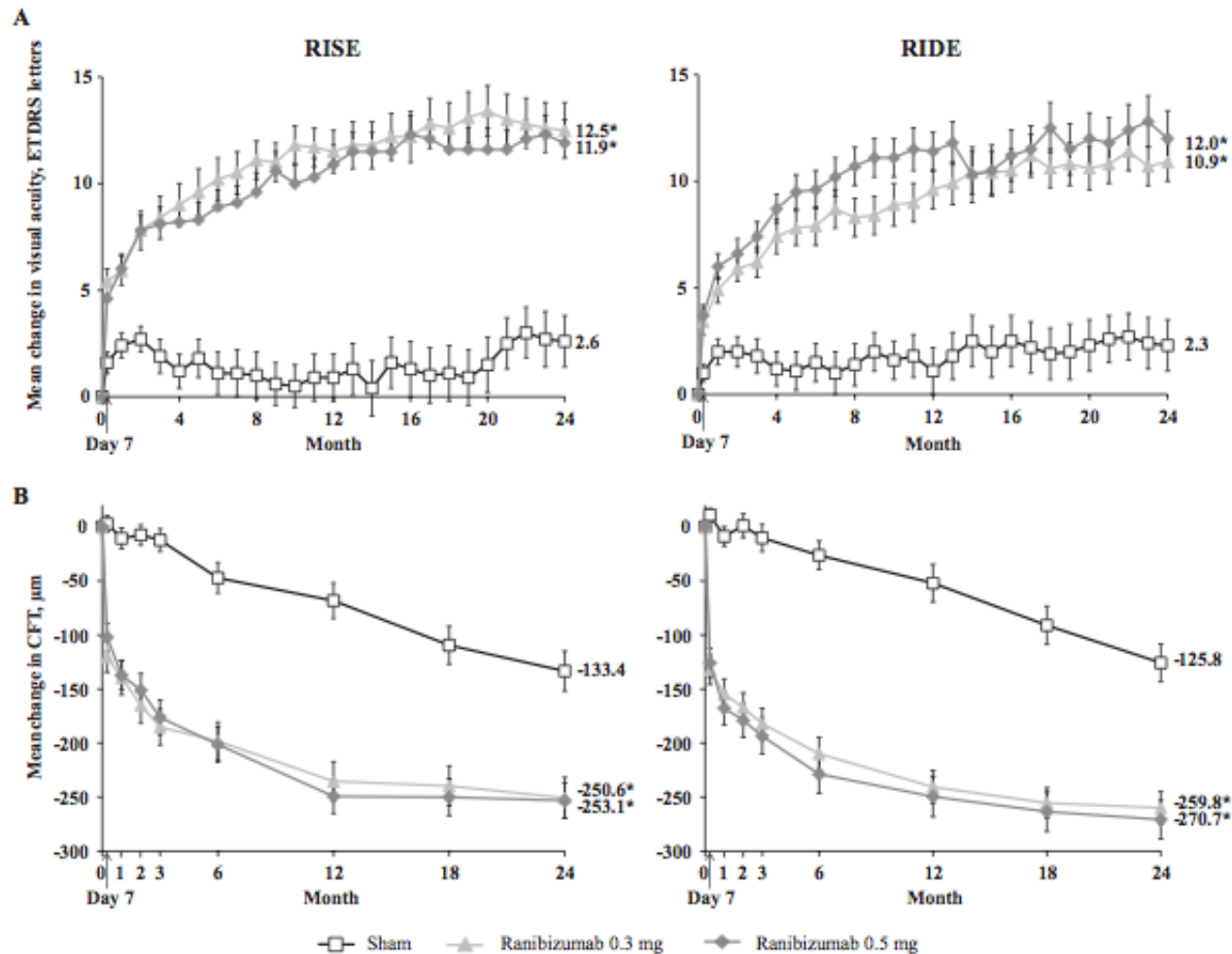
# RIDE/RISE – Resultados de 2 años



**Figure 3.** Visual acuity outcomes at 24 months. Primary efficacy endpoint: percentage of patients who gained  $\geq 15$  Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters from baseline at 24 months in RISE (A) and in RIDE (B). Secondary efficacy endpoints were (i) percentage of patients who lost  $< 15$  ETDRS letters from baseline visual acuity at 24 months in RISE (C) and in RIDE (D); and (ii) percentage of patients with vision of the Snellen equivalent of  $\geq 20/40$  in RISE (E) and in RIDE (F). The proportions of patients with baseline Snellen equivalent of  $\geq 20/40$  are in Table 2, Vertical bars are 95% confidence intervals (CIs) for the percentage. Outcomes on bar charts are unadjusted. *P* values (treatment comparisons) are based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified according to the baseline visual acuity ( $\leq 55$ ,  $> 55$  letters), baseline glycosylated hemoglobin ( $\leq 8\%$ ,  $> 8\%$ ), and prior treatment for diabetic macular edema (yes, no). See Table 5 for 95% CIs for the differences.

# RIDE/RISE – Resultados de 2 años

Nguyen et al • Ranibizumab for Diabetic Macular Edema



**Figure 4.** Changes in (A) visual acuity and (B) central foveal thickness (CFT) from baseline through 24 months. Number of patients: 127, 125, and 125 (RISE) and 130, 125, and 127 (RIDE) in the sham, 0.3-mg, and 0.5-mg groups, respectively. Vertical bars are  $\pm 1$  standard error of the mean. The last-observation-carried-forward imputation method was used. \* $P < 0.0001$  versus sham (analysis of variance  $t$  test [stratified]). Differences were statistically significant starting at the first posttreatment observation (day 7) and at each point thereafter; a hierarchical testing strategy controlled for multiple comparisons. ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

# RIDE/RISE – Resultados de 2 anos

Table 9. Study Eye Serious Adverse Events (SAEs) Through Month 24

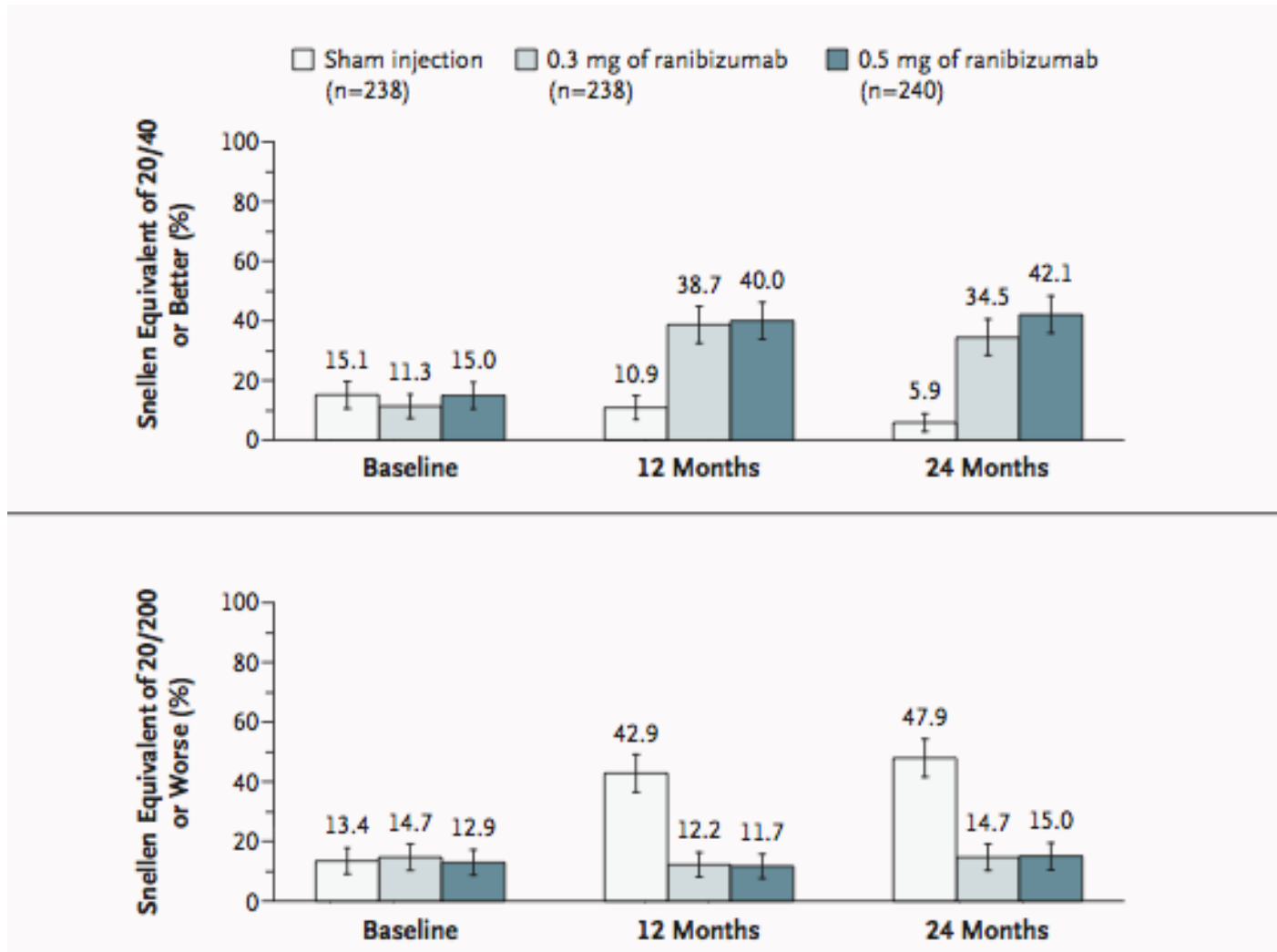
SAEs, n (%) MedDRA Preferred Term	RISE			RIDE		
	Sham (n = 123)	Ranibizumab		Sham (n = 127)	Ranibizumab	
		0.3 mg (n = 125)	0.5 mg (n = 126)		0.3 mg (n = 125)	0.5 mg (n = 124)
Any SAE	9 (7.3)	4 (3.2)	7 (5.6)	7 (5.5)	4 (3.2)	12 (9.7)
Angle closure glaucoma	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Cataract	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)
Cataract traumatic	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
Choroidal neovascularization	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Corneal abrasion	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Corneal opacity	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Diabetic retinal edema	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Drug administration error	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Endophthalmitis	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)
Intraocular pressure increased	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Macular edema	2 (1.6)	0	0	0	0	0
Medication error	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0
Posterior capsule opacification	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Retinal detachment	1 (0.8)*	0	0	0	0	1 (0.8)
Retinal hemorrhage	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Retinal tear	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Uveitis	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Visual acuity reduced <sup>†</sup>	2 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
Vitreous hemorrhage	4 (3.3)	0	2 (1.6)	3 (2.4)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 13.1.

