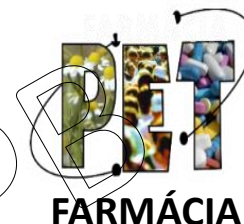


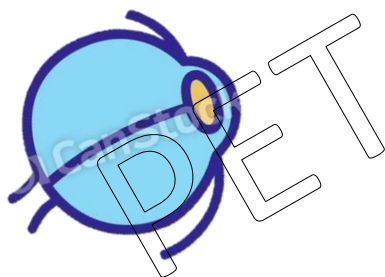


MEC
SECRETARIA DE
EDUCAÇÃO SUPERIOR

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



**Nova indicação terapêutica do medicamento
Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade
(ROP)**



Fernanda Ellen Constantino da Silva

João Pessoa/PB
2023

Justificativa

- **NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA → APROVADA PELA ANVISA**
- **Mudanças relacionadas → doença e público**

APROVADA ANTERIORMENTE

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

NOVA INDICAÇÃO

- Retinopatia da prematuridade (ROP) com zona I (fase 1+, 2+ 3 ou 3+), zona II (estágio 3+) ou RP-PA (RP posterior agressiva).
- **Indicada para recém-nascidos prematuros.**

Introdução

Conceito

- Segundo a definição do Conselho Brasileiro de Oftalmologia Sociedade Brasileira de Pediatria → Retinopatia da Prematuridade (ROP) :

“Uma doença **vasoproliferativa** secundária à **inadequada vascularização da retina imatura** dos **recém-nascidos prematuros** (...)”

- Esse distúrbio → associada a muitas complicações → deficiência visual



- ROP → descrita pela 1ª vez → Terry em 1942 → inicialmente → Fibroplasia retrolenta
- Até o momento → descrição de 3 “epidemias”

1940-1950 → devido ao oxigênio suplementar não monitorado em países industrializados

Década de 90 → iniciou países de baixa e média renda → Europa Oriental e na América Latina → leste e sul asiático

Meados de 1970 → Aumento de sobrevivência de bebês prematuros → cuidado pré-natal

No mundo → cerca de 50 mil crianças são cegas por causa da ROP



<https://www.ifpb.edu.br>

Na América Latina → estima-se que 24.000/100.000 crianças cegas → decorrência de ROP

No Brasil → a ROP é uma das principais causas de cegueira infantil



<https://guaiba.com.br/2018/08/29/brasil-tem-mais-de-208-milhoes-de-habitantes-diz-ibge/>

ROP- Multifatorial - Fatores de risco

Principais FR para o desenvolvimento de ROP:

- a imaturidade ou baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascimento.

Acometimento da doença inversamente proporcional a idade gestacional

Tabela Idade Gestacional

TRIMESTRE	MESES	(até) SEMANAS
1	1 mês	4 semanas e meia
	2 meses	9 semanas
	3 meses	13 semanas e meia
2	4 meses	18 semanas
	5 meses	22 semanas e meia
	6 meses	27 semanas e meia
3	7 meses	31 semanas e meia
	8 meses	36 semanas
	9 meses	40 semanas e meia

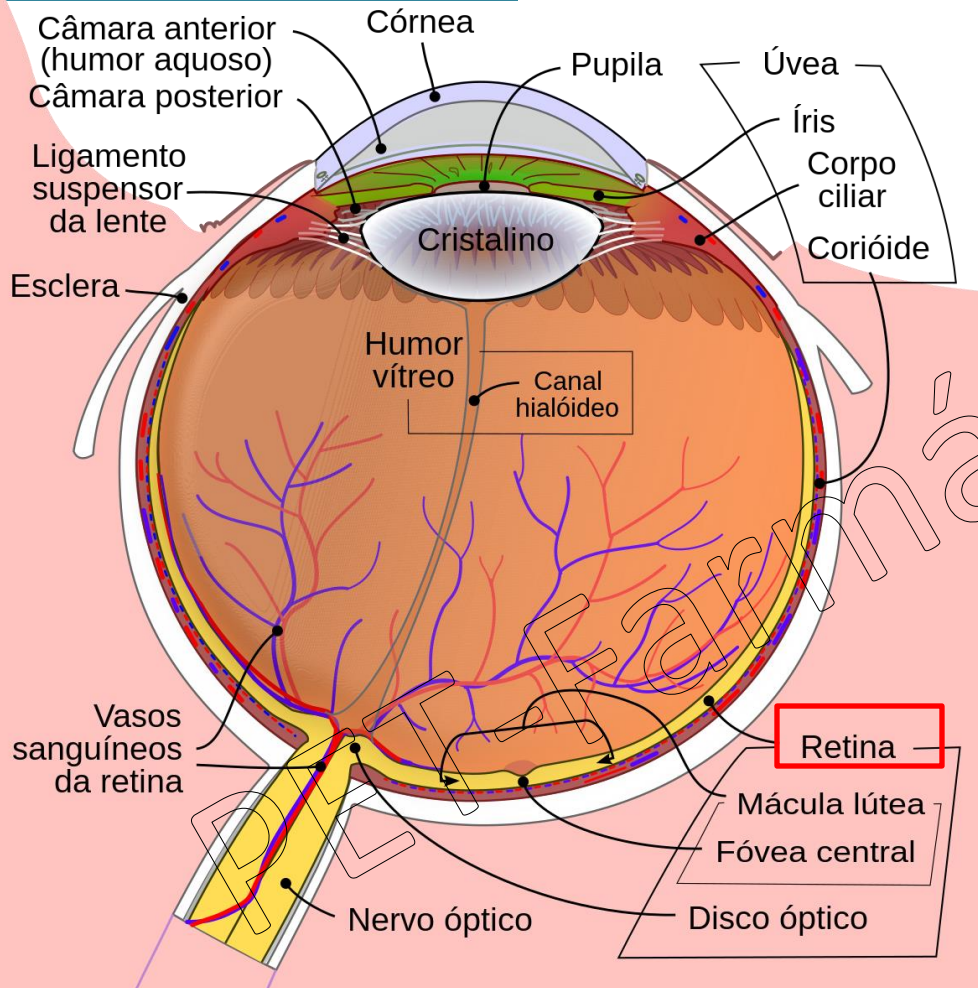
Fonte: Caderneta da Gestante. Ministério da Saúde (2018)