\*Traction retinal detachment.

<sup>†</sup>Causes a decrease of  $\geq 30$  letters in visual acuity (VA; compared with the last assessment of VA before the most recent treatment) lasting more than 1 hour.

# RIDE and RISE – 2y Results



**EYLIA®**  
**aflibercepte**

**APRESENTAÇÕES:**

Eylia® (aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte.

**VIA INTRAVÍTREA**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte.

Excipientes: polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, sacarose e água para injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, basicamente “isento de sódio”.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

**1. INDICAÇÕES:**

Eylia® (aflibercepte) é indicado para o tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR));
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

# Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema

## 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies

David M. Brown, MD,<sup>1</sup> Ursula Schmidt-Erfurth, MD,<sup>2</sup> Diana V. Do, MD,<sup>3</sup> Frank G. Holz, MD,<sup>4</sup> David S. Boyer, MD,<sup>5</sup> Edoardo Midena, MD,<sup>6</sup> Jeffrey S. Heier, MD,<sup>7</sup> Hiroko Terasaki, MD,<sup>8</sup> Peter K. Kaiser, MD,<sup>9</sup> Dennis M. Marcus, MD,<sup>10</sup> Quan D. Nguyen, MD,<sup>3</sup> Glenn J. Jaffe, MD,<sup>11</sup> Jason S. Slakter, MD,<sup>12</sup> Christian Simader, MD,<sup>2</sup> Yuhwen Soo, PhD,<sup>13</sup> Thomas Schmelzer, PhD,<sup>14</sup> George D. Yancopoulos, MD, PhD,<sup>13</sup> Neil Stahl, PhD,<sup>13</sup> Robert Vitti, MD,<sup>13</sup> Alyson J. Berliner, MD, PhD,<sup>13</sup> Oliver Zeitz, MD,<sup>14,15</sup> Carola Metzger, MD,<sup>14</sup> Jean-François Korobelnik, MD<sup>16,17,18</sup>

**Purpose:** To compare efficacy and safety of 2 dosing regimens of intravitreal aflibercept injection (IAI) with macular laser photocoagulation for diabetic macular edema (DME).

**Design:** Two similarly designed, randomized, phase 3 trials, VISTA<sup>DME</sup> and VIVID<sup>DME</sup>.

**Participants:** Patients (eyes; n=872) with type 1 or 2 diabetes mellitus who had DME with central involvement.

**Methods:** Eyes received IAI 2 mg every 4 weeks (2q4), IAI 2 mg every 8 weeks after 5 monthly doses (2q8), or laser control.

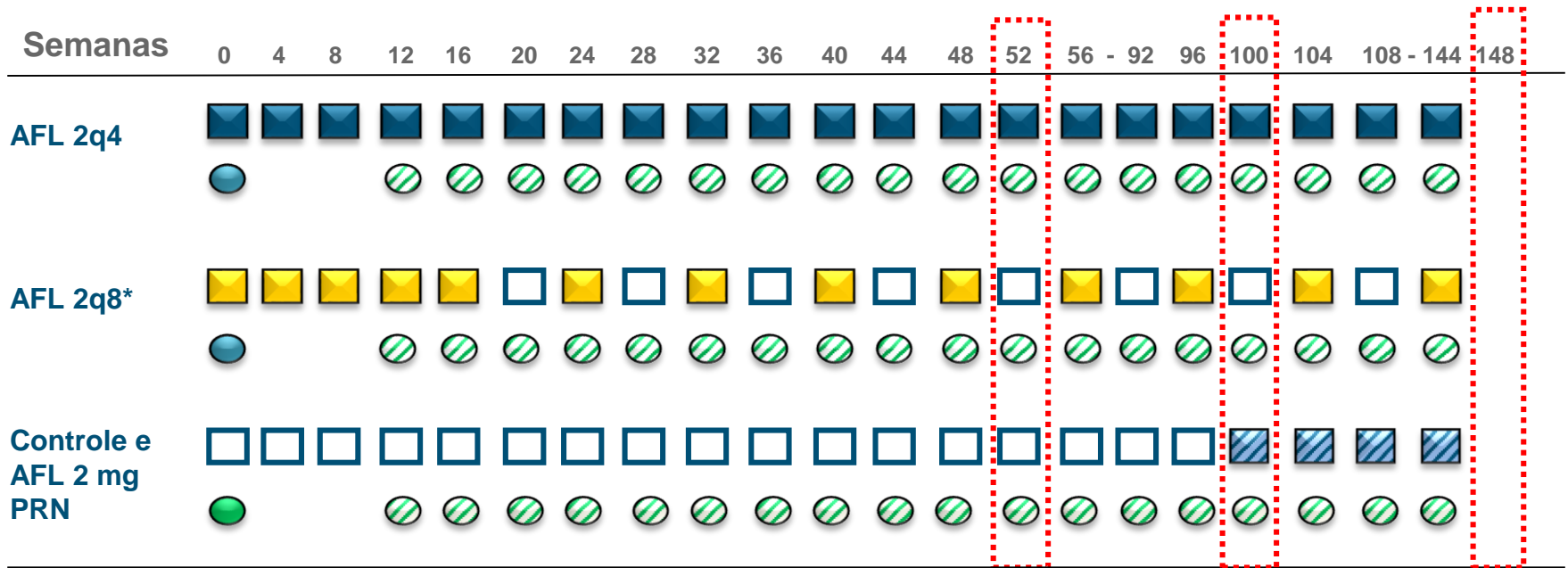
**Main Outcome Measures:** The primary end point was mean change from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) at week 52. This report presents the 100-week results including mean change from baseline in BCVA, proportion of eyes that gained  $\geq 15$  letters, and proportion of eyes with a  $\geq 2$ -step improvement in the Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) score.

**Results:** Mean BCVA gain from baseline to week 100 with IAI 2q4, IAI 2q8, and laser control was 11.5, 11.1, and 0.9 letters ( $P < 0.0001$ ) in VISTA and 11.4, 9.4, and 0.7 letters ( $P < 0.0001$ ) in VIVID, respectively. The proportion of eyes that gained  $\geq 15$  letters from baseline at week 100 was 38.3%, 33.1%, and 13.0% ( $P < 0.0001$ ) in VISTA and 38.2%, 31.1%, and 12.1% ( $P \leq 0.0001$ ) in VIVID. The proportion of eyes that lost  $\geq 15$  letters at week 100 was 3.2%, 0.7%, and 9.7% ( $P \leq 0.0220$ ) in VISTA and 2.2%, 1.5%, and 12.9% ( $P \leq 0.0008$ ) in VIVID. Significantly more eyes in the IAI 2q4 and 2q8 groups versus those in the laser control group had a  $\geq 2$  step improvement in the DRSS score in both VISTA (37.0% and 37.1% vs. 15.6%;  $P < 0.0001$ ) and VIVID (29.3% and 32.6% vs. 8.2%;  $P \leq 0.0004$ ). In an integrated safety analysis, the most frequent serious ocular adverse event was cataract (2.4%, 1.0%, and 0.3% for 2q4, 2q8, and control).

**Conclusions:** In both VISTA and VIVID, the 52-week visual and anatomic superiority of IAI over laser control was sustained through week 100, with similar efficacy in the 2q4 and 2q8 groups. Safety in these studies was consistent with the known safety profile of IAI. *Ophthalmology* 2015;122:2044-2052 © 2015 by the American Academy of Ophthalmology.










# Desenho do Estudo



\*Após 5 doses de carga mensais.

\*\* Não mais frequente que uma a cada 12 semanas.

-  AFL 2q4: aflibercepte 2 mg a cada 4 semanas
-  AFL 2q8: aflibercepte 2 mg a cada 8 semanas\*
-  Aflibercepte 2 mg PRN (s/n)
-  Injeção simulada (controle)
-  Fotocoagulação a laser\*\*
-  Laser se necessário#
-  Laser simulado

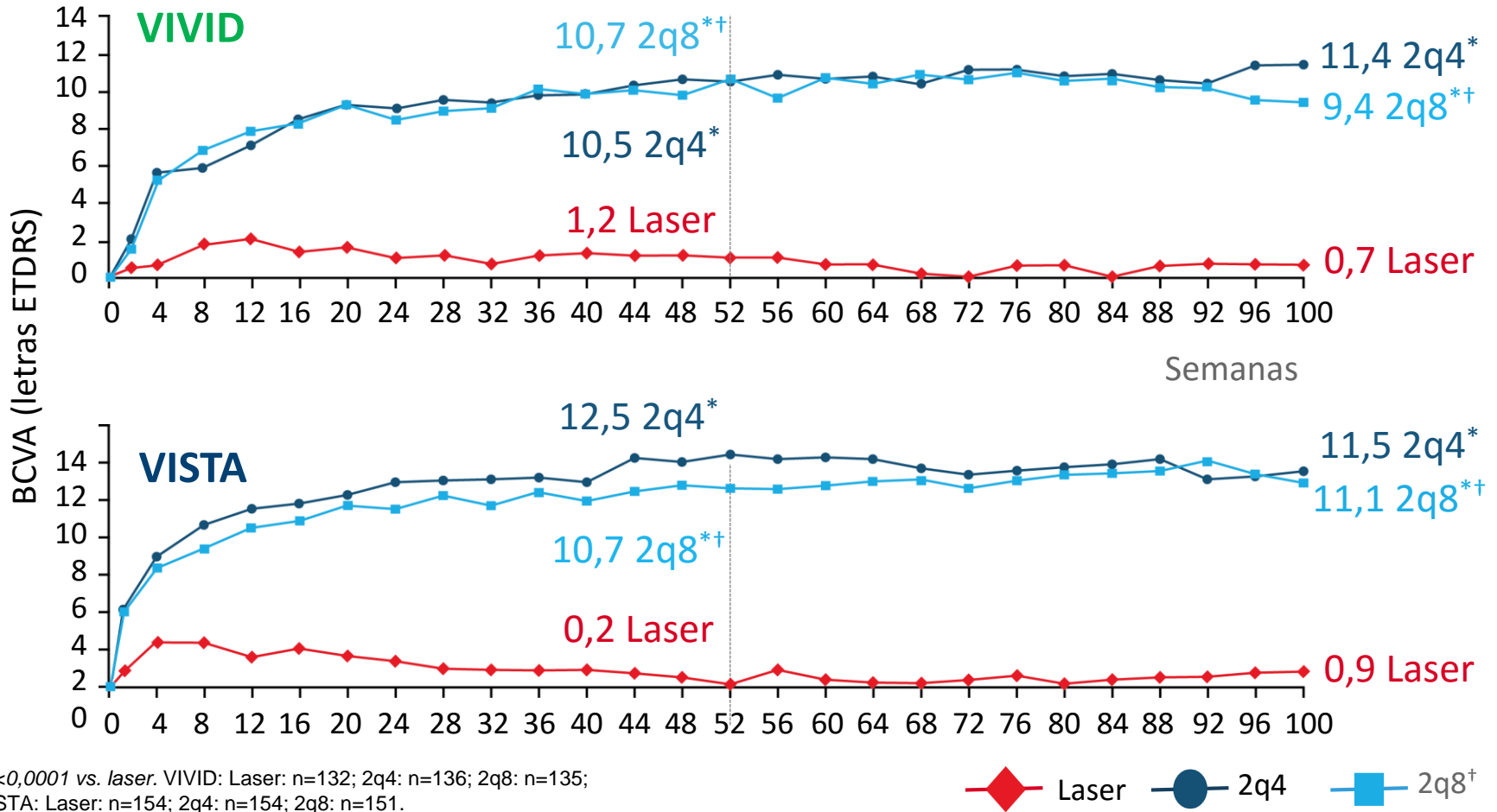
AFL 2q4: aflibercepte 2 mg cada 4 semanas

AFL 2q8\*: aflibercepte 2 mg cada 8 semanas\*

## #Critérios de Retratamento:

- Aumento na ECR em ou dentro de 500 µm do centro da mácula.
- Exudatos duros em ou dentro de 500 µm do centro da mácula, se associado a espessamento da retina adjacente.
- Zona(s) de espessamento da retina ≥ 1 disco de área (qualquer parte dela dentro de 1 diâmetro de disco do centro da mácula).
- Retratamento a Laser não pode ser mais frequente que uma vez a cada 12 semanas.

# Estudos VIVID e VISTA – Eficácia



\* $P < 0,0001$  vs. Laser. VIVID: Laser: n=132; 2q4: n=136; 2q8: n=135;  
 VISTA: Laser: n=154; 2q4: n=154; 2q8: n=151.

Legend: Laser (red diamond), 2q4 (dark blue circle), 2q8\* (light blue square)

Análise total. 2q4: 2 mg a cada 4 semanas; 2q8: 2 mg a cada 8 semanas († após 5 doses de carga); BCVA: Best Corrected Visual Acuity (melhor acuidade visual corrigida); ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

# A Diferença de 2 Linhas de AV é Clinicamente Relevante

Ophthalmic Epidemiol. 2007 Jul-Aug;14(4):205-15.

## **Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19.**

Submacular Surgery Trials Research Group.

### **Abstract**

**PURPOSE:** To evaluate responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) to changes in visual acuity and to provide estimates of minimum clinically meaningful changes in NEI-VFQ scores.

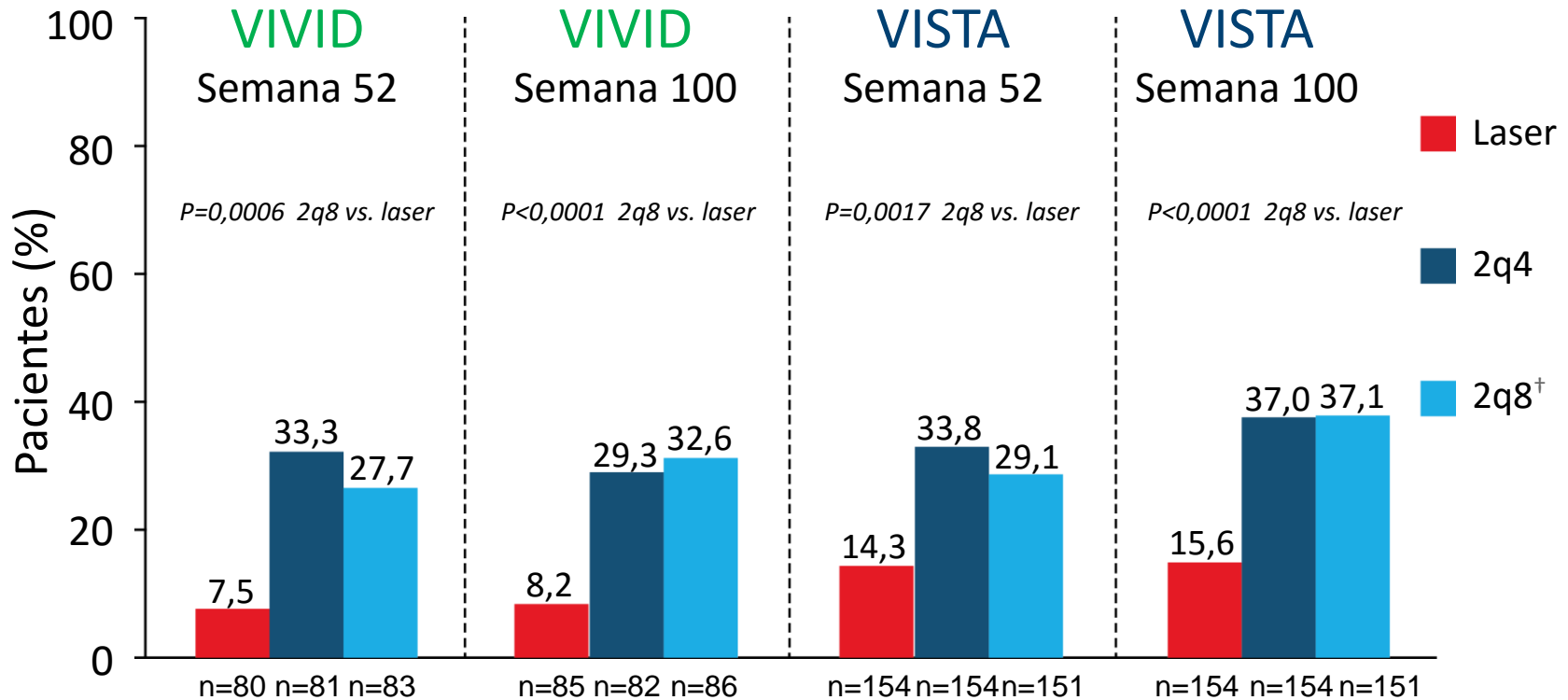
**METHODS:** Data were combined from three clinical trials of submacular surgery for subfoveal choroidal neovascularization. Patients who completed NEI-VFQ interviews and visual acuity measurements at baseline and 2 years later contributed data for analysis. Data were analyzed using anchor-based (relating 2-year change in NEI-VFQ to 2-year change in visual acuity using correlation and linear regression) and distribution-based (standardized response mean) methods.