@pri.mamaedobem

ROP- Multifatorial - Fatores de risco

- **Suplementação de oxigênio em neonatos prematuros - uso excessivo**
- **Outros FR que podem estar envolvidos → a gestação gemelar e a idade materna**
- **Progressão de ROP → cegueira → influenciada pelo nível de cuidado neonatal e pela existência de programas eficazes de triagem e de tratamento**
- **Ressalta a necessidade da prevenção, triagem adequada e identificação diagnóstica rápida para adesão ao tratamento**

Retina



- Um dos componentes do olho participa do processo de visão
- Interliga-se ao desenvolvimento gestacional
- A parte nasal da retina vasculariza → em torno de 32 semanas gestacionais e 40 semanas para esse desenvolvimento na porção temporal

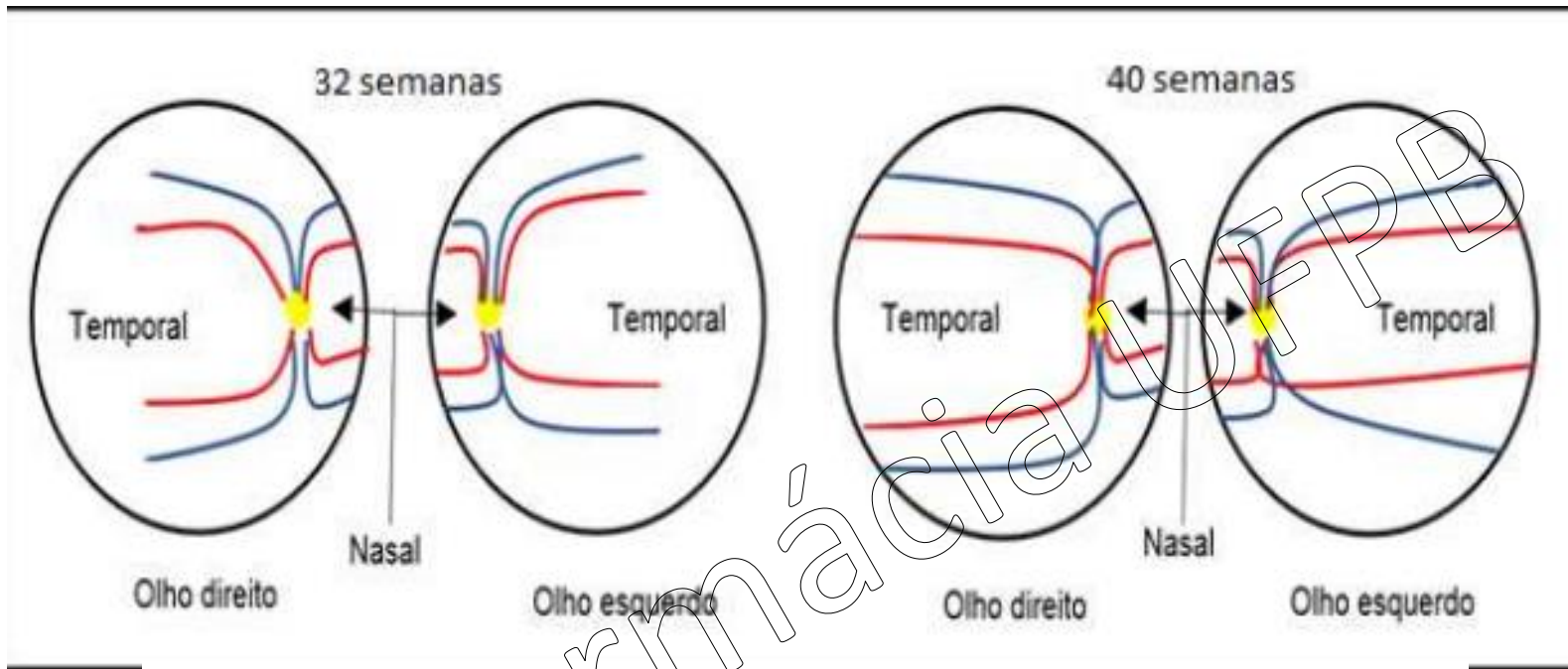
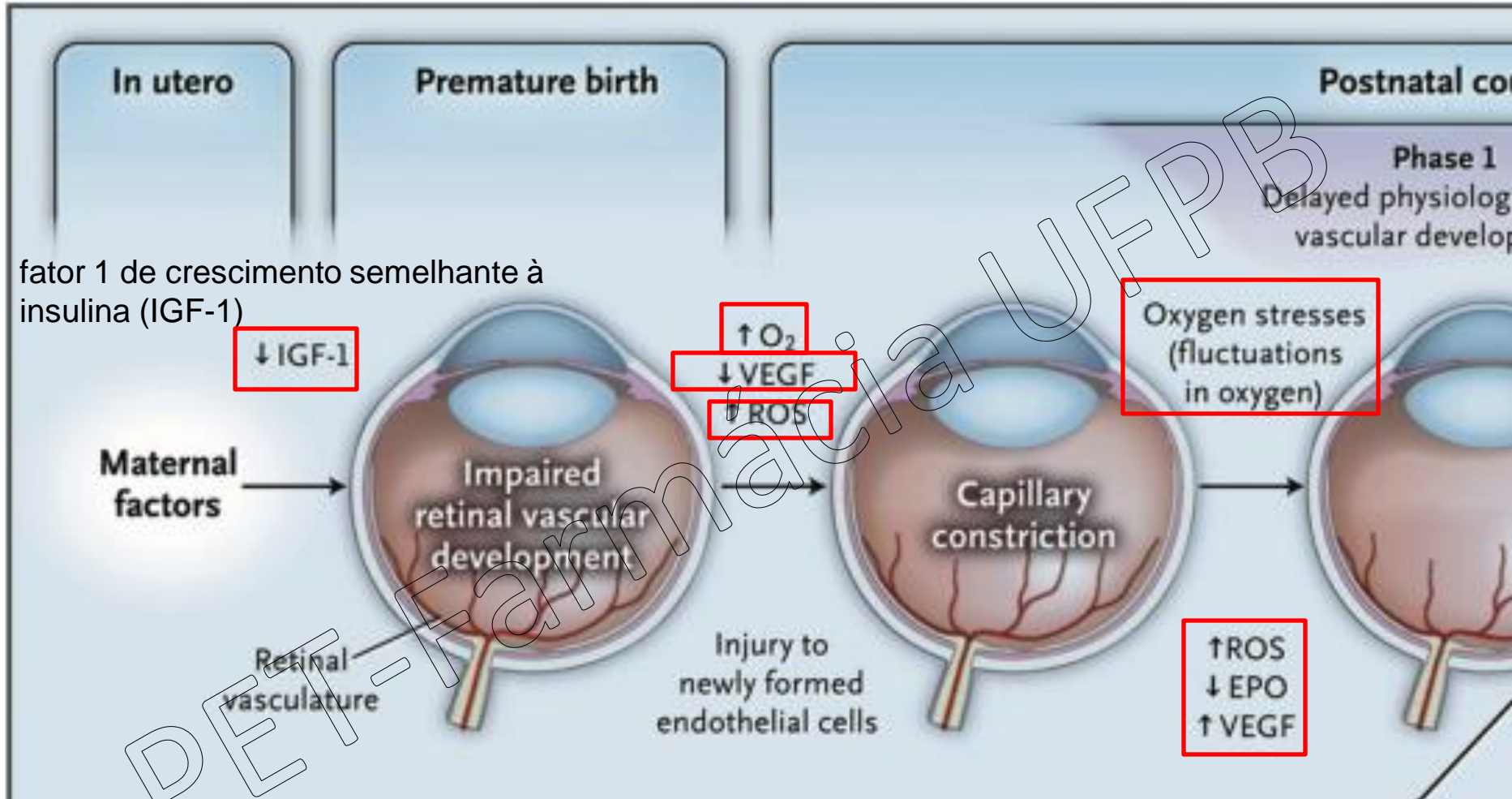