**RESULTS:** Of 1,015 patients enrolled, 828 patients completed NEI-VFQ interviews and had visual acuity measurements at baseline and 2 years later. Median age of patients was 75 years (range 18 to 94); all patients had subfoveal choroidal neovascularization in at least one eye. Median overall NEI-VFQ score at baseline was 69.9 (mean, 66.5). Based on anchor-based methods, a 2-line change in visual acuity of the better-seeing eye translated to a 3.4-point change in the overall NEI-VFQ score and from 2.4-point to 7.0-point changes in most subscale scores. The NEI-VFQ was sensitive to both gains and losses in visual acuity; the standardized response mean for the overall NEI-VFQ score in patients with a 2-line gain was 0.6 and for patients with 2-line loss was -0.3. In the subgroup of patients with a 2-line loss of visual acuity in the better-seeing eye, patients who had overall NEI-VFQ scores at baseline greater than the median (59.8) had a standardized response mean of -0.9 for the overall NEI-VFQ score and patients who had overall NEI-VFQ scores at baseline at or below the median had a standardized response mean of 0.2 for the overall NEI-VFQ score. A 4-point change in the overall NEI-VFQ and a 5-point change in individual subscale scores corresponded to a small clinically meaningful change.

**CONCLUSIONS:** The NEI-VFQ was responsive to 2-year changes in visual acuity but was less responsive to changes among patients with poorer NEI-VFQ scores at baseline. Based on this analysis, a 4-point change in the overall NEI-VFQ and a 5-point change in individual subscale scores may be considered minimum clinically meaningful within-person changes in NEI-VFQ scores.

**TRIAL REGISTRATION:** ClinicalTrials.gov [NCT00000150](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00000150).

# Proporção de pacientes com melhora $\geq 2$ níveis da RD na escala do DRSS



VIVID: Laser: n=132; 2q4: n=136; 2q8: n=135; VISTA: Laser: n=154; 2q4: n=154; 2q8: n=151.

Análise total. LOCF; 2q4: 2 mg a cada 4 semanas; 2q8: 2 mg a cada 8 semanas († após 5 doses de carga).  
DRSS: Diabetic Retinopathy Severity Scale (Escala de Severidade da Retinopatia Diabética); RD: Retinopatia Diabética.

Table 3. Ocular Serious Adverse Events from Baseline to Week 100

	Control (n = 287)	IAI 2q4 (n = 291)	IAI 2q8 (n = 287)	All IAI (n = 578)
Any ocular SAEs in study eye, n (%)	17 (5.9)	15 (5.2)	11 (3.8)	26 (4.5)
Cataract	1 (0.3)	7 (2.4)	3 (1.0)	10 (1.7)
Cataract, subcapsular	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Corneal epithelium defect	1 (0.3)	0	0	0
Diabetic retinopathy	4 (1.4)	0	0	0
Hyphema	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Lens dislocation	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Macular degeneration	1 (0.3)	0	0	0
Punctate keratitis	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Retinal artery occlusion	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Retinal detachment	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Retinal exudates	1 (0.3)	0	0	0
Retinal hemorrhage	1 (0.3)	0	0	0
Retinal ischemia	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Retinal neovascularization	3 (1.0)	0	0	0
Retinal vascular disorder	1 (0.3)	0	0	0
Visual acuity reduced	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Vitreous hemorrhage	5 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
Injection site injury	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Intraocular pressure increased	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Visual acuity test results abnormal	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Visual field defect	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Cataract operation	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Integrated safety analysis set.

2q4 = 2 mg every 4 weeks; 2q8 = 2 mg every 8 weeks after 5 initial monthly doses; IAI = intravitreal aflibercept injection; SAE = serious adverse event.

# Estudos VIVID e VISTA – Segurança

## VIVID / VISTA combinados

	Laser	AFL 2q4	AFL 2q8 <sup>†</sup>	Todos AFL
N (análise segurança)	287	291	287	578
Qualquer evento APTC, n (%) <sup>‡</sup>	12 (4,2)	21 (7,2)	16 (5,6)	37 (6,4)
Infarto do Miocárdio não fatal, n (%)	7 (2,4)	9 (3,1)	5 (1,7)	14 (2,4)
AVC não fatal, n (%)	3 (1,0)	7 (2,4)	6 (2,1)	13 (2,2)
Morte causa vascular, n (%)	3 (1,0)	6 (2,1)	6 (2,1)	12 (2,1)

\*Como definido por um comitê oculto; apenas eventos com tratamento emergencial incluídos; <sup>‡</sup> pacientes poderia m ter ≥1 eventos.

2q4: 2 mg a cada 4 semanas; 2q8: 2 mg a cada 8 semanas (<sup>†</sup> após 5 doses de carga); AVC: Acidente Vascular Cerebral; AFL: Aflibercepte; APTC: *Antiplatelet Trialists' Collaboration*.

Fluxo Atual

Olhos com EMD



Fotocoagulação a Laser

**OU**

Vitrectomia Via Pars Plana

**OU**

IMPLANTE INTRAVÍTREO DE POLÍMERO  
FARMACOLÓGICO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

## Fluxo Proposto

Olhos com EMD



Fotocoagulação a Laser

**OU**

Vitrectomia Via Pars Plana

**OU**

IMPLANTE INTRAVÍTREO DE POLÍMERO  
FARMACOLÓGICO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

**OU**

FÁRMACO MODULAÇÃO COM ANTIANGIOGÊNICO  
PARA RETINOPATIA DIABÉTICA



## DUT Proposta

## Olhos com EMD



O Tratamento com **ANTIANGIOGÊNICOS** será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios iniciais:

- a. Espessura foveal  $\geq 400\mu\text{m}$  no início do tratamento.
- b. Acuidade visual entre 20/40 e 20/400 no início do tratamento.
- c. Acuidade visual entre 20/25 e 20/30 no início do tratamento se paciente sintomático e edema piorando.

Seguindo o seguinte regime:

- a. Período de indução com 4-6 aplicações mensais no início do tratamento.
- b. Seguimento mensal com aplicações PRN (quando necessário) até Mácula seca (sem sinais de edema macular ao exame de tomografia de coerência óptica) ou Ausência de melhora progressiva. .



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. Mácula seca (sem sinais de edema macular ao exame de tomografia de coerência óptica) ou Ausência de melhora progressiva. .

Ausência de melhora progressiva é definida como ausência de melhora na acuidade visual atribuível ao tratamento com droga antiangiogênica em 2 visitas consecutivas após o período de indução.

# Ranibizumab for treating diabetic macular oedema

Technology appraisal guidance

Published: 27 February 2013

[nice.org.uk/guidance/ta274](http://nice.org.uk/guidance/ta274)

This guidance replaces TA237.

## 1 Guidance

This guidance replaces NICE technology appraisal guidance 237 (published in November 2011). For details see [About this guidance](#).

- 1.1 Ranibizumab is recommended as an option for treating visual impairment due to diabetic macular oedema only if:
- the eye has a central retinal thickness of 400 micrometres or more at the start of treatment and
  - the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme revised in the context of this appraisal.
- 1.2 People currently receiving ranibizumab for treating visual impairment due to diabetic macular oedema whose disease does not meet the criteria in 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.

# Aflibercept for treating diabetic macular oedema

Technology appraisal guidance

Published: 22 July 2015

[nice.org.uk/guidance/ta346](https://www.nice.org.uk/guidance/ta346)

## 1 Guidance

- 1.1 Aflibercept solution for injection is recommended as an option for treating visual impairment caused by diabetic macular oedema only if:
- the eye has a central retinal thickness of 400 micrometres or more at the start of treatment and
  - the company provides aflibercept with the discount agreed in the patient access scheme.
- 1.2 People whose treatment with aflibercept is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue aflibercept until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

# The Royal College of Ophthalmologists



## **Diabetic Retinopathy Guidelines** **December 2012**

(update to section 14.3.4 in July 2013 in accordance with [College Statement on Intravitreal Injections](#))

Scientific Department  
The Royal College of Ophthalmologists  
17 Cornwall Terrace  
Regent's Park  
London NW1 4QW

## DUT Proposta

## Olhos com EMD



O Tratamento com **ANTIANGIOGÊNICOS** será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios iniciais:

- a. Espessura foveal  $\geq 400\mu\text{m}$  no início do tratamento.
- b. Acuidade visual entre 20/40 e 20/400 no início do tratamento.
- c. Acuidade visual entre 20/25 e 20/30 no início do tratamento se paciente sintomático e edema piorando.

Seguindo o seguinte regime:

- a. Período de indução com 4-6 aplicações mensais no início do tratamento.
- b. Seguimento mensal com aplicações PRN (quando necessário) até Mácula seca (sem sinais de edema macular ao exame de tomografia de coerência óptica) ou Ausência de melhora progressiva. .



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. Mácula seca (sem sinais de edema macular ao exame de tomografia de coerência óptica) ou Ausência de melhora progressiva. .

Ausência de melhora progressiva é definida como ausência de melhora na acuidade visual atribuível ao tratamento com droga antiangiogênica em 2 visitas consecutivas após o período de indução.

Inclusão no Rol 2018 de  
Antiangiogênicos no Tratamento de  
Edema Macular Secundário a  
Obstrução Venosa Retiniana com  
Proposta de DUT



**LUCENTIS®**

ranibizumabe

**APRESENTAÇÕES**

Lucentis® 10 mg/mL de solução para injeção - embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea.

**VIA INTRAVÍTREA****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução.

Excipientes: alfa, alfa-treose di-hidratada, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Lucentis® é indicado para:

- o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);
- o tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC) secundária a miopia patológica (MP).

# Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion

## Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study

David M. Brown, MD, FACS,<sup>1</sup> Peter A. Campochiaro, MD,<sup>2</sup> Rishi P. Singh, MD,<sup>3</sup> Zhengrong Li, PhD,<sup>4</sup> Sarah Gray, PhD,<sup>4</sup> Namrata Saroj, OD,<sup>4</sup> Amy Chen Rundle, MS,<sup>4</sup> Roman G. Rubio, MD,<sup>4</sup> Wendy Yee Murahashi, MD,<sup>4</sup> for the CRUISE Investigators\*

**Purpose:** To assess the efficacy and safety of intraocular injections of 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab in patients with macular edema after central retinal vein occlusion (CRVO).

**Design:** Prospective, randomized, sham injection-controlled, double-masked, multicenter clinical trial.

**Participants:** A total of 392 patients with macular edema after CRVO.

**Methods:** Eligible patients were randomized 1:1:1 to receive monthly intraocular injections of 0.3 or 0.5 mg of ranibizumab or sham injections.

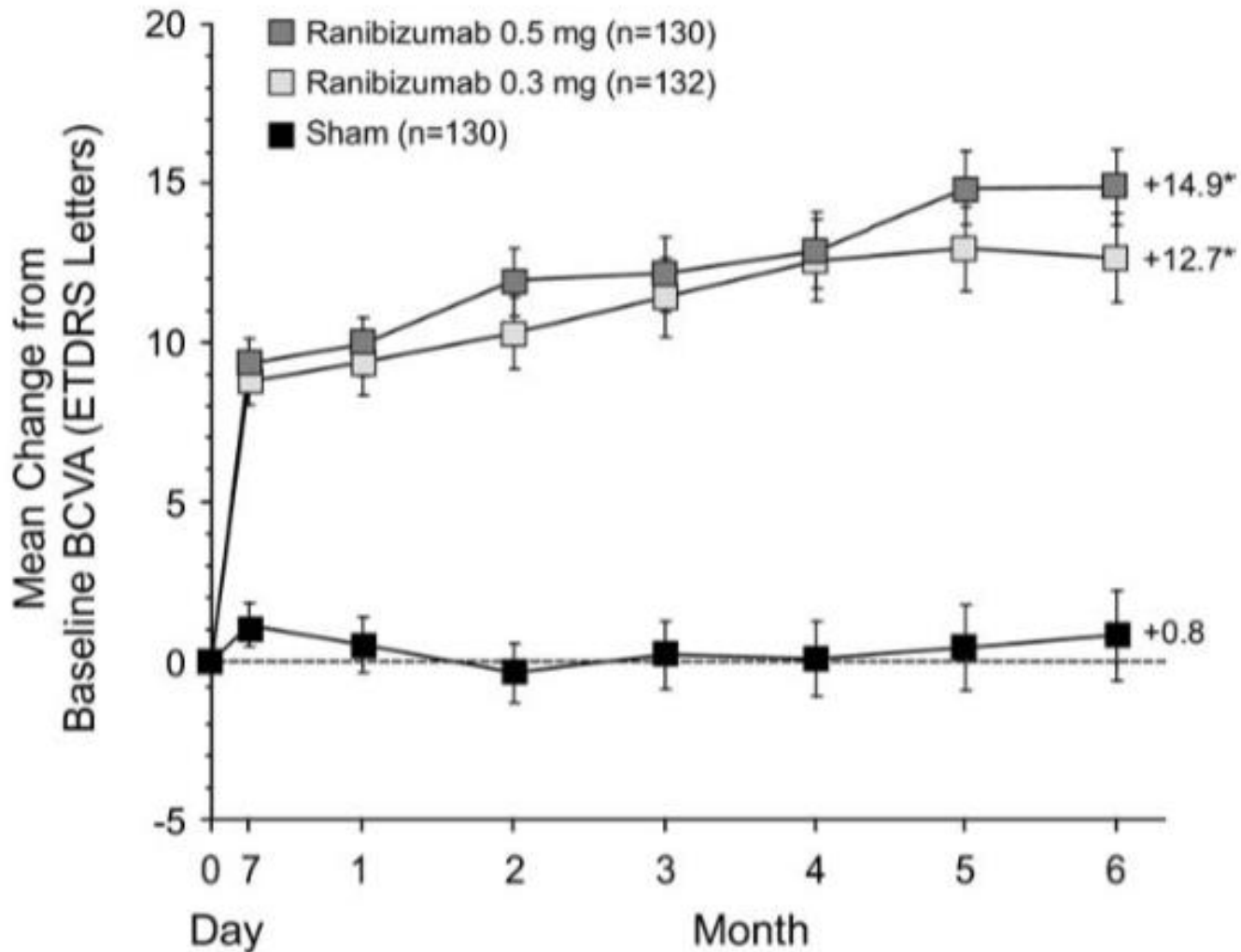
**Main Outcome Measures:** The primary efficacy outcome measure was mean change from baseline best-corrected visual acuity (BCVA) letter score at month 6. Secondary outcomes included other parameters of visual function and central foveal thickness (CFT).

**Results:** Mean (95% confidence interval [CI]) change from baseline BCVA letter score at month 6 was 12.7 (9.9–15.4) and 14.9 (12.6–17.2) in the 0.3 mg and 0.5 mg ranibizumab groups, respectively, and 0.8 (–2.0 to 3.6) in the sham group ( $P < 0.0001$  for each ranibizumab group vs. sham). The percentage of patients who gained  $\geq 15$  letters in BCVA at month 6 was 46.2% (0.3 mg) and 47.7% (0.5 mg) in the ranibizumab groups and 16.9% in the sham group ( $P < 0.0001$  for each ranibizumab group vs. sham). At month 6, significantly more ranibizumab-treated patients (0.3 mg = 43.9%; 0.5 mg = 46.9%) had BCVA of  $\geq 20/40$  compared with sham patients (20.8%;  $P < 0.0001$  for each ranibizumab group vs. sham), and CFT had decreased by a mean of 434  $\mu\text{m}$  (0.3 mg) and 452  $\mu\text{m}$  (0.5 mg) in the ranibizumab groups and 168  $\mu\text{m}$  in the sham group ( $P < 0.0001$  for each ranibizumab group vs. sham). The median percent reduction in excess foveal thickness at month 6 was 94.0% and 97.3% in the 0.3 mg and 0.5 mg groups, respectively, and 23.9% in the sham group. The safety profile was consistent with previous phase III ranibizumab trials, and no new safety events were identified in patients with CRVO.