Fig. 1: Desenho esquemático do desenvolvimento normal da vascularização retiniana. Com 32 semanas, há vascularização nasal completa e com 40 semanas há vascularização temporal completa.

Legenda: Em amarelo: nervo óptico. Em vermelho: ramos arteriais retinianos. Em azul: ramos venozos retinianos.

Fisiopatologia



fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)

↓ IGF-1

↑ O₂

↓ VEGF

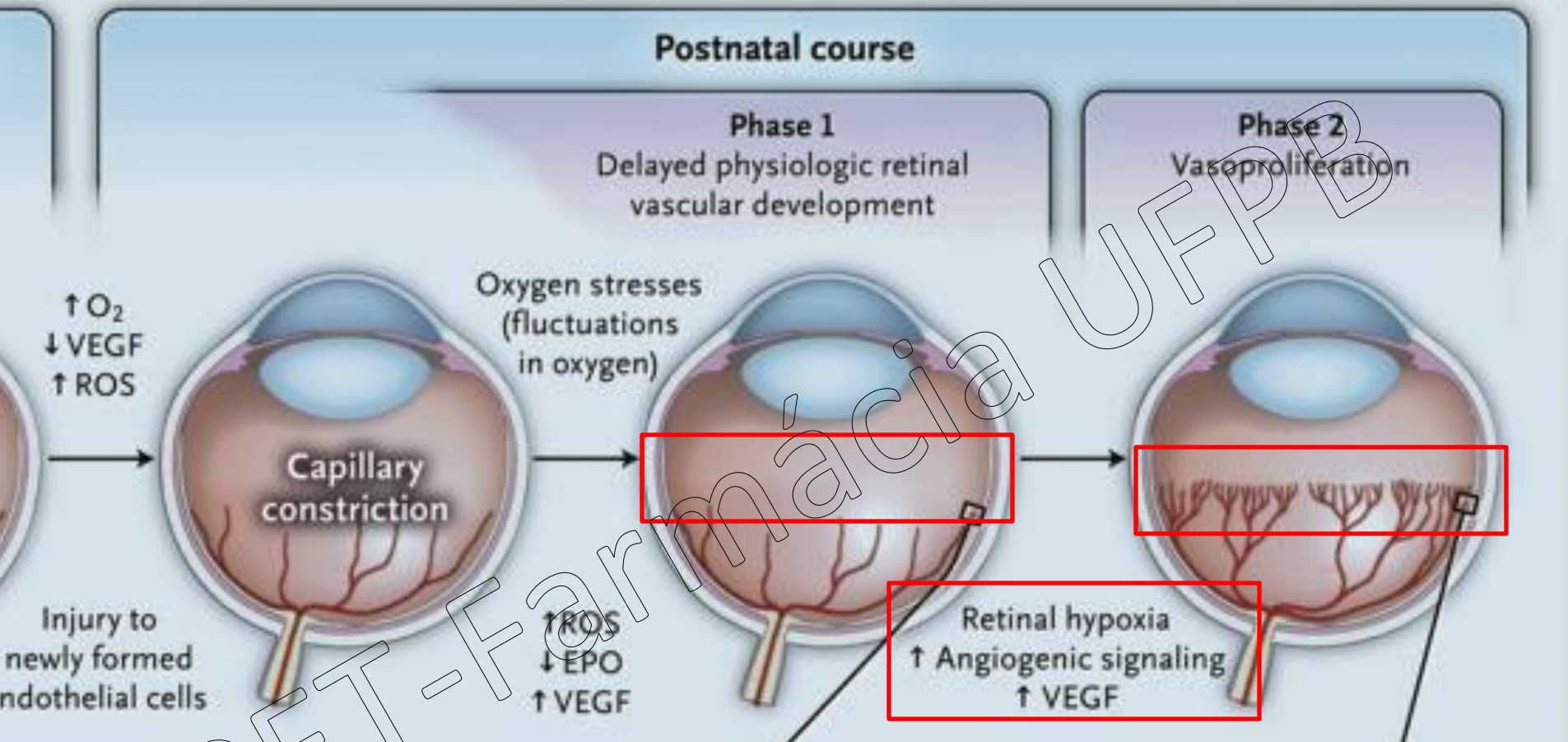
↑ ROS

Oxygen stresses (fluctuations in oxygen)

↑ ROS
↓ EPO
↑ VEGF

fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

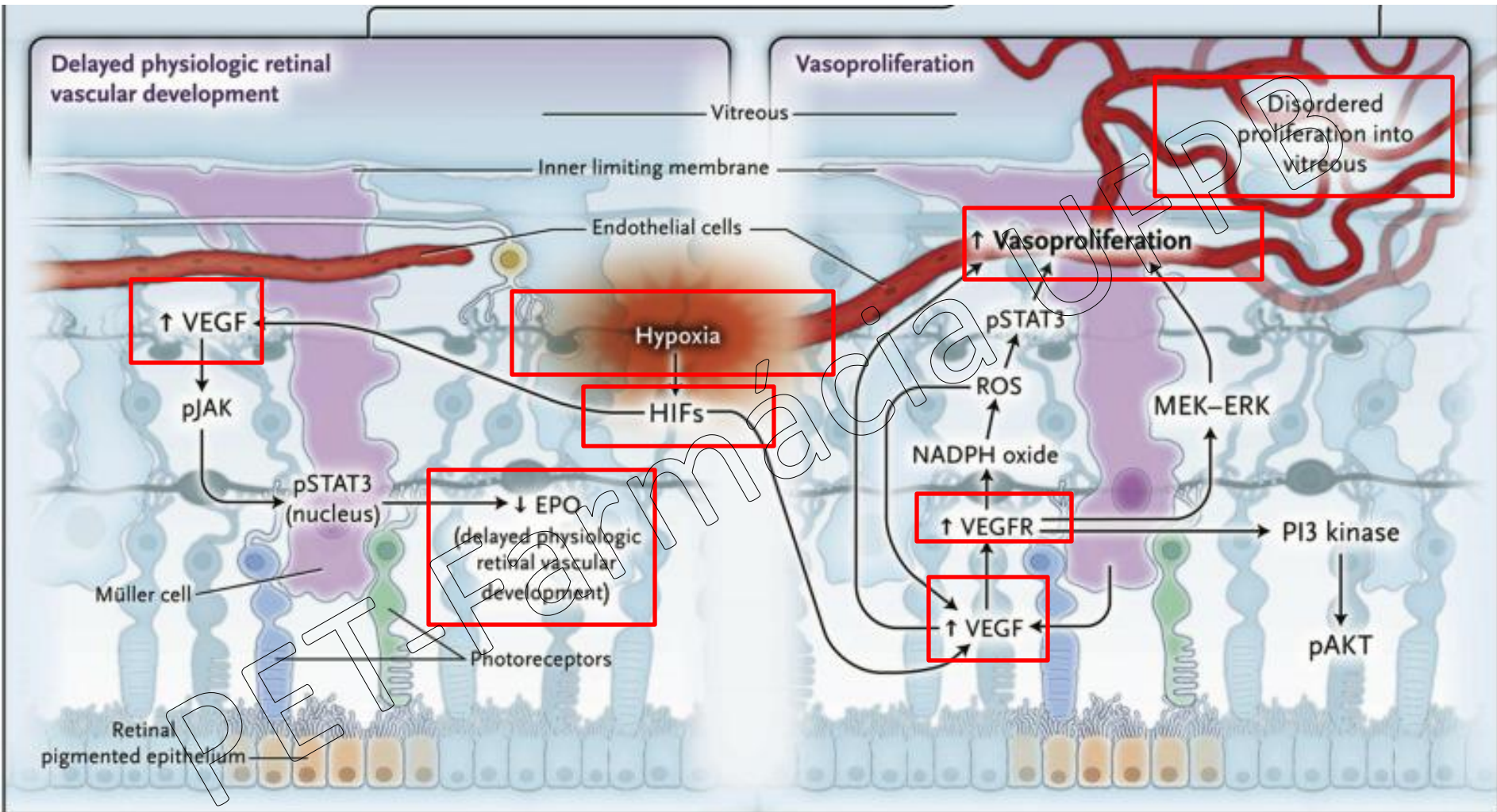
Fisiopatologia



Fase 1: área avascular periférica da retina

Fase 2: forma de angiogênese intravítrea (ou extrarretiniana) pode ocorrer na junção da retina avascular e vascularizada