**Conclusions:** Intraocular injections of 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab provided rapid improvement in 6-month visual acuity and macular edema following CRVO, with low rates of ocular and nonocular safety events.

**Financial Disclosure(s):** Proprietary or commercial disclosure may be found after the references.

*Ophthalmology* 2010;117:1124–1133 © 2010 by the American Academy of Ophthalmology.



**Figure 2.** Mean change from study eye baseline BCVA over time to month 6. \* $P < 0.0001$  versus sham. Earliest statistically significant group difference ( $P < 0.0001$  vs. sham) was at day 7. Vertical bars are  $\pm 1$  standard error of the mean. The last-observation-carried-forward method was used to impute missing data. BCVA = best-corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

**EYLIA®**  
**aflibercepte**

**APRESENTAÇÕES:**

Eylia® (aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte.

**VIA INTRAVÍTREA**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte.

Excipientes: polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, sacarose e água para injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, basicamente “isento de sódio”.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

**1. INDICAÇÕES:**

Eylia® (aflibercepte) é indicado para o tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR));
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

# Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion

## Six-Month Results of the Phase 3 COPERNICUS Study

David Boyer, MD,<sup>1</sup> Jeffrey Heier, MD,<sup>2</sup> David M. Brown, MD,<sup>3</sup> W. Lloyd Clark, MD,<sup>4</sup>  
Robert Vitti, MD, MBA,<sup>5</sup> Alyson J. Berliner, MD, PhD,<sup>5</sup> Georg Groetzgach, MD,<sup>6</sup> Oliver Zeitz, MD,<sup>6,7</sup>  
Rupert Sandbrink, MD, PhD,<sup>6,8</sup> Xiaoping Zhu, PhD,<sup>5</sup> Karola Beckmann, MSc,<sup>6</sup> Julia A. Haller, MD<sup>9</sup>

**Objective:** To assess the efficacy and safety of intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) Trap-Eye in eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

**Design:** Multicenter, randomized, prospective, controlled trial.

**Participants:** One hundred eighty-nine eyes with macular edema secondary to CRVO.

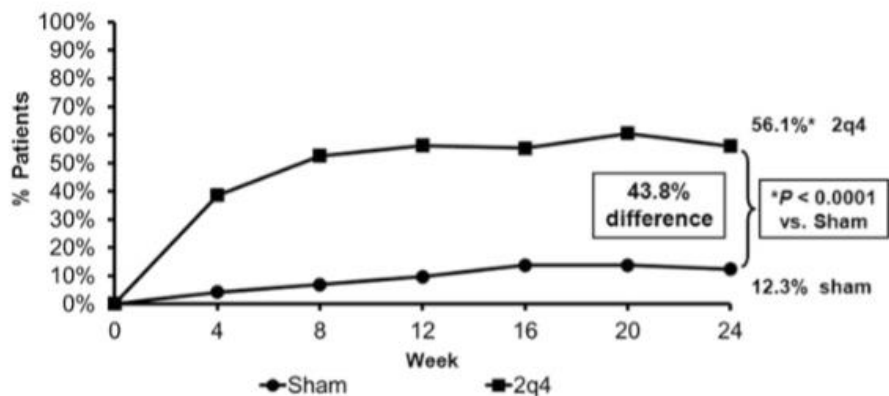
**Methods:** Eyes were randomized 3:2 to receive VEGF Trap-Eye 2 mg or sham injection monthly for 6 months.

**Main Outcome Measures:** The proportion of eyes with a  $\geq 15$ -letter gain or more in best-corrected visual acuity (BCVA) at week 24 (primary efficacy end point), mean changes in BCVA and central retinal thickness (CRT), and proportion of eyes progressing to neovascularization of the anterior segment, optic disc, or elsewhere in the retina.

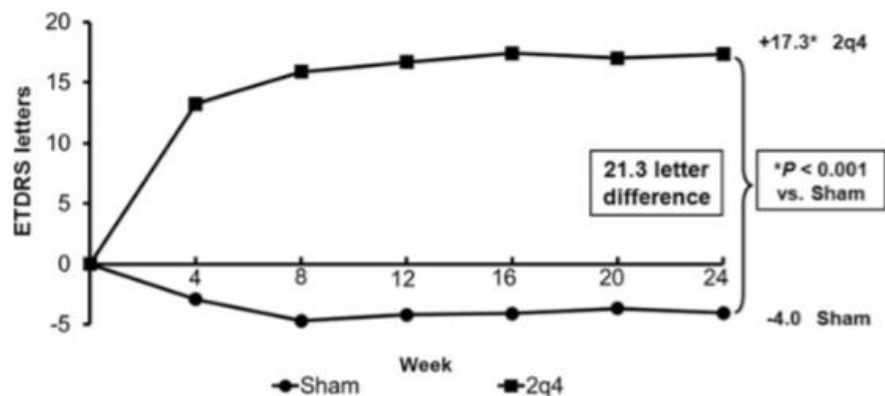
**Results:** At week 24, 56.1% of VEGF Trap-Eye treated eyes gained 15 letters or more from baseline versus 12.3% of sham-treated eyes ( $P < 0.001$ ). The VEGF Trap-Eye treated eyes gained a mean of 17.3 letters versus sham-treated eyes, which lost 4.0 letters ( $P < 0.001$ ). Central retinal thickness decreased by 457.2  $\mu\text{m}$  in eyes treated with VEGF Trap-Eye versus 144.8  $\mu\text{m}$  in sham-treated eyes ( $P < 0.001$ ), and progression to any neovascularization occurred in 0 and 5 (6.8%) of eyes treated with VEGF Trap-Eye and sham-treated eyes, respectively ( $P = 0.006$ ). Conjunctival hemorrhage, reduced visual acuity, and eye pain were the most common adverse events (AEs). Serious ocular AEs were reported by 3.5% of VEGF Trap-Eye patients and 13.5% of sham patients. Incidences of nonocular serious AEs generally were well balanced between both groups.

**Conclusions:** At 24 weeks, monthly intravitreal injection of VEGF Trap-Eye 2 mg in eyes with macular edema resulting from CRVO improved visual acuity and CRT, eliminated progression resulting from neovascularization, and was associated with a low rate of ocular AEs related to treatment.

**Financial Disclosure(s):** Proprietary or commercial disclosure may be found after the references.  
*Ophthalmology* 2012;119:1024–1032 © 2012 by the American Academy of Ophthalmology.



**Figure 2.** Graph showing the percentage of eyes with best-corrected visual acuity (BCVA) improvement of 15 letters or more from baseline to week 24 after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF) Trap-Eye 2 mg or sham treatment. At week 24, BCVA improvement of 15 letters or more was achieved in a significantly higher proportion of eyes treated with VEGF Trap-Eye than in the sham-treated group (\*P<0.001). The last observation carried forward method was used to impute missing data. For week 24, patients who discontinued before 24 weeks and had fewer than 5 injections were considered nonresponders. 2q4 = VEGF Trap-Eye 2 mg every 4 weeks.



**Figure 3.** Graph showing the mean change from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) over 24 weeks after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF) Trap-Eye 2 mg or sham treatment. A significant improvement from baseline in BCVA was observed in the VEGF Trap-Eye group compared with the sham-treated group (\*P<0.001). The last-observation-carried-forward method was used to impute missing data. 2q4 = VEGF Trap-Eye 2 mg every 4 weeks; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

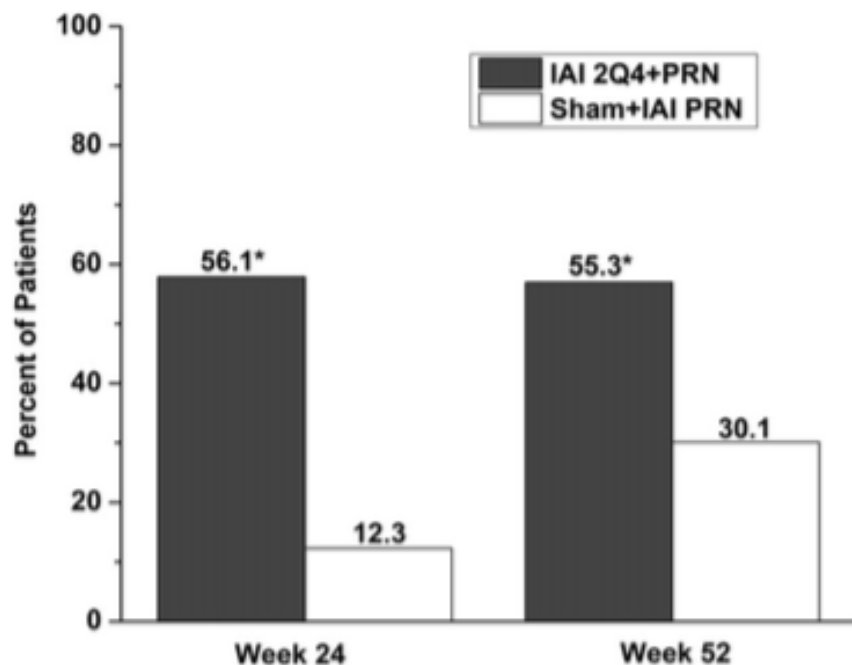


FIGURE 1. Proportion of patients with best-corrected visual acuity improvement  $\geq 15$  letters at weeks 24 and 52 following intravitreal aflibercept and/or sham injections for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. \* $P < .001$ . Missing data were imputed using the last-observation-carried-forward method. 2Q4 = 2 mg every 4 weeks; IAI = intravitreal aflibercept injection; PRN = as needed.

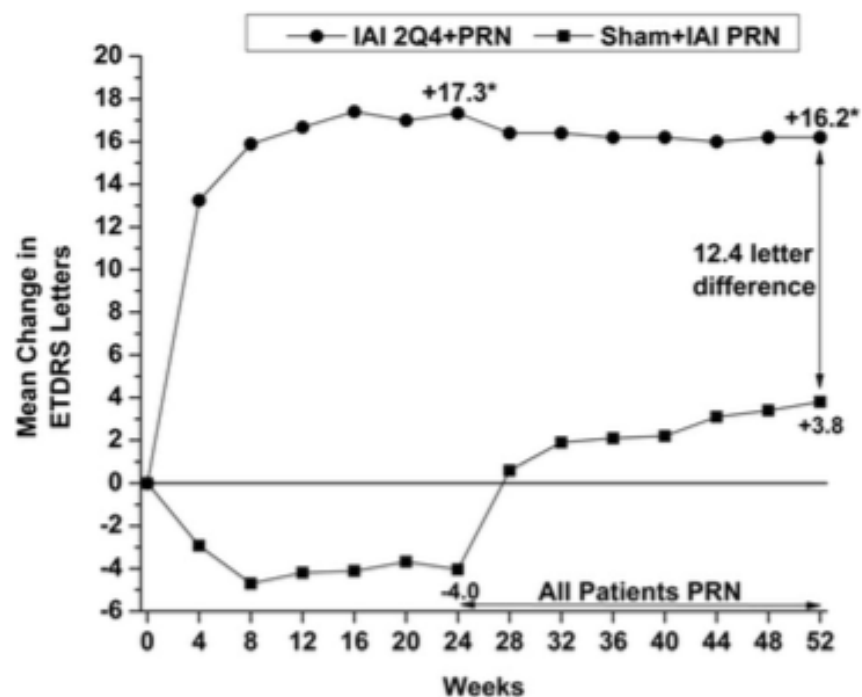


FIGURE 2. Mean change from baseline in best-corrected visual acuity over 52 weeks after intravitreal aflibercept and/or sham injections for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. \* $P < .001$ . Missing data were imputed using the last-observation-carried-forward method. 2Q4 = 2 mg every 4 weeks; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IAI = intravitreal aflibercept injection; PRN = as needed.

Fluxo Atual

Olhos com OVCR ou ORVCR



Fotocoagulação a Laser para ORVCR

**OU**

IMPLANTE INTRAVÍTREO DE POLÍMERO  
FARMACOLÓGICO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA



Fluxo Proposto

Olhos com OVCR ou ORVCR



Fotocoagulação a Laser para ORVCR

**OU**

IMPLANTE INTRAVÍTREO DE POLÍMERO  
FARMACOLÓGICO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

**OU**

FÁRMACO MODULAÇÃO COM ANTIANGIOGÊNICO  
PARA OBSTRUÇÃO VENOSA RETINIANA



O Tratamento com **ANTIANGIOGÊNICOS** será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios iniciais:

- a. Edema macular secundário a OVCR e ORVCR.(28, 29)
- b. Não há restrição de acuidade visual e espessura foveal no início do tratamento p Edema macular em OVCR (30)
- c. Para ORVCR, Acuidade visual entre 20/40 e 20/400 sem isquemia foveal importante à angiografia no início do tratamento (30)

Seguindo o seguinte regime:

- a. Período de indução com aplicações mensais no início do tratamento até alcançar a Máxima Acuidade Visual definida abaixo. (30)
- b. Seguimento mensal com aplicações PRN (quando necessário) até alcançar a Máxima Acuidade Visual. (30)
- c. Se necessário reintroduzir, as aplicações serão realizadas até alcançar a Máxima Acuidade Visual implicando em pelo menos 2 aplicações. (30)



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- a. Possivelmente se não houver melhora na acuidade visual após as 3 primeiras aplicações. Recomendado após 6 aplicações. (30)
- b. Quando alcançar a Máxima Acuidade Visual. (30)

Máxima Acuidade Visual definida como ausência de melhora na acuidade visual atribuível ao tratamento com antiVEGF em 3 visitas consecutivas. (30)



# **Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion**

Technology appraisal guidance

Published: 22 May 2013

[nice.org.uk/guidance/ta283](http://nice.org.uk/guidance/ta283)

## 1 Guidance

1.1 Ranibizumab is recommended as an option for treating visual impairment caused by macular oedema:

- following central retinal vein occlusion or
- following branch retinal vein occlusion only if treatment with laser photocoagulation has not been beneficial, or when laser photocoagulation is not suitable because of the extent of macular haemorrhage **and**
- only if the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme revised in the context of [NICE technology appraisal guidance 274](#).

1.2 People currently receiving ranibizumab whose disease does not meet the criteria in 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.



# **Aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to central retinal vein occlusion**

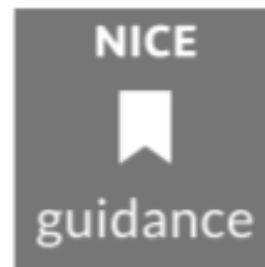
Technology appraisal guidance

Published: 26 February 2014

[nice.org.uk/guidance/ta305](https://www.nice.org.uk/guidance/ta305)

## 1 Guidance

- 1.1 Aflibercept solution for injection is recommended as an option for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to central retinal vein occlusion only if the manufacturer provides aflibercept solution for injection with the discount agreed in the patient access scheme.



# **Aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema after branch retinal vein occlusion**

Technology appraisal guidance

Published: 28 September 2016

[nice.org.uk/guidance/ta409](https://www.nice.org.uk/guidance/ta409)

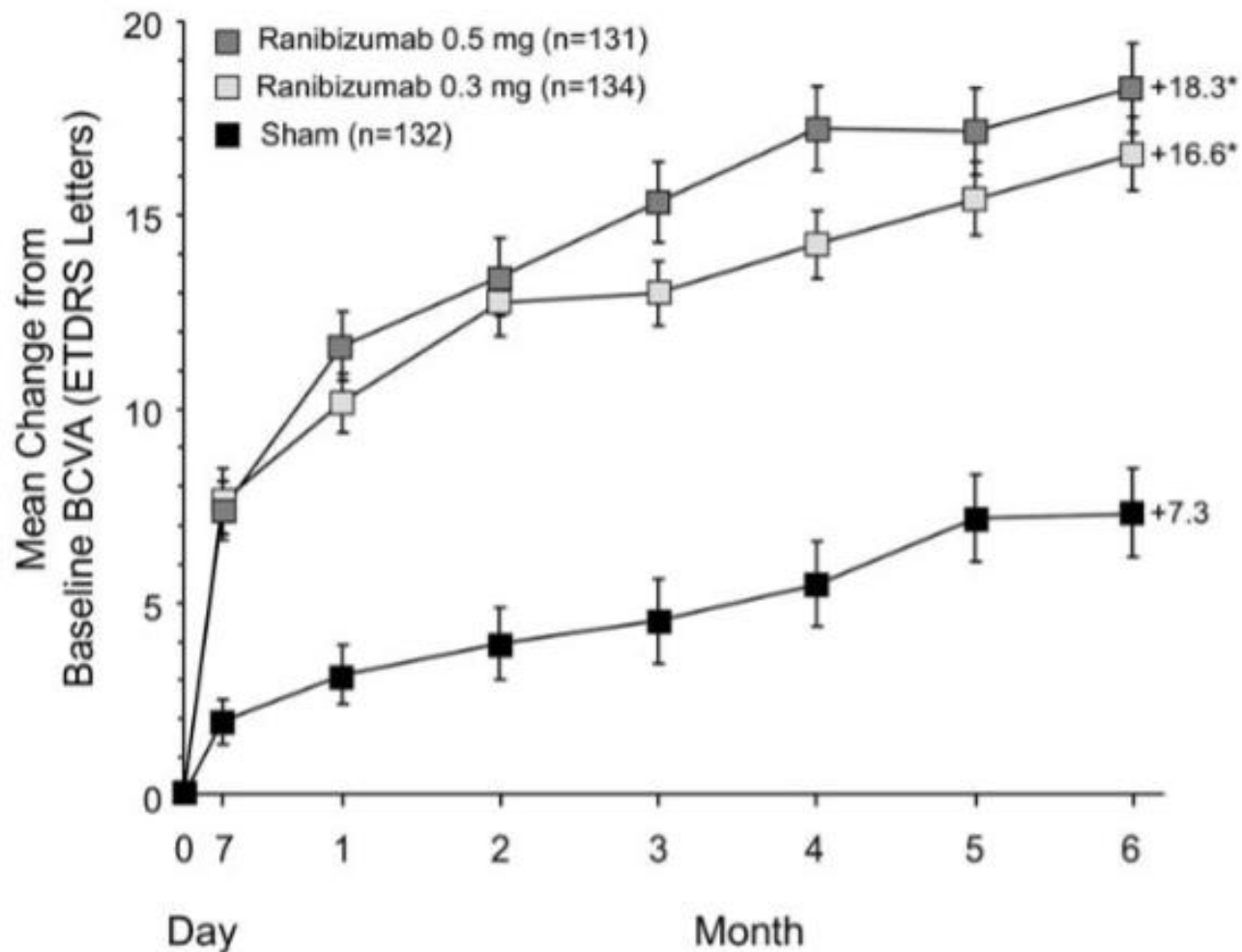
Aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema after branch retinal vein occlusion (TA409)