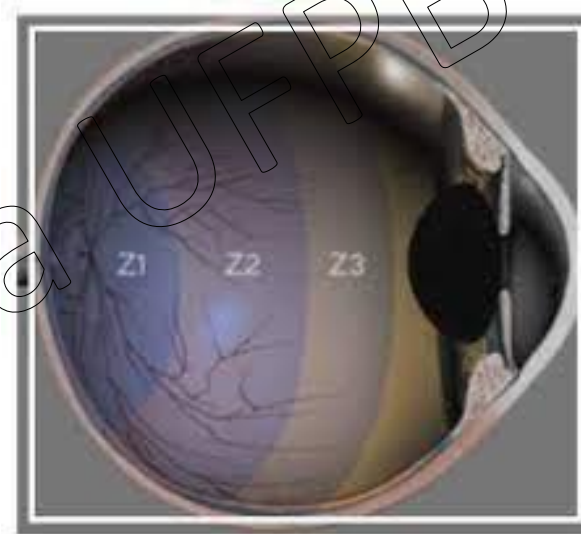
Fisiopatologia



Receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)

Classificação Internacional da ROP (ICROP) → de acordo:

- **Localização olho (zonas I-II-III)**
- **Gravidade (estadiamentos 1-5), e**
- **Extensão em horas (1-12 h).**



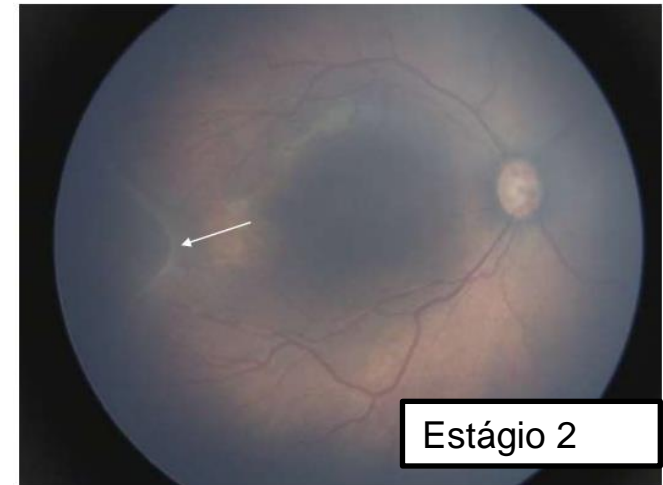
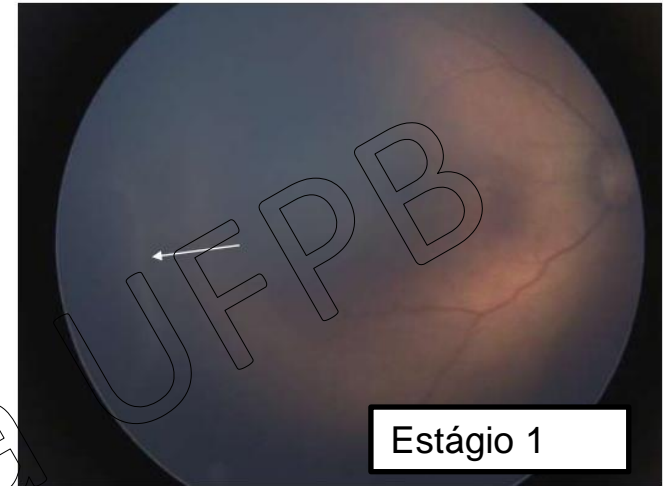
FONTE: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (2018^a)

Presença ou ausência de doença “plus” → dilatação arteriolar e tortuosidade venosa → presença seria um indicador de atividade da doença

Classificação

Tabela 1. Classificação da retinopatia da prematuridade

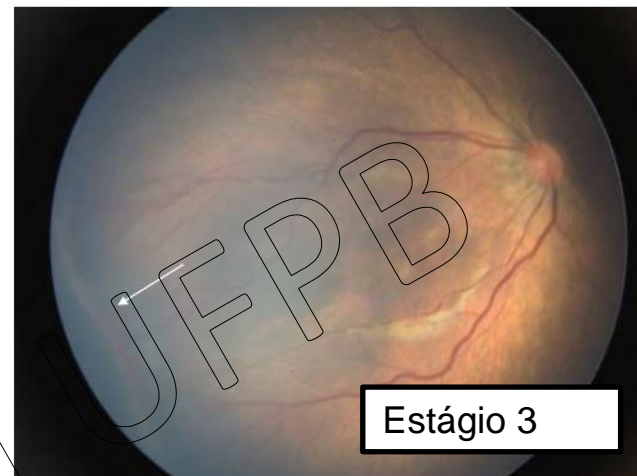
Estágio 1	Linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
Estágio 2	Crista elevada
Estágio 3	Proliferação fibrovascular a partir da crista
Estágio 4	A proliferação pode provocar um descolamento de retina subtotal, (4a, extrafoveal; 4b, descolamento total, incluindo fóvea)
Estágio 5	Descolamento total de retina (funil aberto ou fechado)
Doença limiar (definido pelo CRYO-ROP) (se não tratada pode apresentar resultados anatômicos ruins em 50% dos casos)	Retinopatia estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença "plus" (dilatação arteriolar e venodilatação)
Doença pré-limiar tipo 1 (definido pelo ET-ROP)	Qualquer ROP em zona I com plus (doença posterior agressiva) Estágio 3, zona I, sem plus Estágio 2 ou 3 em zona II, com plus
Doença pré-limiar tipo 2 (definido pelo ET-ROP)	Estágio 1 ou 2, zona I, sem plus Estágio 3, zona 2, sem plus



Classificação

Tabela 1. Classificação da retinopatia da prematuridade

Estágio 1	Linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
Estágio 2	Crista elevada
Estágio 3	Proliferação fibrovascular a partir da crista
Estágio 4	A proliferação pode provocar um descolamento de retina subtotal, (4a, extrafoveal; 4b, descolamento total, incluindo fóvea)
Estágio 5	Descolamento total de retina (funil aberto ou fechado)
Doença limiar (definido pelo CRYO-ROP) (se não tratada pode apresentar resultados anatômicos ruins em 50% dos casos)	Retinopatia estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença "plus" (dilatação arteriolar e venodilatação)
Doença pré-limiar tipo 1 (definido pelo ET-ROP)	Qualquer ROP em zona I com plus (doença posterior agressiva) Estágio 3, zona I, sem plus Estágio 2 ou 3 em zona II, com plus
Doença pré-limiar tipo 2 (definido pelo ET-ROP)	Estágio 1 ou 2, zona I, sem plus Estágio 3, zona 2, sem plus



FONTE: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (2018^a)

- Os bebês com menos de **1500 gramas** e com **idade gestacional inferior a 32 semanas** são submetidos a exames oftalmológicos para monitorar a ROP ainda na UTI neonatal.

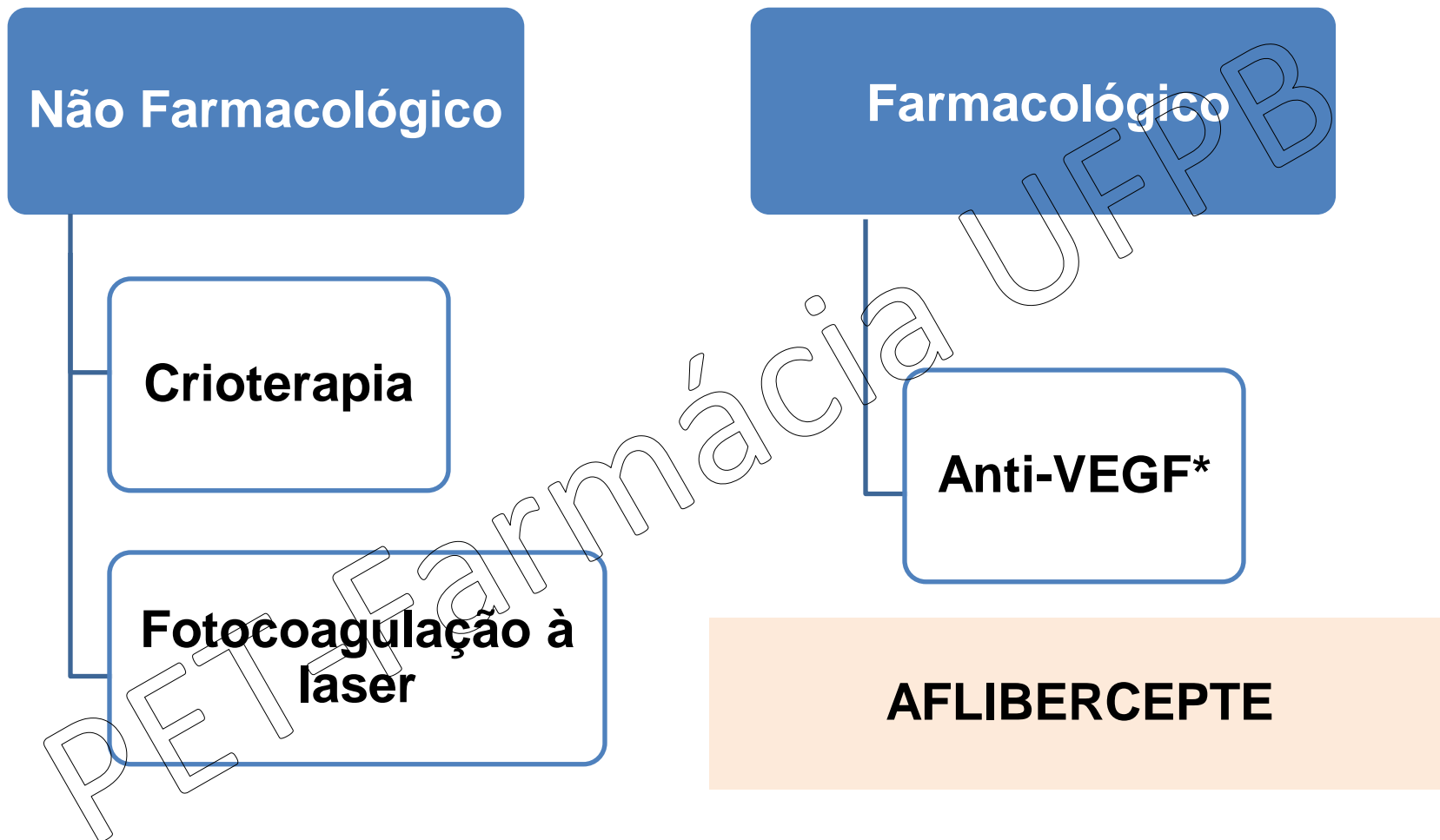


Figura 1. Fotografia de um exame de fundo de olho realizado em um bebê.

- **4ª semana de vida**
- **Oftalmoscopia indireta**
- **Exame de fundo de olho realizado por um oftalmologista com as pupilas dilatadas**

Tratamento

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)



fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)*

Caracterização

- **Nome comercial: Eylia®**
- **Categoria: Produto biológico**
- **Indicação: tratamento da retinopatia da prematuridade (ROP)**
 - **Via de administração: intravítrea**
 - **Frasco-ampola: quantidade suficiente para dose única de 0,01 mL contendo 0,4 mg de aflibercepte**
 - **Características organolépticas:**
Solução aquosa estéril, límpida, de incolor a amarelo claro, isosmótica, com pH 6,2.



Armazenamento

- **Frascos fechados ou as seringas pré-cheias → mantidos sob refrigeração → a 2-8°C (36-46°F) → não congelar**
- **Proteger da luz**
- **Conservar na embalagem original até o momento de uso**

Contra-indicações

- **Reações de hipersensibilidade**
- **Infecção ocular ou periocular**
- **Inflamação intraocular ativa**



FONTE: FREEPIK (2023)

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

- Tempo máximo de plasma: 1-3 dias
- Concentração plasmática máxima: 0,02 mcg/mL

Distribuição:

- Volume de distribuição (Vd): 6 L

Eliminação:

- Meia-vida: 5-6 dias

Efeitos Adversos

- Hemorragia conjuntival (5-9%); - Descolamento de retina (5-6%);
- PIO aumentada (4%); - Edema palpebral (3%);
- Defeito do epitélio da córnea (1%); - Edema da córnea (1%);
- Opacidades lenticulares (1%)

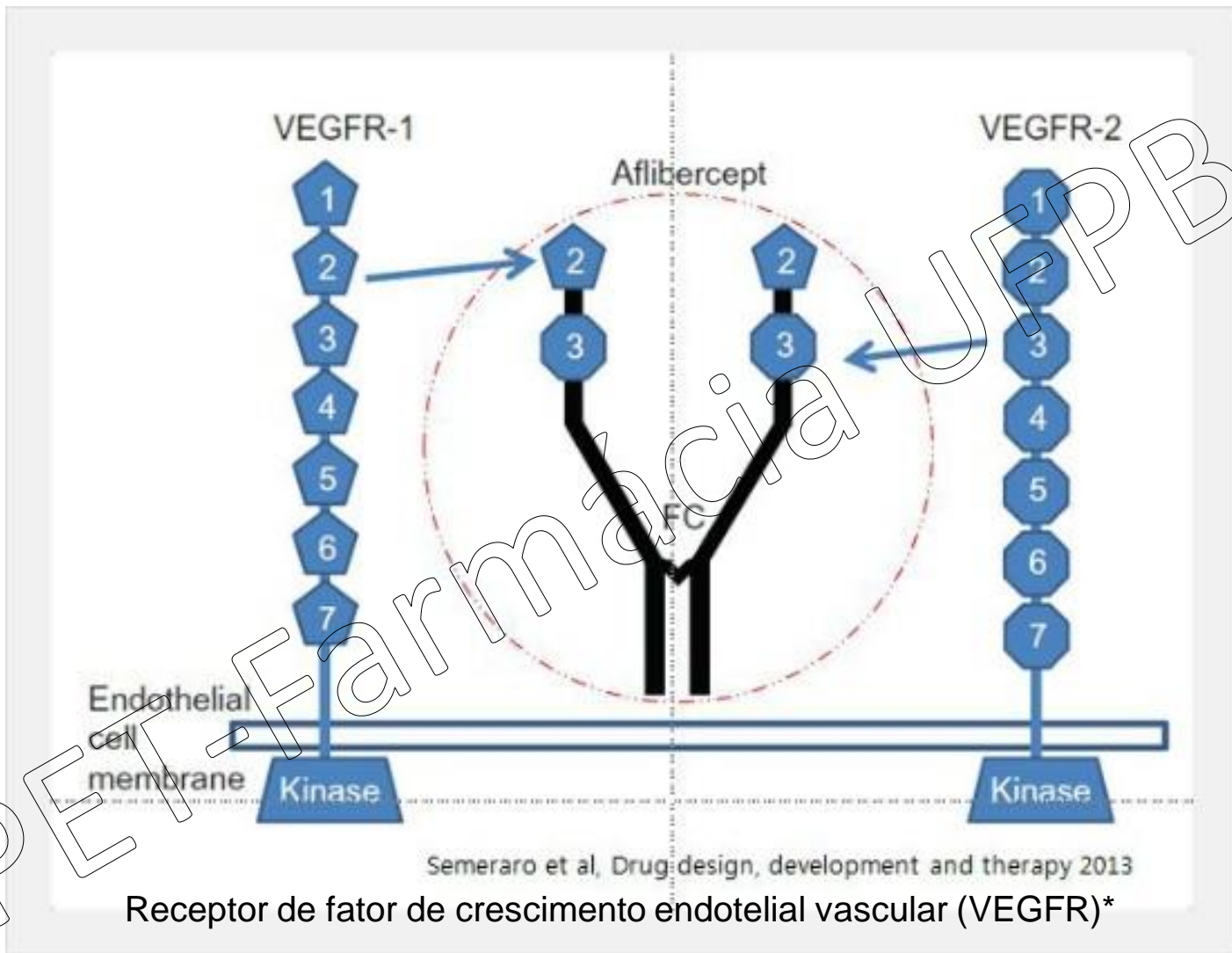
Propriedades Farmacodinâmicas

- O aflibercepte → proteína de fusão recombinante → produzido por tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês (CHO – Chinese hamster ovary).

PET-Farmácia UFPEB

Aflibercepte

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)



(MEDSCAPE, 2023; BAYER, 2023^a; 2023^b)

Aflibercepte

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)

Mecanismo de ação



FONTE: IOC (2023)

Injeção intravítrea

Aflibercepte

Receptor-isca solúvel

(MEDSCAPE, 2023; BAYER, 2023^a; 2023^b)

Aflibercepte

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)

Mecanismo de ação

Liga-se ao VEGF

Maior afinidade que os VEGFR naturais

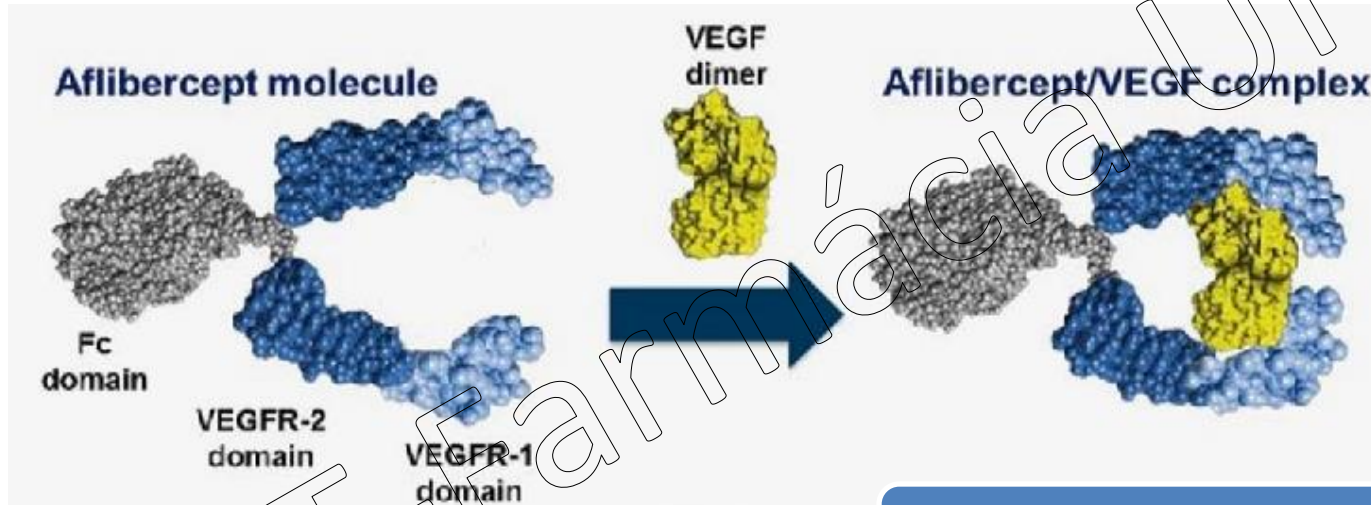


Figure 2. Molecular structure of aflibercept
FONTE: GOOGLE IMAGENS (2023)

Inibição da ligação ao VEGFR e interrupção da cascata de sinalização

(MEDSCAPE, 2023; BAYER, 2023^a; 2023^b)

- Aprovação → estudo clínico de Fase 3 → 20090 (FIREFLEYE)
- Avaliação da **segurança e a eficácia** da injeção intravítrea de aflibercepte 0,4mg/mL comparada ao tratamento com fotocoagulação a laser em pacientes recém-nascidos prematuros com ROP
- Resultados → **85,5%** (aflibercepte 0,4 mg/ml) no início do estudo obtiveram **sucesso no tratamento** em comparação com **82,1%** (tratados com laser)
- Representa → ausência de ROP ativa e desfechos estruturais desfavoráveis 24 semanas após o tratamento inicial

Saúde Baseada em Evidências

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)

- Observado → sucesso sustentado do tratamento até **1 ano de idade** cronológica com não mais do que 2 injeções por olho → em 78,7% dos pacientes alcançado principalmente com uma única injeção
- Além disso → comparada ao tratamento com laser → tratamento com aflibercepte **foi associado a uma menor duração da intervenção e menor necessidade de anestesia geral.**
- ANVISA → Dou publicada em 04/2023
- FDA → aprovado em 02/2023 → como **primeira terapia farmacológica** para bebês prematuros com ROP

Impacto orçamentário

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylea®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)



FONTE: MEDSCAPE (2023)

- **Medicamento alto custo**
- **Em torno de R\$ 4. 000,00 – R\$ 6. 000,00**
- **Alternativa → judicialização do medicamento**

Cuidado Farmacêutico

Nova indicação terapêutica do medicamento Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade (ROP)

- **Participação em estudos Clínicos**

- **Farmacovigilância**

- **Assistência Farmacêutica:**

- **Dispensação**
- **Aquisição**
- **Armazenamento**

- **Segurança do paciente**



FONTE:GOOGLE IMAGENS(2023)

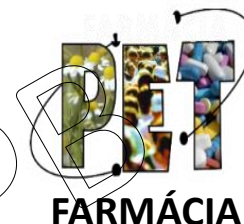
Considerações finais

- **Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença que atinge recém-nascidos prematuros**
- **Distúrbio caracterizado pela proliferação anormal de vasos na retina**
- **Principal causa de cegueira infantil no mundo**
- **É evitável e possui tratamento**
- **Medicamento em foco → Eylia® (aflibercepte)**
- **Primeira terapia farmacológica para o tratamento de recém-nascidos prematuros com ROP**

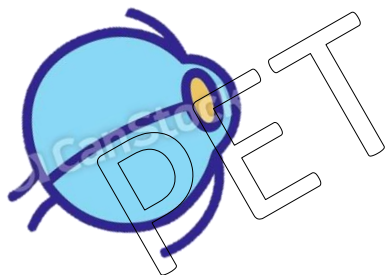


MEC
SECRETARIA DE
EDUCAÇÃO SUPERIOR

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



**Nova indicação terapêutica do medicamento
Aflibercepte (Eylia®) para Retinopatia da Prematuridade
(ROP)**



nanda.ellen.ne@gmail.com

João Pessoa/PB
2023