---

## 1 Recommendations

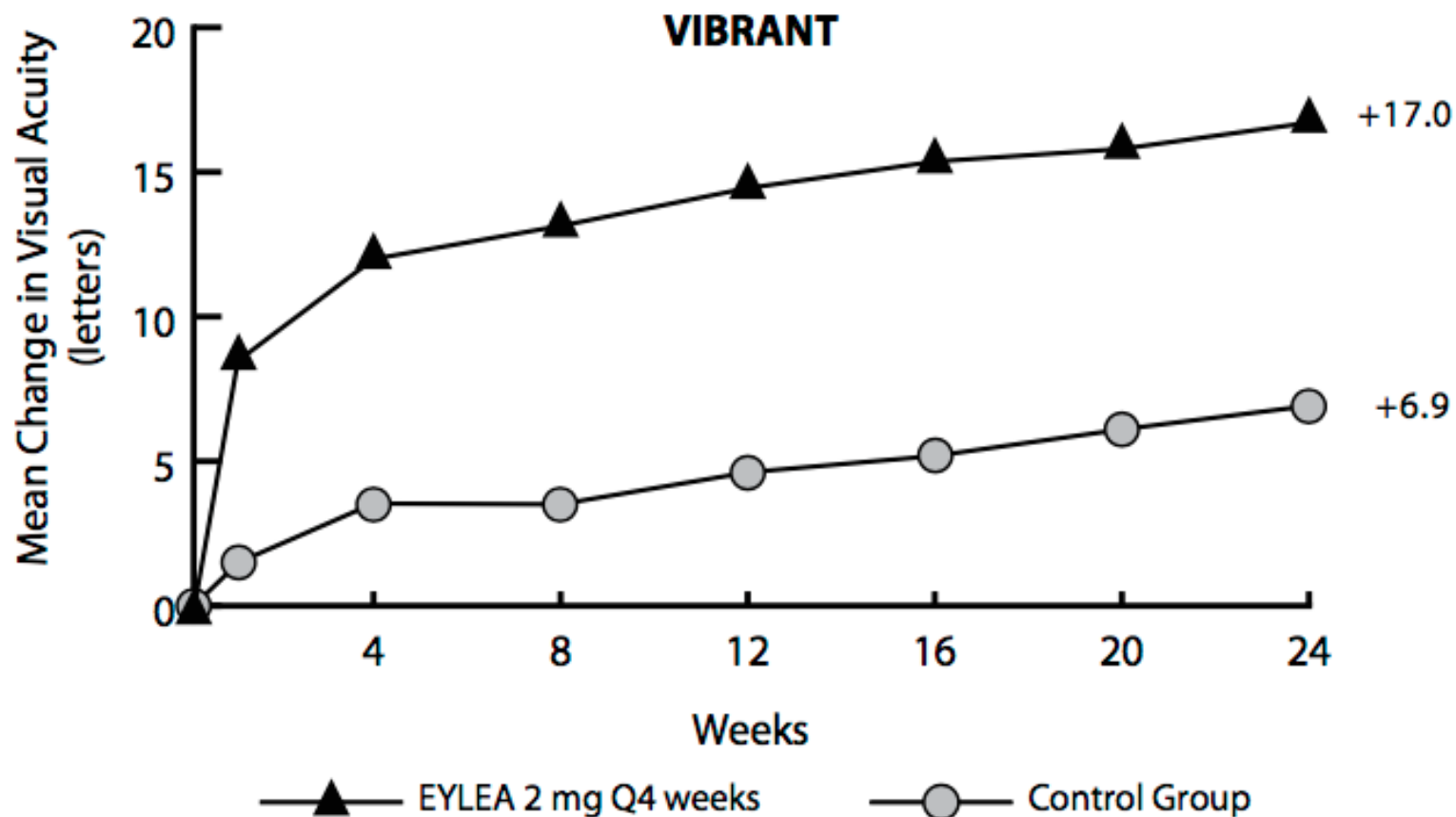
- 1.1 Aflibercept is recommended as an option within its marketing authorisation for treating visual impairment in adults caused by macular oedema after branch retinal vein occlusion, only if the company provides aflibercept with the discount agreed in the patient access scheme.





**Figure 2.** Mean change from study eye baseline BCVA over time to month 6. \* $P < 0.0001$  versus sham. Earliest statistically significant group difference ( $P < 0.0001$  vs sham) was at day 7. Vertical bars are  $\pm 1$  standard error of the mean. The last-observation-carried-forward method was used to impute missing data. BCVA = best-corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

**Figure 10: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 24 in VIBRANT Study**





*The* ROYAL COLLEGE *of*  
OPHTHALMOLOGISTS

---

Clinical Guidelines

# Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines

July 2015

## I. NON-ISCHAEMIC CRVO

### *Baseline*

Visual acuity measurement, colour fundus photographs and fluorescein angiography, OCT, IOP, gonioscopy if ischaemic CRVO is suspected.

If no iris or angle NV and there is OCT evidence of MO:

(a) If visual acuity is 6/96 or better, commence on either intravitreal anti-VEGF therapy or Ozurdex implant

(b) If visual acuity is less than 6/96, the potential for significant improvement in visual acuity is minimal and the risk of ocular neovascularisation is high.

However, eyes with VA < 6/96 may be offered treatment as some of these eyes may respond. The patients should be watched for NVI/NVA

(c) If visual acuity is better than 6/12, it is reasonable to observe the patient for spontaneous resolution as per the judgment of the treating ophthalmologist.

### *Choice of agent*

Ranibizumab and aflibercept are the two anti-VEGF agents recommended by NICE for MO due to CRVO. Ozurdex, a dexamethasone implant is also recommended by NICE for this condition. There is no visual acuity or central macular thickness restriction in the commencement of treatment with any of these agents.

Although any of these drugs may be used as first line for this condition, anti-VEGF is preferred in eyes with a previous history of glaucoma and younger patients who are phakic. Ozurdex may be a better choice in patients with recent cardiovascular events and in those who do not favour monthly injections.



O Tratamento com **ANTIANGIOGÊNICOS** será iniciado com cobertura obrigatória se

Apresenta todos os critérios iniciais:

- Edema macular secundário a OVCR e ORVCR.
- Não há restrição de acuidade visual e espessura foveal no início do tratamento p Edema macular em OVCR
- Para ORVCR, Acuidade visual entre 20/40 e 20/400 sem isquemia foveal importante à angiografia no início do tratamento

Seguindo o seguinte regime:

- Período de indução com aplicações mensais no início do tratamento até alcançar a Máxima Acuidade Visual definida abaixo.
- Seguimento mensal com aplicações PRN (quando necessário).
- Se necessário reintroduzir, as aplicações serão realizadas até alcançar a Máxima Acuidade Visual implicando em pelo menos 2 aplicações.



Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória se

O olho tratado apresentar um dos critérios do Grupo III:

- Possivelmente se não houver melhora na acuidade visual após as 3 primeiras aplicações. Recomendado após 6 aplicações.
- Quando alcançar a Máxima Acuidade Visual.

Máxima Acuidade Visual definida como ausência de melhora na acuidade visual atribuível ao tratamento com antiVEGF em 3 visitas consecutivas.

# Apresentação ANS

Mauro Goldbaum

Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo