

PAVBLU®  
(aflibercepte)

Amgen Biotecnologia do Brasil  
Ltda.

Solução injetável

40 mg/mL



**PAVBLU**  
**aflibercepte**

**APRESENTAÇÕES:**

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

Cada frasco-ampola contém um volume nominal de enchimento de 0,278 mL.

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 para pacientes adultos.

Excipientes: sacarose, alfa-alfa-trealose di-hidratada, polissorbato 80 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:**

PAVBLU (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).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

PAVBLU é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre PAVBLU e o medicamento comparador EYLIA.

**Resultados de Eficácia de EYLIA (aflibercepte):**

• **Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A segurança e a eficácia do EYLIA (aflibercepte) foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados em pacientes com DMRI úmida (VIEW 1 e VIEW 2). Um total de 2412 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com EYLIA). As idades dos pacientes variaram de 49 a 99 anos, com média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616 / 1817) dos pacientes randomizados para o tratamento com EYLIA tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 63% (1139/1817) tinham 75 anos ou mais. Em cada estudo clínico, os pacientes foram randomicamente distribuídos numa proporção de 1:1:1:1 para 1 dos 4 regimes de dose a seguir:

2 mg de EYLIA administrados a cada 8 semanas, após 3 doses mensais iniciais (2Q8 de EYLIA);

2 mg de EYLIA administrados a cada 4 semanas (2Q4 de EYLIA);

0,5 mg de EYLIA administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de EYLIA);

0,5 mg de ranibizumabe administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de ranibizumabe).

No segundo ano dos estudos, os pacientes continuaram a receber a dose para a qual foram inicialmente randomizados, contudo em uma frequência modificada, indicada através da avaliação dos resultados visuais e anatômicos, com intervalo máximo de dose de 12 semanas, definida no protocolo.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes estabelecida no protocolo que mantiveram a visão, definido como perda menor que 15 letras de acuidade visual na semana 52, desde o período basal.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de EYLIA, mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de EYLIA mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Em ambos os estudos EYLIA demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe.

Resultados detalhados das análises combinadas de ambos os estudos são apresentados na Tabela 1 e no Gráfico 1 a seguir.

**Tabela 1: Resultados de eficácia na Semana 52 (análise primária) e Semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2**

Resultados de Eficácia	2Q8 de EYLIA (aflibercepte) <sup>E)</sup> (EYLIA (aflibercepte) 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções desde o período basal	7,6	11,2	12,3	16,5
Número médio de injeções da semana 52 a 96		4,2		4,7

Proporção de pacientes que perdeu menos que 15 letras a partir do período basal (PPS <sup>A)</sup>	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Diferença <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8% (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Alteração Média da BCVA em relação ao período basal conforme medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>A)</sup>	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferença na média de alteração de LS <sup>A)</sup> (letras ETDRS) <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Número de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras a partir do período basal	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

<sup>A)</sup> BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LS: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivados de ANCOVA.

PPS: Per Protocol Set (Conjunto por Protocolo).

<sup>B)</sup> FAS: Full analysis set (Conjunto Completo para análise), LOCF = Last Observation Carried Forward – (Observação mais recente) para todas as análises exceto proporção de pacientes que mantiveram a acuidade visual na semana 52 que é o conjunto por protocolo (PPS).

<sup>C)</sup> A diferença é o valor do grupo de EYLIA menos o valor do grupo de ranibizumabe.

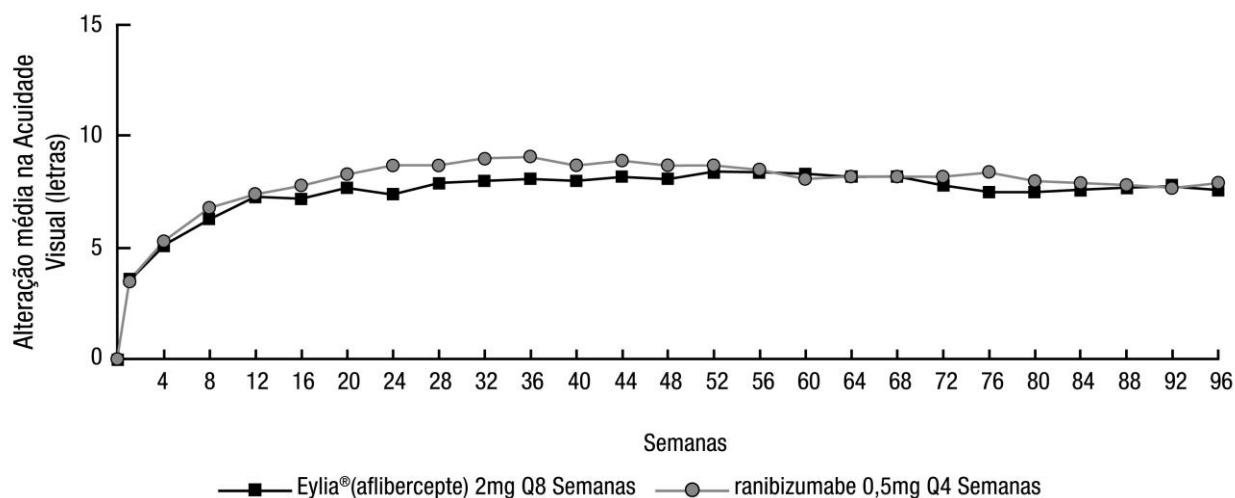
O valor positivo favorece EYLIA.

<sup>D)</sup> Intervalo de Confiança (IC) calculado pela aproximação normal.

<sup>E)</sup> Após o início do tratamento com três doses mensais.

<sup>F)</sup> Um intervalo de confiança situado totalmente acima de -10% indica a não inferioridade de EYLIA em relação ao ranibizumabe.

**Gráfico 1: Alteração média na acuidade visual a partir dos valores basais até a Semana 96, dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2**



GRH2816PT v1

Em uma análise combinada de dados dos estudos VIEW1 e VIEW2, EYLIA demonstrou alterações clinicamente significativas a partir do período basal no desfecho de eficácia secundária pré-especificado no questionário do National Eye Institute Visual Function (NEI VFQ-25), sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumabe. A magnitude destas alterações foi similar àquelas vistas nos estudos publicados, que corresponderam ao ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi em geral mantida até a última avaliação na semana 96, e em 2-4% dos pacientes foi necessário aplicar todas as injeções mensalmente, e um terço dos pacientes precisou de pelo menos uma injeção com intervalo de tratamento de somente um mês.

Diminuições na área média de neovascularização coroidal (NVC) foram evidentes em todos os grupos de dose em ambos os estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, tipo de lesão, tamanho da lesão), em cada estudo e na análise combinada, foram consistentes com os resultados nas populações gerais.

ALTAIR foi um estudo de 96 semanas multicêntrico, randomizado, aberto com 247 pacientes japoneses sem tratamento prévio para DMRI do tipo neovascular ou úmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de EYLIA seguindo dois intervalos de ajustes diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime de dose de tratar e estender.

Todos os pacientes receberam doses mensais de 2 mg de EYLIA por 3 meses, seguido de uma injeção após mais 2 meses de intervalo. Na semana 16, os pacientes foram randomizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) Regime de tratar e estender de EYLIA com 2 semanas de ajuste e 2) Regime de tratar e estender de aflibercepte com 4 semanas de ajuste. A extensão ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidida baseada no critério

visual e/ou anatômico definido em protocolo com intervalo máximo de 16 semanas para ambos os grupos.

O desfecho primário de eficácia foi uma mudança média na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity) a partir do período basal até a semana 52.

O desfecho secundário de eficácia foi a proporção de pacientes que não perderam  $\geq 15$  letras e a proporção de pacientes que ganharam no mínimo 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity) a partir do período basal até a semana 52.

Na semana 52, pacientes do braço regime tratar e estender com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o período basal em comparação a 8,4 letras para aqueles do grupo de 4 semanas de ajuste [diferença média de LS em letras (95% IC): -0,4(-3,8; 3,0), ANCOVA]. A proporção de pacientes que não perderam  $\geq 15$  letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de pacientes que ganharam  $\geq 15$  letras na semana 52 foi 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e 30,9% no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de pacientes que estenderam o intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 42,3% no grupo de ajuste de 2 semanas e 49,6% no grupo de ajuste de 4 semanas. Além disso, no grupo de ajuste de 4 semanas 40,7% dos pacientes foram estendidos para 16 semanas de intervalo. Na última visita até a semana 52, 56,8% e 57,8% dos pacientes do grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada para um intervalo de 12 semanas ou mais.

No segundo ano do estudo, a eficácia foi mantida em geral até e incluindo a última avaliação na semana 96, com um ganho médio de 7,6 letras desde período basal para o grupo de 2 semanas de ajuste e 6,1 letras para o grupo de 4 semanas de ajuste. A proporção de pacientes que estendeu seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 56,9% no grupo de ajuste de 2 semanas e 60,2% no grupo de ajuste de 4 semanas. Na última visita anterior a semana 96, 64,9% e 61,2% dos pacientes nos grupos de 2 semanas e 4 semanas de ajuste, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada em um intervalo de 12 semanas ou mais. Durante o segundo ano de tratamento os pacientes em ambos os grupos de 2 semanas e 4 semanas de ajuste receberam uma média de 3,6 e 3,7 injeções, respectivamente. Durante o período de tratamento de 2 anos os pacientes receberam uma média de 10,4 injeções.

Perfis de segurança ocular e sistêmica foram semelhantes à segurança observada nos estudos pivotais VIEW1 e VIEW2.

#### ● Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR)

A segurança e a eficácia de EYLIA (aflibercepte) foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por injeções simuladas, em pacientes com edema macular secundário à OVCR (COPERNICUS e GALILEO). Um total de 358 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com EYLIA). A idade dos pacientes variou de 22 a 89 anos, com média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos pacientes randomizados ao tratamento com EYLIA tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 18% (38/217) tinham 75 anos ou mais. Em ambos os estudos, os pacientes foram distribuídos randomicamente em uma razão de 3:2 nos grupos de 2 mg de EYLIA administrados a cada 4 semanas (2Q4) ou no grupo controle recebendo injeções simuladas a cada 4 semanas num total de 6 injeções.

Após 6 meses de injeções mensais consecutivas, os pacientes receberam tratamento somente se fossem preenchidos os critérios pré-especificados para retratamento, exceto para os pacientes do grupo controle do estudo GALILEO, que continuaram a receber injeções simuladas (controle para controle) até a semana 52. Deste ponto em diante, todos os pacientes foram tratados se o critério pré-especificado fosse atendido.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24, comparando-se com os valores basais. Uma variável de eficácia secundária foi a alteração na acuidade visual na semana 24 comparada com valores basais.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de EYLIA em ambos os estudos pivotais. A melhora máxima na acuidade visual foi alcançada no mês 3 com estabilização subsequente do efeito sobre a acuidade visual e a espessura central da retina (ECR) até o mês 6. A diferença estatisticamente significativa foi mantida até a semana 52.

Resultados detalhados das análises de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e no Gráfico 2 a seguir.

**Tabela 2: Resultados de eficácia na semana 24, na semana 52 e na semana 76/100 (conjunto completo de análises com LOCF<sup>C</sup>) nos estudos COPERNICUS e GALILEO**

Resultados de Eficácia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Controle (N = 73)	EYLIA (aflibercepte) 2mg Q4 (N = 114)	Controle <sup>E</sup> (N = 73)	EYLIA (aflibercepte) 2mg (N = 114)	Controle <sup>E,F</sup> (N = 73)	EYLIA (aflibercepte) <sup>F</sup> 2 mg (N = 114)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%
Diferença ponderada <sup>A,B,E</sup> (IC de 95%) Valor-p		44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003
Alteração média da BCVA <sup>C</sup> em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>C</sup> (SD)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)

Diferença na média LS <sup>A,C,D,E</sup> (IC de 95%) Valor-p		21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001
Resultados de Eficácia	GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Controle (N = 68)	EYLIA (aflibercepte) 2mg Q4 (N = 103)	Controle (N = 68)	EYLIA (aflibercepte) 2mg (N = 103)	Controle <sup>G</sup> (N = 103)	EYLIA (aflibercepte) <sup>G</sup> 2mg (N = 103)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Diferença ponderada <sup>A,B,E</sup> (95% IC) Valor-p		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p = 0,0004
Alteração média da BCVA <sup>C</sup> em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>C</sup> (SD)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Diferença na média LS <sup>A,C,D,E</sup> (95% IC) Valor-p		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070

<sup>A)</sup> A diferença é EYLIA 2 mg Q4 semanas menos controle

<sup>B)</sup> A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados usando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por região (América versus demais países do mundo para COPERNICUS e Europa versus Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de BCVA (> 20/200 e ≤ 20/200)

<sup>C)</sup> BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

SD: Standard Deviation (Desvio Padrão)

LS: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA

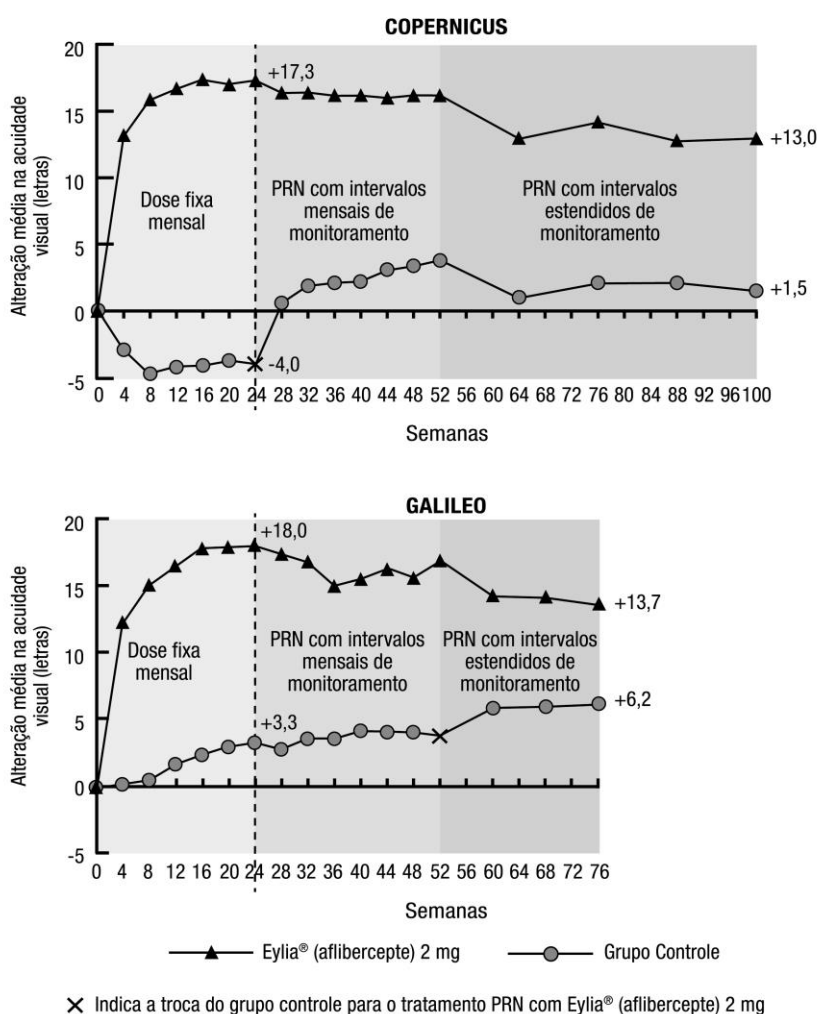
<sup>D)</sup> A diferença média LS e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com fatores de grupo de tratamento, região (América versus demais países do mundo para COPERNICUS e Europa versus Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA (> 20/200 e ≤ 20/200)

<sup>E)</sup> No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo controle poderiam receber EYLIA, conformenecessário, a cada 4 semanas durante a semana 24 até a semana 52; pacientes tiveram visitas a cada quatro semanas.

<sup>F)</sup> No estudo COPERNICUS, tanto o grupo controle quanto o grupo EYLIA 2 mg receberam EYLIA conforme necessário a cada 4 semanas iniciando na semana 52 até a semana 96; pacientes tiveram visitas mandatórias trimestrais, mas poderiam ter sido vistos tão frequentemente quanto acada quatro semanas, se necessário.

<sup>G)</sup> No estudo GALILEO, tanto o grupo controle quanto o grupo EYLIA 2mg receberam EYLIA conforme necessário a cada oito semanas iniciando na semana 52 até a semana 68; pacientes tiveram visitas mandatórias a cada 8 semanas.

**Gráfico 2: Alteração média dos valores basais até a semana 76/100 na acuidade visual por grupo de tratamento para os estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto Completo de Análises)**



GRH2820PT v1

No estudo GALILEO, 86,4% (n=89) dos pacientes no grupo com EYLIA e 79,4% (n=54) do grupo com injeções simuladas tiveram OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era 91,8% (n=89) no grupo com EYLIA e 58,6% (n=34) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 76, com 84,3% (n=75) dos pacientes do grupo com EYLIA e 84% (n=42) no grupo com injeções simuladas.

No estudo COPENICUS, 67,5% (n=77) dos pacientes no grupo com EYLIA e 68,5% (n=50) dos pacientes no grupo com injeções simuladas tinham OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era de 87,4% (n=90) no grupo com EYLIA e 58,6% (n=34) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n=76) dos pacientes no grupo com EYLIA e 78% (n=39) no grupo com injeções simuladas. Pacientes do grupo com as injeções simuladas foram elegíveis a receber EYLIA a partir da semana 24.

O efeito benéfico do tratamento com EYLIA sobre a função visual foi similar no período basal entre os subgrupos de pacientes perfundidos e não-perfundidos. Os efeitos do tratamento em outros subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, duração da OVCR) em cada estudo foram, em geral, consistentes com os resultados nas populações gerais.

Na análise combinada dos dados dos estudos COPENICUS e GALILEO, EYLIA demonstrou alterações clinicamente significativas desde o período basal nos desfechos secundários de eficácia pré-especificados no questionário do National Eye Institute Visual Function (NEI VFQ-25). A magnitude destas alterações foi semelhante àquela observada nos estudos publicados, a qual correspondia a um ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

#### ● Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)

A segurança e a eficácia de EYLIA (aflibercepte) foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativamente controlado, em pacientes com edema macular secundário à ORVR (VIBRANT), que incluiu oclusão da veia hemirretiniana (OVHR). Um total de 181 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia no estudo VIBRANT (91 com EYLIA). A idade dos pacientes variou de 42 a 94 anos, com média de 65 anos. No estudo ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos pacientes randomizados aproximadamente 23% (21/91) tinham 75 anos ou mais. No estudo, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos numa proporção 1:1 para os grupos com 2 mg de EYLIA administrados a cada 8 semanas (2Q8) após 6 injeções mensais iniciais, ou para fotocoagulação a laser administrada no período basal (grupo controle com laser). Os pacientes do grupo controle com laser puderam receber fotocoagulação a laser adicional (chamado “tratamento de resgate com laser”) com início na semana 12, com um intervalo mínimo de 12 semanas. Baseado no critério pré-especificado, pacientes do grupo com laser puderam receber tratamento de resgate com aflibercepte

2mg desde a semana 24, administrada a cada 4 semanas, por 3 meses, seguidos de intervalos de 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o desfecho de eficácia primário foi a proporção de pacientes que ganhou ao menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação ao período basal e o grupo tratado com EYLIA foi superior ao grupo controle com laser.

Um desfecho de eficácia secundário foi a alteração da acuidade visual na semana 24, comparada ao período basal, que foi estatisticamente significativa a favor de EYLIA no estudo VIBRANT. O curso da melhora visual foi rápido e a melhora máxima foi alcançada em 3 meses com manutenção do efeito até o mês 12.

No grupo com laser, 67 pacientes receberam tratamento de resgate com EYLIA com início na semana 24 (Controle Ativo/Grupo EYLIA 2 mg) que resultou na melhora da acuidade visual em cerca de 5 letras, da semana 24 até a semana 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são mostrados na Tabela 3 e no Gráfico 3 a seguir.

**Tabela 3: Resultados de eficácia na semana 24 e na semana 52 (Conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIBRANT**

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	EYLIA (aflibercepte) 2mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	EYLIA (aflibercepte) 2mg Q8 (N = 91) <sup>D</sup>	Controle ativo <sup>E</sup> (N = 90)
Proporção de pacientes que ganharam, pelo menos	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%

15 letras a partir do período basal (%)				
Diferença ponderada <sup>A, B</sup> (%) (IC de 95%)	26,6% (13,0; 40,1)		16,2% (2,0; 30,5)	
Valor-p	p=0,0003		p=0,0296	
Alteração média na BCVA conforme medida pela pontuação de letras da tabela ETDRS, a partir do período basal (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferença na média dos Quadrados Mínimos (LS) <sup>A, C</sup> (IC de 95%)	10,5 (7,1; 14,0)		5,2 (1,7; 8,7)	
Valor-p	p<0,0001		(p = 0,0035) <sup>F</sup>	

A) A diferença é EYLIA 2mg Q4 semanas, menos o controle por laser

B) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o esquema ponderado Mantel-Haenszel ajustado para a região (América do Norte vs. Japão) e a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e ≤ 20/200).

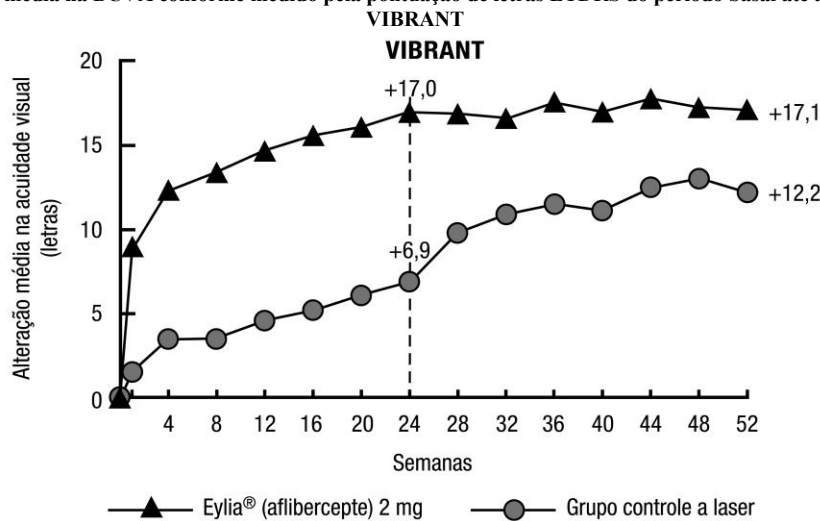
C) Diferença média de LS e IC de 95% baseado no modelo ANCOVA com o grupo de tratamento, a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e ≤ 20/200) e a região (América do Norte vs Japão) como efeitos fixos, e a BCVA no período basal como covariável.

D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento no grupo tratado com EYLIA foi estendido, para todos os pacientes, de 4 semanas para 8 semanas até a semana 48.

E) A partir da semana 24, os pacientes no grupo com laser puderam receber o tratamento de resgate com EYLIA, se eles atendessem, pelo menos, um critério de elegibilidade pré-especificado. Um total de 67 pacientes neste grupo recebeu o tratamento de resgate com EYLIA. O regime fixo para o resgate com aflibercepte foi de três vezes aflibercepte 2 mg a cada 4 semanas, seguido de injeções a cada 8 semanas.

F) Valor-p nominal

**Gráfico 3: Alteração média na BCVA conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 52 no estudo**



A proporção de pacientes perfundidos no grupo com EYLIA e no grupo com laser no período basal foi 60% e 68%, respectivamente. Na semana 24, esta proporção era 80% e 67%, respectivamente. A proporção de pacientes perfundidos no grupo com EYLIA foi mantida até a semana 52. No grupo com laser, em que os pacientes eram elegíveis ao tratamento de resgate com EYLIA a partir da semana 24, a proporção de pacientes perfundidos aumentou para 78% na semana 52.

#### ● Edema macular diabético (EMD)

A segurança e a eficácia de EYLIA (aflibercepte) foram avaliadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados, em pacientes com EMD (VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>). Um total de 862 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia, 576 com EYLIA. As idades dos pacientes variaram de 23 a 87 anos, com média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos pacientes randomizados para tratamento com EYLIA tinham 65 anos ou mais e aproximadamente 9% (52/576) tinham 75 anos ou mais. A maioria dos pacientes em ambos os estudos tinham diabetes tipo II.

Em ambos os estudos, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em uma razão de 1:1:1 para 1 dos 3 regimes de dose:

- 1) 2 mg de EYLIA administrados a cada 8 semanas, após 5 injeções mensais iniciais (2Q8 de EYLIA);
- 2) 2 mg de EYLIA administrados a cada 4 semanas (2Q4 de EYLIA); e
- 3) Fotocoagulação macular a laser (controle ativo).

Com início na semana 24, os pacientes dentro do limite pré-especificado de perda de visão foram elegíveis para receber tratamento adicional: os pacientes nos grupos de EYLIA poderiam receber laser e os pacientes no grupo controle poderiam receber EYLIA.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a alteração média na BCVA a partir do período basal na semana 52, e tanto o grupo 2Q8 de EYLIA quanto o grupo 2Q4 de EYLIA, demonstram significância estatística e foram superiores ao grupo controle. Este benefício

foi mantido até a semana 100.

Resultados detalhados da análise dos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> são mostrados na Tabela 4 e no Gráfico 4 a seguir.

**Tabela 4: Resultados de eficácia na semana 52 e na semana 100 (conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>**

Resultados de Eficácia	VIVID <sup>DME</sup>			VIVID <sup>DME</sup>		
	52 Semanas			100 Semanas		
	EYLIA (aflibercepte) 2 mg Q8 <sup>A</sup> (n = 135)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg Q8 <sup>A</sup> (n = 135)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>E</sup>	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7
Diferença na média LS <sup>B, C, E</sup> (97,5% IC)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%
Diferença ajustada <sup>D, C, E</sup> (97,5% IC)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)	
Resultados de Eficácia	VISTA <sup>DME</sup>			VISTA <sup>DME</sup>		
	52 Semanas			100 Semanas		
	EYLIA (aflibercepte) 2mg Q8 <sup>A</sup> (n = 151)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)	EYLIA (aflibercepte) 2mg Q8 <sup>A</sup> (n = 151)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>E</sup>	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média LS <sup>B, C, E</sup> (97,5% IC)	10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença ajustada <sup>D, C, E</sup> (97,5% IC)	23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

<sup>A)</sup> Após o início do tratamento com 5 injeções mensais

<sup>B)</sup> Média LS e IC baseados em um modelo ANCOVA com medida da BCVA no período basal como uma covariável e um fator para o grupo de tratamento. Adicionalmente, a região (Europa/Austrália vs. Japão) foi incluída como um fator para o estudo VIVID<sup>DME</sup>, e o histórico de IM e/ou AVC como fator para o estudo VISTA<sup>DME</sup>.

<sup>C)</sup> A diferença é o grupo de EYLIA menos o grupo de controle ativo (laser)

<sup>D)</sup> A diferença com intervalo de confiança (IC) e teste estatístico é calculada usando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado por região (Europa/Austrália vs. Japão) para o estudo VIVID<sup>DME</sup> e histórico médico de IM ou AVC para o estudo VISTA<sup>DME</sup>.

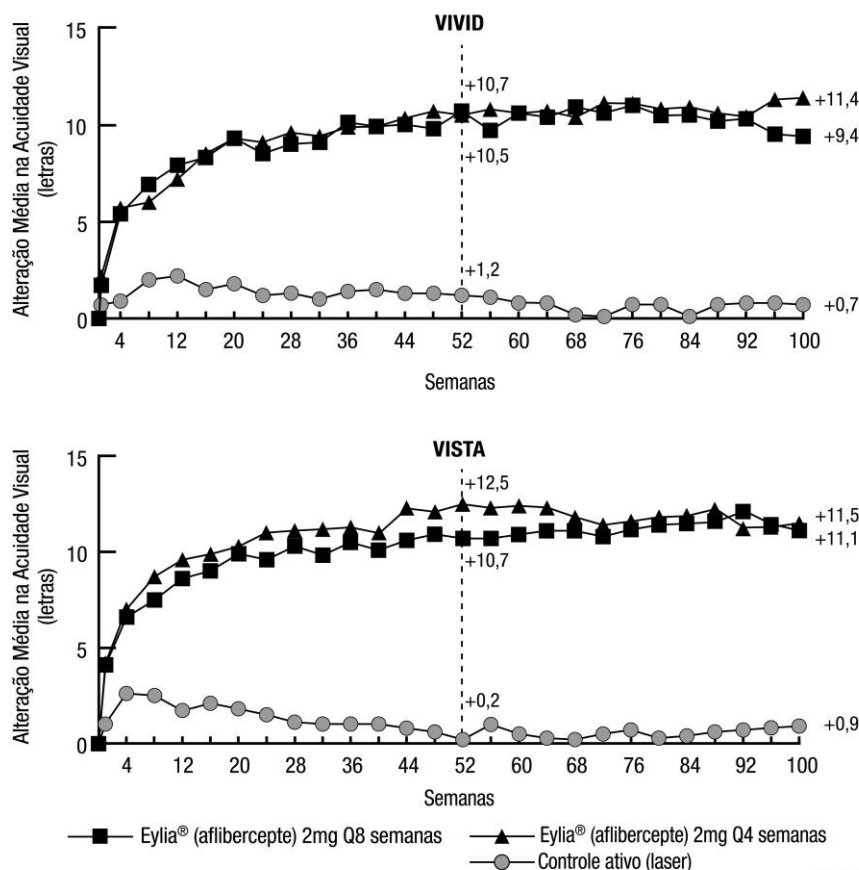
<sup>E)</sup> BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

LS: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA IC: Intervalo de confiança.

**Gráfico 4: Alteração média na BCVA, conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 100 nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>**



DRR2819PT v1

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (por exemplo, idade, sexo, raça, HbA1c no período basal, acuidade visual no período basal, terapia prévia com anti-VEGF) em cada estudo e na análise combinada foram, geralmente, consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 36 (9%) e 197 (43%) pacientes, respectivamente, receberam terapia prévia com anti-VEGF, com um período de intervalo livre de medicação (wash-out) de 3 meses ou mais. Os efeitos do tratamento no subgrupo de pacientes que foram previamente tratados com inibidor de VEGF foram similares àqueles observados nos pacientes que eram virgens de tratamento (naïve) com inibidor de VEGF.

Pacientes com doença bilateral foram elegíveis para receber tratamento anti-VEGF no olho contralateral se os médicos avaliassem como necessário. No estudo VISTA<sup>DME</sup>, 217 (70,7%) pacientes tratados com EYLIA receberam injeções bilaterais de EYLIA até a semana 100; no estudo VIVID<sup>DME</sup>, 97 (35,8%) pacientes tratados com EYLIA receberam um tratamento anti-VEGF diferente no seu olho contralateral.

Um estudo independente comparativo (DRCR.net Protocolo T) utilizou um esquema posológico baseado estritamente no OCT e nos critérios de retratamento de visão. No grupo de tratamento com EYLIA (n=224) na semana 52, este regime de tratamento resultou em pacientes recebendo uma média de 9,2 injeções, que é semelhante ao número de doses administradas no grupo EYLIA 2Q8 nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, enquanto que a eficácia global do grupo de tratamento com EYLIA, no Protocolo T, foi comparável ao grupo EYLIA 2Q8 nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3 letras, com 42% dos pacientes ganhando, pelo menos, 15 letras de visão a partir do período basal. Os perfis de segurança ocular e sistêmica (incluindo eventos tromboembólicos arteriais (ETA)) foram semelhantes nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>.

● **Neovascularização corooidal miópica (NVC miópica)**

A segurança e a eficácia de EYLIA foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por injeções simuladas em pacientes virgens de tratamento, asiáticos, com neovascularização corooidal miópica (NVC miópica). Um total de 121 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia (90 com afibercepte). A idade dos pacientes variou de 27 a 83 anos, com média de 58 anos. No estudo de NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos pacientes randomizados ao tratamento com EYLIA tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 10% (9/91) tinham 75 anos ou mais.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 3:1 para receber 2mg de EYLIA intravítreo ou injeções simuladas administradas uma vez no início do estudo com injeções adicionais administradas mensalmente em caso de persistência ou recorrência da doença até a semana 24, quando o desfecho primário foi avaliado.

Os pacientes inicialmente randomizados para injeções simuladas foram elegíveis para receber a primeira dose de EYLIA na semana 24. Depois disto, pacientes de ambos os grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais em caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa em favor de EYLIA para os desfechos primários (alteração na BCVA) e desfechos secundários confirmatórios de eficácia (proporção de pacientes que ganharam 15 letras na BCVA) na semana 24 comparada ao período basal. As diferenças para ambos os desfechos foram mantidas até a semana 48.

Os resultados detalhados das análises são apresentados na Tabela 5 e no Gráfico 5 a seguir.

**Tabela 5: Resultados de eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises com LOCF <sup>A</sup>)**

Resultados de Eficácia	MYRROR	
	24 Semanas	48 Semanas

	Injeções simuladas (N = 31)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg (N = 90)	Injeções simuladas/ aflibercepte 2 mg (N = 31)	EYLIA (aflibercepte) 2 mg (N = 90)
Alteração média na pontuação das letras de BCVA <sup>B</sup> como medido pela tabela de ETDRS a partir do período basal (SD) <sup>B</sup>	-2,0 (9,7)	12,1 (8,3)	3,9 (14,3)	13,5 (8,8)
Diferença na média de LS <sup>C, D, E</sup> (IC de 95%)		14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras na BCVA a partir do período basal	9,7%	38,9%	29,0%	50,0%
Diferença ponderada <sup>D, F</sup> (IC de 95%)		29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)

<sup>A)</sup> LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

<sup>B)</sup> BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

SD: Standard Deviation (Desvio Padrão)

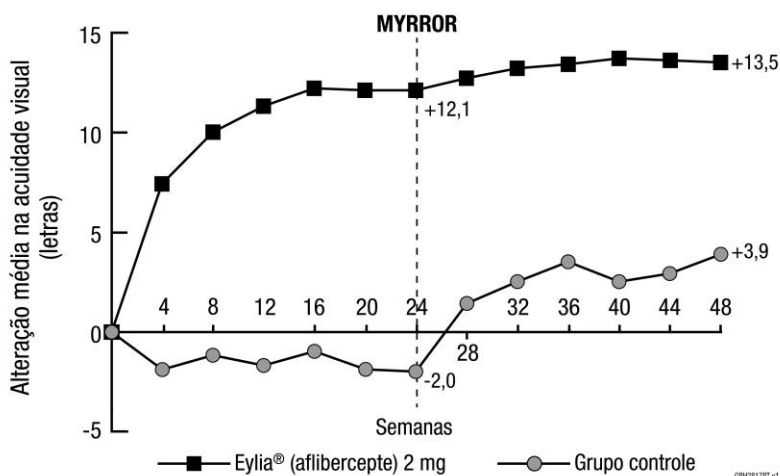
<sup>C)</sup> LS médio: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas do modelo ANCOVA.

<sup>D)</sup> IC: Intervalo de Confiança

<sup>E)</sup> Diferença na média de LS e IC de 95% baseado em modelo ANCOVA com o grupo de tratamento e país (designações do país) como efeitos fixos, e período basal de BCVA com covariante.

<sup>F)</sup> A diferença e o IC de 95% são calculados usando o teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado para o país (designações do país).

**Gráfico 5: Alteração média dos valores do período basal até a semana 48 na acuidade visual por grupo de tratamento para o estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises, LOCF)**



#### Resultados de similaridade de eficácia do PAVBLU:

Eficácia de PAVBLU comparado ao produto de referência licenciado na União Europeia Eylea (denominado abaixo como EYLEA [EU])

O Estudo 20170542 foi desenhado como um estudo comparativo, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo em sujeitos adultos com degeneração macular relacionada à idade (DMRI) neovascular (úmida). O objetivo primário do Estudo 20170542 foi avaliar a eficácia de PAVBLU em comparação ao EYLEA (EU). Os sujeitos do estudo foram tratados conforme a bula do produto Eylea (aflibercepte) para o tratamento de pacientes com DMRI neovascular (úmida). Até a semana 16, 579 sujeitos (290 no grupo de tratamento com PAVBLU e 289 no grupo de tratamento com EYLEA [EU]) foram randomizados (estratificados por região geográfica [Ásia Oriental, Europa, América do Norte] e gravidade da doença [acuidade visual corrigida (BCVA) < 64 letras vs ≥ 64 letras]) de forma mascarada em uma razão de 1:1 para receber 2 mg (0,05 mL) de PAVBLU ou EYLEA [EU] por injeção intravítrea (IVT) a cada 4 semanas durante as primeiras 12 semanas, seguido de injeções IVT de 2 mg a cada 8 semanas. Os sujeitos que não conseguiram completar a visita da semana 16 foram descontinuados do estudo e orientados a retornar para realizar uma visita de encerramento de estudo (EOS) dentro de 28 dias após a descontinuação. Na semana 16, dos 542 sujeitos (99,8%), 273 (100%) continuaram a receber PAVBLU e 269 sujeitos do grupo inicial de tratamento com EYLEA [EU] foram rerandomizados de forma mascarada em uma razão de 1:1 para continuar recebendo EYLEA (EU) (136 sujeitos [100%]) ou para realizar a transição e receber PAVBLU (133 sujeitos [99,3%]) por injeção IVT a cada 8 semanas da semana 16 até a semana 48. Uma visita EOS foi conduzida na semana 52 para os sujeitos que completaram o estudo.

O desfecho primário de eficácia foi a mudança em relação ao valor basal na acuidade visual corrigida (BCVA), conforme medida pela pontuação de letras do gráfico ETDRS na semana 8. A similaridade clínica do desfecho primário de eficácia foi determinada avaliando as mudanças na acuidade visual (a medida da capacidade do olho de distinguir formas e detalhes de objetos a uma determinada distância) utilizando o gráfico ETDRS (um gráfico com uma série de 5 letras de dificuldade igual em cada linha, com espaçamento padronizado entre letras e linhas, totalizando 14 linhas [70

letras]). Estudos publicados demonstraram que a administração mensal repetida por via intravítrea (IVT) de Eylea (aflibercepte) ao longo de 8 semanas resultou em reduções significativas da espessura da retina e melhorias na acuidade visual. Na semana 8, a mudança média observada (DP) em relação ao valor basal na BCVA, conforme medida pela pontuação de letras do gráfico ETDRS, foi de 6,4 (8,18) no grupo de tratamento com PAVBLU e de 6,5 (8,97) no grupo de tratamento com EYLEA (EU) (Tabela 6).

**Tabela 6. Análise da Mudança em Relação ao Valor Basal na BCVA na Semana 8 (como Observado) (Conjunto Completo de Análise)**

Visita	PAVBLU (N = 288)		EYLEA (EU) (N = 288)	
	BCVA	Mudança em Relação ao Basal	BCVA	Mudança em Relação ao Basal
Semana 8				
n	279	279	281	281
Média (DP)	65.4 (12,36)	6.4 (8,18)	64.2 (13,09)	6.5 (8,97)
95% IC da média	(63,9; 66,9)	(5,4; 7,4)	(62,7; 65,7)	(5,4; 7,5)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,1		
90% IC <sup>a</sup>		(-1,1; 1,3)		

BCVA = acuidade visual corrigida; EU = União Européia

<sup>a</sup> Estimado utilizando modelo ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA basal como covariáveis.

A estimativa pontual da diferença da média dos quadrados mínimos (LS mean) na mudança em relação ao valor basal na acuidade visual corrigida (BCVA), conforme medida pela contagem de letras da escala ETDRS na semana 8 entre os grupos de tratamento, foi de 0,1 com um intervalo de confiança bilateral de 90% de (-1,1; 1,3) (Tabela 6). O IC de 90% esteve dentro da margem de similaridade pré-especificada de (-3; 3), sustentando, assim, a demonstração de ausência de diferenças clinicamente significativas entre o PAVBLU e o EYLEA (EU).

Análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar a robustez do resultado da análise primária de eficácia. A análise de covariância (ANCOVA) descrita acima para o desfecho primário de eficácia foi repetida utilizando o conjunto de análise por protocolo (PP) com base nos casos observados, e utilizando o conjunto de análise completa (FAS) com imputação por última observação carregada (LOCF). Além disso, foi realizada uma análise de medidas repetidas por modelo misto para o período do dia 1 até a semana 8 com base no FAS. Os resultados das análises de sensibilidade estão resumidos na Tabela 7.

**Tabela 7. Análise de Sensibilidade da Mudança em Relação ao Basal na BCVA na Semana 8**

População	PAVBLU		EYLEA (EU)	
	BCVA	Mudança em Relação ao Basal	BCVA	Mudança em relação ao Basal
Conjunto de análise PP, conforme observado: ANCOVA, n/N	265/265	265/265	265/265	265/265
Média (DP)	65,4 (12,43)	6,4 (8,31)	64,5 (13,21)	6,7 (8,96)
Diferença (PAVBLU – EYLEA [EU]) entre as médias da mudança em relação ao valor basal <sup>a</sup>		-0,1		
90% IC <sup>a</sup>		(-1,3; 1,1)		
95% IC <sup>a</sup>		(-1,6; 1,4)		
FAS com LOCF: ANCOVA, n/N	288/288	288/288	288/288	288/288
Média (SD)	65,2 (12,39)	6,3 (8,22)	64,0 (13,12)	6,5 (9,02)
Diferença (PAVBLU – EYLEA [EU]) entre as médias da mudança em relação ao valor basal <sup>a</sup>		0,0		
90% IC <sup>a</sup>		(-1,2; 1,2)		
95% IC <sup>a</sup>		(-1,4; 1,4)		
FAS, modelo misto de medidas repetidas, n/N		279/288		281/288
Média LS (SE)		6,4 (0,51)		6,4 (0,51)
Diferença (PAVBLU – EYLEA [EU]) entre as médias da mudança em relação ao valor basal <sup>b</sup>		0,0		

90% IC <sup>b</sup>	(-1,1; 1,1)	
95% IC <sup>b</sup>	(-1,3; 1,3)	
FAS: covariáveis selecionadas em etapas, n/N	279/288	281/288
Mean (SD)	6,4 (8,18)	6,5 (8,97)
Diferença (PAVBLU – EYLEA [EU]) entre médias <sup>c</sup>	0,1	
90% IC <sup>c</sup>	(-1,1; 1,3)	
95% IC <sup>c</sup>	(-1,3; 1,5)	

BCVA = acuidade visual corrigida máxima; BMI = índice de massa corporal; CNV = neovascularização coroidal; CST = espessura do subcampo central; ETDRS = Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce; EU = União Europeia; FAS = conjunto completo de análise; LOCF = última observação carregada pra frente; LS = mínimos quadrados; PP = por protocolo

<sup>a</sup> Estimado utilizando o modelo ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e a BCVA basal como covariáveis.

<sup>b</sup> Estimado utilizando um modelo misto de medidas repetidas que inclui os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA basal, tratamento, visita e interação entre tratamento e visita no modelo, com visita como variável categórica. Uma estrutura de covariância de simetria composta foi utilizada.

<sup>c</sup> Estimado utilizando um modelo final de ANCOVA ajustado para os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA basal. Um modelo linear geral para a diferença média na mudança em relação ao valor basal de BCVA na semana 8 foi ajustado utilizando o procedimento GLM com seleção stepwise das seguintes covariáveis: idade, categoria de idade, raça, sexo, etnia, altura, peso, IMC, duração da doença, pontuação de letras do ETDRS para BCVA, tamanho da área de CNV, CST e tratamento do olho contralateral antes da semana 8. Uma covariável com valor de  $p < 0,25$  entrava no modelo, e uma covariável com valor de  $p < 0,1$  permanecia no modelo. Os fatores de estratificação região geográfica e valor basal de BCVA foram forçados no modelo.

Uma análise utilizando o conjunto de análise completo (FAS) foi conduzida para explorar o impacto de outras covariáveis basais na mudança do BCVA do início do estudo até a semana 8, além dos fatores de estratificação de região e valor basal de BCVA. Além disso, análises de ponto de inflexão ("tipping point") foram realizadas utilizando o FAS para explorar a sensibilidade dos resultados da análise primária a violações nas suposições sobre dados ausentes.

A Tabela 8 apresenta a diferença média estimada e os ICs de 90% entre o grupo de tratamento com PAVBLU e o grupo de tratamento com EYLEA (EU) para a mudança em relação ao valor basal no BCVA na semana 8, com diferentes suposições sobre as diferenças em cada grupo de tratamento entre os desfechos dos participantes com dados ausentes de mudança no BCVA na semana 8 e os desfechos dos participantes com dados disponíveis. Os ICs de 90% para todas as suposições estavam dentro da margem de (-3, 3) e foram consistentes com os resultados da análise primária de eficácia. Portanto, a análise de ponto de inflexão apoia as conclusões das análises primárias de eficácia do estudo.

**Table 8. Análise de Ponto de Inflexão da Mudança em Relação ao Valor Basal no BCVA na Semana 8 com Intervalo de Confiança de 90% (Conjunto de Análise Completa)**

Mudança na Variação em Relação ao Valor Basal do BCVA PAVBLU	Mudança na Variação em Relação ao Valor Basal do BCVA (EYLEA [EU])						
	-6	-4	-2	0	+2	+4	+6
-6	-0,0 (-1,2; 1,2)	-0,1 (-1,2; 1,1)	-0,1 (-1,3; 1,1)	-0,1 (-1,3; 1,0)	-0,2 (-1,4; 1,0)	-0,2 (-1,4; 0,9)	-0,3 (-1,5; 0,9)
-4	0,1 (-1,1; 1,2)	-0,0 (-1,2; 1,2)	-0,0 (-1,2; 1,1)	-0,1 (-1,3; 1,1)	-0,1 (-1,3; 1,0)	-0,2 (-1,3; 1,0)	-0,2 (-1,4; 0,9)
-2	0,1 (-1,1; 1,3)	0,1 (-1,1; 1,2)	0,0 (-1,1; 1,2)	-0,0 (-1,2; 1,1)	-0,1 (-1,2; 1,1)	-0,1 (-1,3; 1,1)	-0,2 (-1,3; 1,0)
0	0,2 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,1; 1,2)	0,0 (-1,1; 1,2)	-0,0 (-1,2; 1,2)	-0,1 (-1,2; 1,1)	-0,1 (-1,3; 1,1)
+2	0,2 (-0,9; 1,4)	0,2 (-1,0; 1,4)	0,1 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,1; 1,3)	0,1 (-1,1; 1,2)	0,0 (-1,2; 1,2)	-0,0 (-1,2; 1,1)
+4	0,3 (-0,9; 1,5)	0,3 (-0,9; 1,4)	0,2 (-1,0; 1,4)	0,2 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,1; 1,2)	0,0 (-1,1; 1,2)
+6	0,4 (-0,8; 1,5)	0,3 (-0,8; 1,5)	0,3 (-0,9; 1,4)	0,2 (-0,9; 1,4)	0,2 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,0; 1,3)	0,1 (-1,1; 1,3)

BCVA = melhor acuidade visual corrigida; EU = União Europeia

Nota: A imputação múltipla foi realizada usando o PROC MI, gerando 10 conjuntos de dados imputados por meio da imputação dos dados ausentes assumindo um padrão monotônico de ausência e que os indivíduos com dados ausentes apresentam, em média, eficácia pior ou melhor do que aqueles que têm valores. Cada conjunto de dados imputados foi analisado utilizando o Proc GLM, ajustando-se para os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e valor basal de BCVA. Os resultados de todos os conjuntos de dados imputados foram combinados e analisados usando o proc MIANALYZE. As estimativas pontuais e os intervalos de confiança de 90% são apresentados para cada cenário.

As análises de subgrupos do desfecho primário de eficácia foram repetidas para cada nível dos seguintes fatores: região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte), gravidade da doença (BCVA basal < 64 letras vs ≥ 64 letras), idade (< 65 anos vs ≥ 65 anos), raça (branca vs não branca), sexo e sujeitos com olho contralateral tratado antes da semana 8 (sim vs não).

Em geral, os resultados para todos os subgrupos foram consistentes com os resultados da análise primária de eficácia.

Os desfechos secundários do Estudo 20170542 foram a proporção de participantes que mantiveram a visão na semana 52, sendo que um participante foi classificado como tendo mantido a visão se perdeu menos de 15 letras na pontuação da tabela ETDRS em comparação com o valor basal; a mudança em relação ao valor basal na acuidade visual corrigida (BCVA) medida pela pontuação da tabela ETDRS ao longo da duração do estudo; a proporção de participantes que ganharam pelo menos 10 letras de visão na semana 8 e a proporção de participantes que ganharam pelo menos 15 letras de visão na semana 52 em comparação com o valor basal; e a mudança em relação ao valor basal na área de neovascularização corooidal (CNV), medida por angiografia com fluoresceína (FA), e na espessura do subcampo central (CST), medida por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), ao longo da duração do estudo.

Os desfechos de proporção de participantes que mantiveram a visão na semana 52 e de proporção de participantes que ganharam pelo menos 15 letras de visão na semana 52 foram incluídos como desfechos em estudos clínicos para avaliar a eficácia do Eylea (afibercepte) em participantes com degeneração macular relacionada à idade neovascular (úmida) (Eylea USPI, 2023). Portanto, esses desfechos também foram avaliados no Estudo 20170542. A mudança em relação ao valor basal na acuidade visual corrigida (BCVA), medida pela pontuação da tabela ETDRS ao longo da duração do estudo; a proporção de participantes que ganharam pelo menos 10 letras de visão na semana 8; e a mudança na área de neovascularização corooidal (CNV) e na espessura do subcampo central (CST) em relação ao valor basal ao longo da duração do estudo também foram incluídas como desfechos secundários no Estudo 20170542.

Resultados da análise da proporção de participantes que mantiveram a visão na semana 52 para os participantes rerandomizados no conjunto de análise completa (FAS) com dados observados estão resumidos na Tabela 9. A proporção de participantes que mantiveram a visão foi semelhante entre os grupos de tratamento na semana 52.

**Table 9. Análise da Proporção de Participantes que Mantiveram a Visão na Semana 52 (como Observado) (Estudo 20170542 Conjunto de Análise Completa – Re-randomizados)**

Visita Estatística	PAVBLU/ PAVBLU (N = 273)	EYLEA (EU)/ PAVBLU (N = 134)	EYLEA (EU)/ EYLEA (EU) (N = 136)
Semana 52			
Participantes que mantiveram a visão, n/N1 (%)	240/251 (95,6)	118/123 (95,9)	122/125 (97,6)
IC 95% para a proporção	(93,1; 98,2)	(92,5; 99,4)	(94,9; 100,0)
Diferença de Risco (%) <sup>a</sup>	-2,1	-1,7	
IC 90% para a diferença de risco (%) <sup>a</sup>	(-5,2; 2,2)	(-6,2; 2,8)	
IC 95% para a diferença de risco (%) <sup>a</sup>	(-5,9; 3,4)	(-7,4; 4,0)	

BCVA = acuidade visual corrigida para melhor visão; CSR = relatório de estudo clínico; ETDRS = Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce; EU = União Europeia; n = número de participantes que atenderam aos critérios na semana 52; N1 = número de participantes com dados disponíveis na semana 52.

Nota: Um participante foi classificado como tendo mantido a visão se perdeu menos de 15 letras na pontuação ETDRS, avaliada nos olhos do estudo, em comparação à linha de base.

Nota: As diferenças de risco para os participantes que mantiveram a visão e os ICs correspondentes nas colunas PAVBLU/PAVBLU e aflibercepte (EU)/PAVBLU referem-se a PAVBLU/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU) e aflibercepte (EU)/ABP 938 menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU), respectivamente.

<sup>a</sup> Estimado utilizando os limites de confiança de Newcombe estratificados (com pesos de Mantel-Haenszel), ajustando para os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA na linha de base (BCVA < 64 letras, BCVA ≥ 64 letras).

Resultados das análises da mudança em relação à linha de base na acuidade visual corrigida para melhor visão (BCVA), conforme medido pela pontuação de letras ETDRS nas semanas 4, 8 e 16 para o Conjunto de Análise Completa (FAS) com dados observados, estão resumidos na Tabela 10. A mudança em relação à linha de base na BCVA foi semelhante entre os dois grupos de tratamento até a semana 16.

**Table 10. Análise da Mudança em Relação à Linha de Base na BCVA por Visita – Até a Semana 16 (conforme Observado) (Conjunto de Análise Completa do Estudo 20170542)**

Visita Estatística	PAVBLU (N = 288)		EYLEA (EU) (N = 288)	
	BCVA	Mudança em Relação ao Valor Basal	BCVA	Mudança em Relação ao Valor Basal
Valor Basal				
n	288		288	
Média (DP)	58,9 (10,68)		57,6 (11,74)	
Semana 4				
n	285	285	282	282

Média (DP)	63,8 (11,07)	5,0 (6,53)	62,0 (12,82)	4,5 (8,17)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,65		
IC 90% <sup>a</sup>		(-0,4; 1,6)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-0,5; 1,8)		
Semana 8				
n	279	279	281	281
Média (DP)	65,4 (12,36)	6,4 (8,18)	64,2 (13,09)	6,5 (8,97)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,11		
IC 90% <sup>a</sup>		(-1,1; 1,3)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-1,3; 1,5)		
Semana 16				
n	281	281	277	277
Mean (SD)	65,8 (12,52)	6,8 (8,61)	64,6 (13,04)	7,2 (9,26)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		-0,17		
IC 90% <sup>a</sup>		(-1,4; 1,1)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-1,6; 1,3)		

BCVA = acuidade visual corrigida para melhor visão; CSR = relatório do estudo clínico; EU = União Europeia

<sup>a</sup> Estimado utilizando modelo ANCOVA com tratamento, os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA basal como covariáveis.

Resultados das análises da mudança em relação à linha de base na BCVA conforme medida pela pontuação de letras ETDRS ao longo de todo o estudo para os sujeitos re-randomizados no FAS com dados observados, com uma mudança em relação à linha de base na BCVA, foram semelhantes entre os grupos de tratamento ao longo de todo o estudo.

Os resultados da análise da proporção de sujeitos que ganharam  $\geq 10$  letras na semana 8 estão resumidos na Tabela 11. A proporção de sujeitos que ganharam  $\geq 10$  letras foi semelhante entre os dois grupos de tratamento na semana 8.

**Table 11. Análise da Proporção de Sujeitos que Ganharam  $\geq 10$  Letras em Relação à Linha de Base na Semana 8 (conforme Observado) (Conjunto de Análise Completa do Estudo 20170542)**

Visita Estatística	PAVBLU (N = 288)	EYLEA (EU) (N = 288)
Semana 8		
Sujeitos que ganharam $\geq 10$ letras em relação à linha de base, n/N1 (%)	82/279 (29,4)	92/281 (32,7)
IC 95% para a proporção	(24,1; 34,7)	(27,3; 38,2)
Diferença de risco (PAVBLU – aflibercepte [UE]) (%) <sup>a</sup>	-3,4	
IC 90% para a diferença de risco (%) <sup>a</sup>	(-9,8; 3,1)	
IC 95% para a diferença de risco (%) <sup>a</sup>	(-11,0; 4,3)	

BCVA = acuidade visual corrigida; CSR = relatório de estudo clínico; EU = União Europeia; n = número de sujeitos que atenderam aos critérios na semana 8; N1 = número de sujeitos com dados disponíveis na semana 8

<sup>a</sup> Estimado utilizando os limites de confiança de Newcombe estratificados (com pesos de Mantel-Haenszel) ajustando para os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA na linha de base (BCVA < 64 letras, BCVA  $\geq 64$  letras).

Resultados da análise da proporção de sujeitos que ganharam  $\geq 15$  letras na semana 52 estão resumidos na Tabela 12. A proporção de sujeitos que ganharam  $\geq 15$  letras foi semelhante entre os grupos de tratamento na semana 52.

**Table 12. Análise da Proporção de Sujeitos que Ganharam ≥ 15 Letras em Relação ao Basal na Semana 52 (conforme Observado) (Conjunto de Análise Completa do Estudo 20170542 – Re-randomizado)**

Visita Estatística	PAVBLU/ PAVBLU (N = 273)	EYLEA (EU)/ PAVBLU (N = 134)	EYLEA (EU)/ EYLEA (EU) (N = 136)
Semana 52			
Sujeitos que ganharam ≥ 15 letras em relação ao basal, n/N1 (%)	61/251 (24,3)	30/123 (24,4)	37/125 (29,6)
IC 95% para a proporção	(19,0; 29,6)	(16,8; 32,0)	(21,6; 37,6)
Diferença do Risco (%) <sup>a</sup>	-5,3	-5,2	
IC 90% para a diferença do risco (%) <sup>a</sup>	(-13,6; 2,5)	(-14,4; 4,2)	
IC 95% para a diferença do risco (%) <sup>a</sup>	(-15,2; 4,0)	(-16,1; 6,0)	

BCVA = acuidade visual corrigida máxima; CSR = relatório de estudo clínico; EU = União Europeia; n = número de sujeitos que atenderam aos critérios na semana 52; N1 = número de sujeitos com dados disponíveis na semana 52.

Nota: As diferenças de risco para os sujeitos que ganharam ≥ 15 letras em relação ao basal e os respectivos ICs nas colunas PAVBLU/PAVBLU e EYLEA (EU)/PAVBLU são para PAVBLU/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU) e EYLEA (EU)/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU), respectivamente.

<sup>a</sup> Estimado usando os limites de confiança de Newcombe estratificados (com pesos de Mantel-Haenszel), ajustando pelos fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e BCVA basal (BCVA < 64 letras, BCVA ≥ 64 letras).

Resultados das análises da mudança em relação ao valor basal no tamanho da área de CNV conforme medido por FA ao longo de todo o estudo para os sujeitos rerandomizados no FAS com dados observados estão resumidos na Tabela 13. A mudança em relação ao valor basal no tamanho da área de CNV foi semelhante entre os grupos de tratamento ao longo de todo o estudo.

**Table 13. Análise da Mudança em Relação ao Valor Basal no Tamanho da Área de CNV por Visita – Estudo Completo (conforme Observado) (Conjunto Completo de Análise do Estudo 20170542 – Re-randomizado)**

Visita Estatística	PAVBLU/PAVBLU (N = 273)		EYLEA (EU)/ PAVBLU (N = 134)		EYLEA (EU)/ EYLEA (EU) (N = 136)	
	Tamanho da Área de CNV (mm <sup>2</sup> )	Mudança em Relação ao Valor Basal	Tamanho da Área de CNV (mm <sup>2</sup> )	Mudança em Relação ao Valor Basal	Tamanho da Área de CNV (mm <sup>2</sup> )	Mudança em Relação ao Valor Basal
Valor Basal						
n	273		134		136	
Média (DP)	8,550 (5,7413)		9,167 (5,3255)		9,490 (5,0549)	
Semana 8						
n	255	255	130	130	127	127
Média (DP)	3,601 (4,3070)	-4,962 (5,1604)	4,004 (4,9665)	-5,169 (4,6943)	4,028 (4,1565)	-5,479 (5,1023)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		-0,048		0,105		
IC 90% <sup>a</sup>		(-0,734; 0,638)		(-0,682; 0,891)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-0,866; 0,770)		(-0,833; 1,042)		
Semana 16						
n	245	245	125	125	121	121
Média (DP)	4,261 (5,1050)	-4,089 (5,3668)	4,492 (5,3074)	-4,751 (4,8814)	4,373 (4,8033)	-5,174 (5,2280)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,431		0,245		
IC 90% <sup>a</sup>		(-0,367; 1,229)		(-0,667; 1,158)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-0,521; 1,383)		(-0,842; 1,333)		
Semana 24						
n	242	242	118	118	119	119
Média (DP)	4,072 (4,7763)	-4,323 (5,5972)	4,069 (5,4950)	-5,121 (5,2776)	4,335 (4,8535)	-5,308 (5,6238)

Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,197		-0,116		
IC 90% <sup>a</sup>		(-0,625; 1,019)		(-1,065; 0,834)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-0,783; 1,177)		(-1,248; 1,017)		
Semana 52						
N	234	234	114	114	119	119
Média (DP)	2,185 (3,7203)	-6,276 (6,2690)	2,764 (4,8173)	-6,434 (5,2445)	2,237 (3,6345)	-7,280 (5,8262)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,156		0,647		
IC 90% <sup>a</sup>		(-0,561; 0,872)		(-0,186; 1,479)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-0,699; 1,010)		(-0,346; 1,639)		

BCVA = acuidade visual corrigida máxima; CNV = neovascularização corooidal; CSR = relatório do estudo clínico; EU = União Europeia

Nota: As diferenças entre as médias da mudança em relação ao valor basal e os intervalos de confiança correspondentes nas colunas PAVBLU/PAVBLU e EYLEA (EU)/PAVBLU são para PAVBLU/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU) e EYLEA (EU)/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU), respectivamente.

<sup>a</sup> Estimado usando modelo ANCOVA com tratamento, medição basal de CNV e os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e valor basal de BCVA (BCVA < 64 letras, BCVA ≥ 64 letras) como covariáveis..

Resultados das análises da mudança em relação ao valor basal na espessura do subcampo central (CST), conforme medido por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), ao longo de todo o estudo para os sujeitos re-randomizados no Conjunto Completo de Análise (FAS) com dados observados estão resumidos na Tabela 14. A mudança em relação ao valor basal na CST foi semelhante entre os grupos de tratamento ao longo de todo o estudo.

**Table 14. Análise da Mudança em Relação ao Valor Basal na CST por Visita – Estudo Completo (conforme Observado) (Estudo 20170542 Conjunto Completo de Análise – Re-randomizados)**

Visita Estatística	PAVBLU/PAVBLU (N = 273)		EYLEA (EU)/PAVBLU (N = 134)		EYLEA (EU)/EYLEA (EU) (N = 136)	
	CST (mcm)	Mudança em relação ao Valor Basal	CST (mcm)	Mudança em relação ao Valor Basal	CST (mcm)	Mudança em relação ao Valor Basal
Valor Basal						
N	273		134		136	
Média (DP)	439,4 (130,35)		458,8 (127,12)		440,3 (126,90)	
Semana 4						
N	270	270	131	131	136	136
Média (DP)	303,2 (81,16)	-136,5 (108,91)	310,5 (87,97)	-149,7 (107,01)	297,3 (74,54)	-143,1 (107,32)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		6,2		6,3		
IC 90% <sup>a</sup>		(-5,6; 17,9)		(-7,4; 20,0)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-7,9; 20,2)		(-10,1; 22,7)		
Semana 8						
N	269	269	132	132	134	134
Média (DP)	290,9 (82,60)	-145,9 (106,24)	291,7 (78,45)	-167,4 (118,52)	289,1 (78,48)	-146,3 (110,39)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		1,3		-5,1		
IC 90% <sup>a</sup>		(-11,0; 13,5)		(-19,3; 9,1)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-13,3; 15,9)		(-22,1; 11,9)		
Semana 16						
N	273	273	134	134	135	135
Média (DP)	314,1 (102,79)	-125,2 (124,81)	315,6 (93,53)	-143,2 (121,93)	312,1 (89,88)	-127,3 (103,35)

Visita Estatística	PAVBLU/ PAVBLU (N = 273)		EYLEA (EU)/ PAVBLU (N = 134)		EYLEA (EU)/ EYLEA (EU) (N = 136)	
	CST (mcm)	Mudança em relação ao Valor Basal	CST (mcm)	Mudança em relação ao Valor Basal	CST (mcm)	Mudança em relação ao Valor Basal
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		1,9		-3,8		
IC 90% <sup>a</sup>		(-12,9; 16,6)		(-20,9; 13,3)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-15,7; 19,4)		(-24,2; 16,5)		
Semana 24						
N	265	265	128	128	133	133
Média (DP)	308,7 (96,69)	-130,8 (125,63)	310,4 (89,55)	-151,2 (118,21)	308,9 (88,18)	-131,7 (102,98)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,1		-6,0		
IC 90% <sup>a</sup>		(-14,1; 14,4)		(-22,6; 10,6)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-16,9; 17,1)		(-25,8; 13,8)		
Semana 32						
N	262	262	131	131	132	132
Média (DP)	303,0 (94,48)	-133,2 (122,93)	304,7 (84,97)	-154,8 (114,22)	305,2 (87,02)	-134,1 (116,02)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		-1,2		-7,0		
IC 90% <sup>a</sup>		(-15,3; 12,9)		(-23,3; 9,3)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-18,1; 15,6)		(-26,5; 12,5)		
Semana 40						
N	257	257	124	124	130	130
Média (DP)	300,6 (90,40)	-132,3 (113,25)	302,4 (78,49)	-155,7 (119,95)	301,7 (91,16)	-135,6 (119,07)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		0,2		-6,5		
IC 90% <sup>a</sup>		(-13,7; 14,1)		(-22,8; 9,8)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-16,4; 16,8)		(-25,9; 12,9)		
Semana 48						
n	251	251	123	123	125	125
Média (DP)	299,8 (94,71)	-132,3 (124,15)	299,7 (79,60)	-157,8 (121,23)	293,8 (80,58)	-141,1 (112,29)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		7,0		-0,5		
IC 90% <sup>a</sup>		(-7,4; 21,4)		(-17,3; 16,2)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-10,2; 24,2)		(-20,5; 19,5)		
Semana 52						
n	250	250	123	123	125	125
Média (DP)	274,2 (64,35)	-157,1 (114,25)	280,3 (68,53)	-177,4 (122,22)	272,8 (65,06)	-159,1 (108,82)
Diferença entre as médias <sup>a</sup>		1,6		2,3		
IC 90% <sup>a</sup>		(-9,3; 12,5)		(-10,5; 15,0)		
IC 95% <sup>a</sup>		(-11,4; 14,7)		(-12,9; 17,4)		

Visita Estatística	PAVBLU/ PAVBLU (N = 273)	Mudança em relação ao Valor Basal	EYLEA (EU)/ PAVBLU (N = 134)	Mudança em relação ao Valor Basal	EYLEA (EU)/ EYLEA (EU) (N = 136)	Mudança em relação ao Valor Basal
	CST (mcm)		CST (mcm)		CST (mcm)	

BCVA = acuidade visual corrigida para melhor visão; CST = espessura do subcampo centra; CSR = relatório do estudo clínico; EU = União Europeia

Nota: As diferenças entre as médias da mudança em relação ao valor basal e os respectivos ICs nas colunas PAVBLU/PAVBLU e EYLEA (EU)/PAVBLU referem-se a PAVBLU/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU) e EYLEA (EU)/PAVBLU menos EYLEA (EU)/EYLEA (EU), respectivamente.

<sup>a</sup> Estimado usando o modelo ANCOVA com tratamento, medida basal de CST e os fatores de estratificação região geográfica (Ásia Oriental, Europa, América do Norte) e valor basal de BCVA (BCVA < 64 letras, BCVA ≥ 64 letras) como covariáveis.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### - Propriedades farmacodinâmicas

O aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (vascular endothelial growth factor – fator de rescimento endotelial vascular) humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1. O aflibercepte é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês (CHO – Chinese hamster ovary).

O aflibercepte age como um receptor-isca solúvel que se liga ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentário (PLGF) com uma afinidade maior que seus receptores naturais e, portanto, pode inibir a ligação e a ativação desses receptores cognatos de VEGF.

#### - Mecanismo de ação

O fator-A de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e o fator de crescimento placentário (PLGF) são membros da família VEGF de fatores angiogênicos que podem agir como potentes fatores mitogênicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular para células endoteliais. O VEGF age através de dois receptores tirosina quinases, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PLGF se liga apenas ao VEGFR-1, que está também presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva de tais receptores por VEGF-A pode resultar em neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PLGF pode atuar em sinergia com VEGF-A nestes processos; e é também conhecido por promover infiltração de leucócitos e inflamação vascular.

#### - Efeitos farmacodinâmicos

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida

A DMRI úmida é caracterizada por neovascularização coroidiana (NVC) patológica. O extravasamento de fluido e sangue da NVC pode causar edema ou espessamento na retina e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando na perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com aflibercepte (uma injeção por mês por três meses consecutivos, seguidas por uma injeção a cada dois meses), a espessura central da retina (ECR) diminuiu logo após o início do tratamento; e a média do tamanho da lesão de NVC foi reduzida, sendo consistente com os resultados vistos com ranibizumabe 0,5 mg todo mês.

No estudo VIEW1, houve diminuições médias na ECR medida por tomografia de coerência óptica (OCT) (-130 e -129 micra na semana 52 dos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de aflibercepte a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). Também na semana 52, no estudo VIEW2, houve diminuições médias na ECR por OCT (-149 e -139 micra nos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de aflibercepte a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). A redução do tamanho da NVC e redução da ECR foram mantidas no segundo ano de estudo, de maneira geral.

O estudo ALTAIR foi conduzido em pacientes japoneses sem tratamento prévio da DMRI do tipo neovascular ou úmida, demonstrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais de 2 mg de aflibercepte, seguida de uma injeção após mais 2 meses, e então continuando com regime de tratar e estender com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 semanas ou 4 semanas) até o máximo de 16 semanas de intervalo de acordo com critério pré-determinado. Na semana 52, houve uma diminuição média na espessura central da retina (ECR) por OCT de -134,4 e -126,1 micra no grupo de ajuste de 2 semanas e no grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. A proporção de pacientes sem fluido por OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% nos grupos de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente. A redução na ECR foi mantida em geral em ambos os braços de tratamento no segundo ano do estudo ALTAIR.

Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR) e à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)

Na OVCR e ORVR, ocorre a isquemia da retina que sinaliza a liberação de VEGF, desestabilizando as junções oclusivas e promovendo a proliferação das células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado com a ruptura da barreira hematorretiniana, aumento da permeabilidade vascular, edema retiniano, e complicações de neovascularização.

Em pacientes tratados com seis injeções mensais de aflibercepte 2 mg houve resposta morfológica observada consistente, rápida e robusta (conforme medida pela melhora na média da ECR). Na semana 24, a redução da ECR foi estatisticamente superior ao controle em todos os três estudos (COPERNICUS em OVCR: -457 versus -145 micra; GALILEO em OVCR: -449 versus -169 micra; VIBRANT em ORVR -280 versus -128 micra). Esta diminuição em relação aos valores basais em ECR foi mantida até o final de cada estudo, semana 100 no COPERNICUS, semana 76 no GALILEO e semana 52 no VIBRANT.

#### Edema macular diabético (EMD)

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo dano aos capilares da retina, o que pode levar à perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com aflibercepte, a maioria dos quais classificados como tendo diabetes tipo II, foi observada uma resposta rápida e robusta na morfologia (ECR, Nível de DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Scale – Escala de Severidade da Retinopatia Diabética)).

Nos estudos VIVIDME e VISTADME foi observada uma maior diminuição média estatisticamente significativa na ECR dos valores basais até a semana 52 em pacientes tratados com aflibercepte comparados com o grupo controle com laser, -192,4 e -183,1 micra para o grupo de aflibercepte 2Q8 e, -66,2 e -73,3 micra para o grupo controle, respectivamente. Na semana 100, a diminuição foi mantida com -195,8 e -191,1 micra para o grupo

de aflibercepte 2Q8 e, -85,7 e -83,9 micra para os grupos controle, nos estudos VIVIDME e VISTADME, respectivamente.

Uma melhora de  $\geq 2$  níveis na DRSS foi avaliada de maneira pré-especificada nos estudos VIVIDME e VISTADME. A pontuação de DRSS foi gradual em 73,7% dos pacientes no VIVIDME e 98,3% dos pacientes no VISTADME. Na semana 52, 27,7% e 29,1% do grupo do aflibercepte 2Q8, e 7,5% e 14,3% do grupo controle experimentaram uma melhora de  $\geq 2$  níveis na DRSS. Na semana 100, as respectivas porcentagens foram 32,6% e 37,1% do grupo do aflibercepte 2Q8 e, 8,2% e 15,6% do grupo controle.

### **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A neovascularização coroidal miópica é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas, consequente à ruptura da membrana de Bruch, e representa o evento de maior ameaça à visão na miopia patológica.

Em pacientes tratados com aflibercepte no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início do tratamento, com injeções adicionais dadas no caso de persistência ou recorrência da doença), a ECR diminuiu logo após o início do tratamento favorecendo aflibercepte na semana 24 (-79 micra e -4 micra para o grupo de tratamento do aflibercepte 2 mg e do grupo controle, respectivamente), que foi mantida até a semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

### **Propriedades farmacocinéticas**

**PAVBLU** (aflibercepte) é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

Um estudo comparativo de farmacocinética não foi conduzido devido à via de administração intravítrea.

#### **- Absorção / Distribuição**

O aflibercepte é vagarosamente absorvido do olho para a circulação sistêmica após administração intravítrea e é predominantemente observado na circulação sistêmica como um complexo estável com VEGF e inativo; contudo, somente o aflibercepte “livre” pode se ligar ao VEGF endógeno.

Em um subestudo farmacocinético com amostragem frequente em 6 pacientes com DMRI, as concentrações máximas no plasma de aflibercepte livre (C<sub>max</sub> sistêmico) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 micrograma/mL (intervalo de 0 a 0,054 micrograma/mL) em 1 a 3 dias após uma injeção intravítrea de 2 mg, e foram indetectáveis após duas semanas da dose em quase todos os pacientes. O aflibercepte não acumula no plasma quando administrado de forma intravítrea a cada 4 semanas.

A média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é de aproximadamente 50 a 500 vezes abaixo da concentração de aflibercepte necessária para inibir a atividade biológica de VEGF sistêmico em 50% em modelos animais, nos quais foram observadas alterações na pressão sanguínea após os níveis circulantes de aflibercepte livre atingirem aproximadamente 10 microgramas/mL e retornarem à linha basal quando os níveis diminuíram para aproximadamente abaixo de 1 micrograma/mL. Estima-se que após uma administração intravítrea de 2 mg nos pacientes, a média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é mais que 100 vezes menor que a concentração de aflibercepte necessária para ligar maximamente a 50% do VEGF sistêmico (2,91 microgramas/mL) em um estudo com voluntários saudáveis. Portanto, efeitos farmacodinâmicos sistêmicos, tais como alterações na pressão sanguínea, são improváveis. Estes resultados farmacocinéticos foram consistentes em subestudos farmacocinéticos em pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com C<sub>max</sub> média de aflibercepte livre no plasma no intervalo de 0,03 a 0,05 microgramas/mL e valores individuais não excedendo 0,14 microgramas/mL. Portanto, as concentrações plasmáticas de aflibercepte livre decaíram a valores abaixo ou próximos do limite inferior de quantificação geralmente dentro de uma semana; após 4 semanas concentrações não detectáveis foram alcançadas antes da próxima administração em todos os pacientes.

#### **- Eliminação**

Como **PAVBLU** (aflibercepte) é uma terapia baseada em proteínas, nenhum estudo metabólico foi conduzido.

O aflibercepte livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte e estável. Como com outras grandes proteínas, espera-se que ambos, aflibercepte livre e ligado, sejam eliminados por catabolismo proteolítico.

Informações adicionais para populações especiais

#### **- Pacientes com disfunção renal**

Nenhum estudo especial foi conduzido em pacientes com disfunção renal com **PAVBLU** (aflibercepte).

A análise farmacocinética de pacientes com DMRI no estudo VIEW2, dos quais 40% possuíam disfunção renal (24% leve, 15% moderada e 1% grave), revelou que não houve diferenças nas concentrações plasmáticas de aflibercepte após administração intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com OVCR no estudo GALILEO, em pacientes com EMD no estudo VIVIDME e em pacientes com NVC miópica no estudo MYRROR.

#### **- Pacientes com disfunção hepática**

Nenhum estudo especial ou formal foi conduzido com **PAVBLU** (aflibercepte) em pacientes com disfunção hepática.

### **Dados pré-clínicos de segurança**

Nos estudos não clínicos de toxicidade de doses repetidas foram observados efeitos apenas com exposições sistêmicas consideradas excessivas em relação à máxima exposição humana após administração intravítrea com a dose clínica pretendida, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Em macacos tratados com aflibercepte intravítreo foram observadas erosões e ulcerações no epitélio respiratório da concha nasal após exposições sistêmicas excessivas em relação à máxima exposição humana. A exposição sistêmica de aflibercepte livre foi de:

- aproximadamente 200 e 700 vezes maior, baseada na C<sub>max</sub> e na ASC, quando comparada aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg.

Em relação ao Nível de Efeito Adverso não Observado (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistêmica foi:

- 42 e 56 vezes maior, baseado na C<sub>max</sub> e na AUC, quando comparado aos valores correspondentes observados em pacientes adultos.

Nenhum estudo foi conduzido com relação ao potencial carcinogênico ou mutagênico de aflibercepte.

Estudos de desenvolvimento embrionário em coelhas prenhas demonstrou um efeito de aflibercepte no desenvolvimento intrauterino tanto com administração intravenosa (de 3 a 60 mg/kg), assim como subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou de 1 mg/kg, respectivamente. Não foi identificado NOAEL no desenvolvimento embrionário. Na dose de 0,1 mg/kg, exposições sistêmicas de aflibercepte livre foi:

- aproximadamente 17 e 10 vezes maiores baseadas na C<sub>max</sub> e na ASC cumulativa, quando comparadas aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg.

Efeitos na fertilidade masculina e feminina foram analisados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercepte em doses variando de 3 a 30 mg/kg. Foram observadas, em todos os níveis de dose, menstruações irregulares ou ausentes associadas às alterações nos níveis hormonais reprodutivos femininos, e às alterações na morfologia e na mobilidade de espermatozoides. Com base na C<sub>max</sub> e na AUC para o aflibercepte livre observadas na dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistêmicas foram de aproximadamente 4900 e 1500 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição observada em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES:

- Infecção ocular ou periocular.
- Inflamação intraocular ativa.
- Hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

##### Reações relacionadas à injeção intravítrea

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com aflibercepte, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica (ver “Reações adversas”). Técnicas assépticas apropriadas de injeção devem ser sempre utilizadas quando for administrado PAVBLU (aflibercepte). Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados durante a semana subsequente à injeção, para permitir tratamento precoce caso ocorra uma infecção.

Os pacientes adultos devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite ou qualquer um dos eventos mencionados acima.

Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro do período de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com PAVBLU (aflibercepte) (ver “Reações adversas”). Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado (não injetar PAVBLU (aflibercepte) enquanto a pressão intraocular for  $\geq 30$  mmHg). Em todos os casos, tanto a pressão intraocular quanto a perfusão na cabeça do nervo óptico devem, portanto, ser monitoradas e tratadas de maneira apropriada.

##### Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com PAVBLU (ver “Reações adversas”). Os pacientes devem ser instruídos a relatar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, por exemplo, dor, fotofobia ou vermelhidão, que pode ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

##### Efeitos sistêmicos

Eventos adversos sistêmicos, incluindo hemorragias não oculares e eventos tromboembólicos arteriais, foram relatados após injeções intravítreas com inibidores de VEGF, e existe um risco teórico que estes eventos possam estar relacionados à inibição do VEGF (ver “Reações adversas”). Existem dados limitados sobre a segurança no tratamento de pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, e com histórico de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios ou infarto do miocárdio, nos seis meses anteriores. Devem ser tomadas precauções ao tratar estes pacientes.

##### Informações adicionais

Assim como com outros tratamentos anti-VEGF para DMRI, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica, as seguintes informações são também aplicáveis:

- A segurança e a eficácia não foram sistematicamente estudadas quando aflibercepte é administrado em ambos os olhos concomitantemente (ver “Efeitos Farmacodinâmicos”). Se o tratamento bilateral for realizado ao mesmo tempo, isto pode levar ao aumento da exposição sistêmica, o que poderia aumentar o risco de eventos adversos sistêmicos.

- Uso concomitante de outro anti-VEGF

Não existem dados disponíveis para o uso concomitante de aflibercepte com outros medicamentos anti-VEGF (sistêmicos ou oculares).

- Fatores de risco associados com o desenvolvimento de ruptura do epitélio pigmentar da retina após terapia anti-VEGF para DMRI úmida incluem descolamento grande e/ou elevado do epitélio pigmentar da retina. No início da terapia com aflibercepte, devem ser tomadas precauções em pacientes com estes fatores de risco para rupturas do epitélio pigmentar da retina.

- O tratamento deve ser interrompido em pacientes com descolamento de retina regmatogênico ou buracos maculares de estágio 3 ou 4.

- Na ocorrência de rasgo na retina a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até que o rasgo esteja adequadamente reparado.

- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento agendado na ocorrência de:

- Diminuição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA)  $\geq 30$  letras, em comparação à última avaliação.
- Hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a extensão da hemorragia for  $\geq 50\%$  da área total da lesão.

- A dose deve ser suspensa nos 28 dias anteriores ou subsequentes à realização de cirurgia ocular programada.

- Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com OVCR e ORVR isquêmicas. O tratamento não é recomendado em pacientes que apresentem sinais clínicos de perda de visão isquêmica irreversível.

##### Populações com dados limitados

Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com EMD devido ao diabetes tipo I, ou em pacientes diabéticos com HbA1c acima de 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

Aflibercepte não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições no olho contralateral, tais como descolamento da retina ou buraco macular. Não existe experiência de tratamento com aflibercepte em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. A falta destas informações deve ser considerada pelo médico quando tratar tais pacientes.

Em NVC miópica, não existe experiência com aflibercepte no tratamento de pacientes não-asiáticos, ou que tiveram tratamento prévio da NVC miópica, ou com lesões extrafoveais.

#### **Eventos tromboembólicos arteriais**

Há um risco teórico de eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) devido ao uso intravítreo de qualquer inibidor de VEGF (ver “Reações adversas”).

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

- Pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais

Nenhum estudo específico em pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais foi conduzido com **PAVBLU** (aflibercepte).

Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de **PAVBLU** (aflibercepte) para estes pacientes (ver “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **- Idosos**

Não são necessárias considerações especiais. Existe uma experiência limitada em pacientes acima de 75 anos de idade com EMD.

#### **- População pediátrica**

A segurança e eficácia de **PAVBLU** em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estudadas.

#### **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Não há dados sobre a utilização de aflibercepte em mulheres grávidas.

Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (ver “Dados pré-clínicos de segurança”).

Embora a exposição sistêmica após administração ocular seja baixa, aflibercepte não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais superem o risco potencial ao feto.

#### **- Mulheres em idade fértil**

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento e por, pelo menos, três meses após a última injeção intravítrea de aflibercepte.

#### **- Lactação**

Não se sabe se aflibercepte é excretado no leite materno. Um risco à criança que está sendo amamentada não deve ser excluído.

aflibercepte não é recomendado durante a amamentação. A decisão deve ser tomada quanto à descontinuidade da amamentação ou à suspensão da terapia com aflibercepte, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **- Fertilidade**

Resultados de estudos em animais com alta exposição sistêmica indicam que aflibercepte pode prejudicar a fertilidade masculina e feminina (ver “Dados pré-clínicos de segurança”). Tais efeitos não são esperados após administração ocular com exposição sistêmica muito baixa.

**Categoria C (Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Injeções com aflibercepte têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de aflibercepte e após execução dos exames oftalmológicos associados são temporários. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas até que a função visual tenha sido recuperada suficientemente.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com aflibercepte.

O uso adjuvante de terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) e aflibercepte não foi estudado, portanto, um perfil de segurança não foi estabelecido.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:**

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar.

Manter o frasco-ampola em sua embalagem original até o momento do uso. Proteger da luz.

Antes do uso, o frasco-ampola fechado de **PAVBLU** (aflibercepte) pode ser armazenado em temperatura ambiente (30°C) por até 3 dias.

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Aspecto físico

Solução aquosa isosmótica estéril, límpida a opalescente, de incolor a amarelo-claro, com pH 6,2.

- Frasco-ampola: Cada cartucho inclui um frasco-ampola de vidro tipo I contendo um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, com uma tampa de borracha elastomérica.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:**

**PAVBLU** (aflibercepte) é destinado para injeção intravítrea.

Deve ser administrado somente por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas.

### **Dosagem**

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida A dose recomendada de **PAVBLU** (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com **PAVBLU** (aflibercepte) é iniciado com uma injeção mensal por três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é então estendido para dois meses.

Com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido em dois meses ou então estendido, utilizando o regime de tratar e estender, no qual os intervalos de injeção são aumentados em 2 ou 4 semanas de incremento para manter os resultados visuais e/ou anatômicos estáveis. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

Não há necessidade de monitoramento entre as injeções. Com base no julgamento do médico o cronograma de visitas de monitoramento pode ser mais frequente que as visitas para injeção.

Os intervalos de tratamento maiores que quatro meses entre as injeções não foram estudados (ver “Efeitos farmacodinâmicos”).

### **- Edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) ou oclusão da veia central da retina (OVCR))**

A dose recomendada de **PAVBLU** (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

Após injeção inicial, o tratamento é realizado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser menor que um mês.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, **PAVBLU** (aflibercepte) deve ser descontinuado.

O tratamento mensal deve ser mantido até que seja alcançada acuidade visual máxima e/ou não haja sinais de atividade da doença. Podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode ser então continuado com o regime de tratar e estender, com aumento gradual dos intervalos de tratamento para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos, entretanto existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

O monitoramento e o esquema de tratamento devem ser determinados pelo médico, com base na resposta individual do paciente.

O monitoramento da atividade da doença pode incluir exame clínico, testes funcionais ou técnicas de imagens (por exemplo, tomografia de coerência óptica ou angiografia fluoresceínica).

### **- Edema macular diabético (EMD)**

A dose recomendada de **PAVBLU** (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com **PAVBLU** (aflibercepte) é iniciado com uma injeção mensal por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses. Não é necessário o monitoramento entre as injeções.

Após os primeiros 12 meses de tratamento com **PAVBLU** (aflibercepte), e com base nos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser estendido, tal como em um regime de tratar e estender, onde os intervalos são gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico e pode ser mais frequente que o esquema de injeções.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, **PAVBLU** (aflibercepte) deve ser descontinuado.

### **- Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A dose recomendada de **PAVBLU** (aflibercepte) é uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

Doses adicionais podem ser administradas se os resultados visuais e/ou anatômicos indicarem que a doença persiste. Recorrências devem ser tratadas como uma nova manifestação da doença.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico. O intervalo entre duas doses não deve ser menor do que um mês.

### **Método de administração**

Injeções intravítreas devem ser aplicadas de acordo com padrões médicos e diretrizes aplicáveis, por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas. Em geral, devem ser asseguradas assepsia e anestesia adequadas, incluindo um microbicida tópico de amplo espectro (por exemplo: iodopovidona aplicada à região periocular, pálpebras e superfície ocular). Desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, campo cirúrgico estéril e espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) são recomendados.

A agulha de seringa deve ser inserida 3,5-4,0 mm posterior ao limbo, dentro da cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 mL é então administrado; um local diferente na esclera deve ser usado para as injeções subsequentes.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado

pode consistir em checagem da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Equipamento para paracentese estéril deve estar disponível, caso seja necessário.

Logo após a injeção intravítrea, os pacientes adultos devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo: dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão borrada).

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho. Extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subseqüente infecção.

#### Adultos

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,050 mL de solução para injeção). O conteúdo do frasco ampola (0,278 mL) não é para ser injetado totalmente. O excesso de volume deve ser expelido antes de injetar (ver “Instruções de uso”).

A injeção de todo o volume do frasco-ampola pode resultar em superdose. Para expelir as bolhas de ar junto com o excesso de PAVBLU (aflibercepte), pressione vagarosamente o êmbolo de modo que a borda plana do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,050 mL na seringa (equivalente a 0,050 mL, ou seja, 2 mg de aflibercepte) (ver “Instruções de uso” e “Superdose”).

Após a injeção, qualquer produto que não foi utilizado deve ser descartado.

Na ausência de estudos de compatibilidade, PAVBLU (aflibercepte) não deve ser misturado com outros medicamentos.

#### Instruções de uso

PAVBLU deve ser inspecionado visualmente antes da administração. Trata-se de uma solução límpida a opalescente e incolor a levemente amarelada. Se forem observadas partículas, turvação ou descoloração, o frasco não deve ser utilizado.

O frasco de vidro é para uso único.

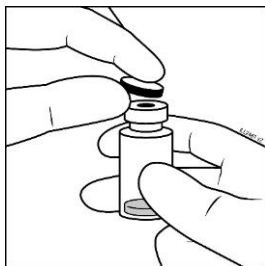
Utilize técnica asséptica para realizar os seguintes passos de preparação:

Prepare a injeção intravítrea com os seguintes dispositivos médicos de uso único:

- uma agulha filtrante estéril de 5 micrômetros calibre  $18 \times 1\frac{1}{2}$  polegada (não fornecida)
- uma seringa estéril tipo Luer lock de 1 mL com marcação para medir 0,05 mL (não fornecida)
- uma agulha estéril para injeção calibre  $30 \times \frac{1}{2}$  polegada (não fornecida)

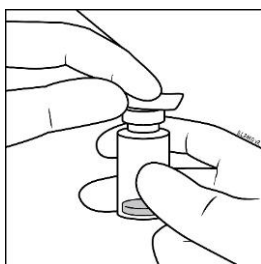
#### 1. Remova a tampa plástica protetora do frasco (ver Figura 1).

Figura 1:



#### 2. Limpe o topo do frasco com uma compressa embebida em álcool (ver Figura 2).

Figura 2:



#### 3. Remova a agulha de filtro de 5 micrômetros, calibre $18 \times 1\frac{1}{2}$ polegada, e a seringa de 1 mL de suas embalagens. Conecte a agulha de filtro à seringa torcendo-a na ponta da seringa Luer lock (ver Figura 3a e Figura 3b).

Figura 3a:

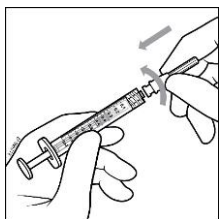
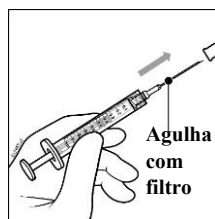


Figura 3b:



**Nota:** Quando estiver pronto para aspirar o PAVBLU, remova a proteção plástica da agulha e descarte em um recipiente para objetos perfurocortantes.

4. Introduza a agulha de filtro no centro do septo do frasco até que a agulha esteja completamente inserida e a ponta toque o fundo ou a borda inferior do frasco.

5. Usando técnica asséptica, aspire todo o conteúdo do frasco de PAVBLU para dentro da seringa, mantendo o frasco em posição vertical e levemente inclinado para facilitar a retirada completa. Para evitar a entrada de ar, assegure-se de que o bisel da agulha de filtro esteja submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco durante a aspiração mantendo o bisel da agulha submerso no líquido (ver Figura 4a e Figura 4b).

Figura 4a:

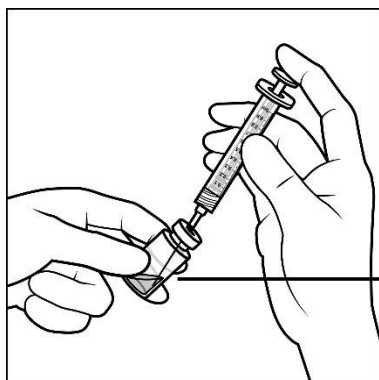
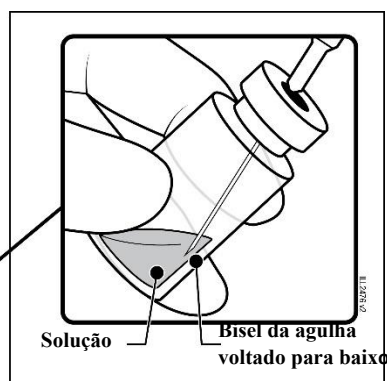


Figura 4b:



6. Certifique-se de puxar suficientemente o êmbolo para trás ao esvaziar o frasco, a fim de esvaziar completamente a agulha de filtro.

7. Remova a agulha de filtro da seringa e descarte-a corretamente.

**Nota:** A agulha de filtro não deve ser usada para a injeção intravítrea.

8. Remova a agulha de injeção de 30 gauge  $\times$  1/2 polegada de sua embalagem e conecte-a firmemente à seringa torcendo-a na ponta Luer lock da seringa (ver Figura 5a e Figura 5b).

Figura 5a:

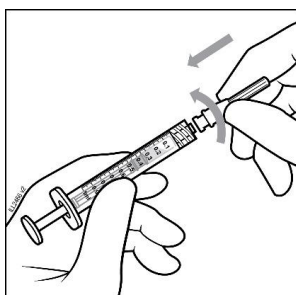
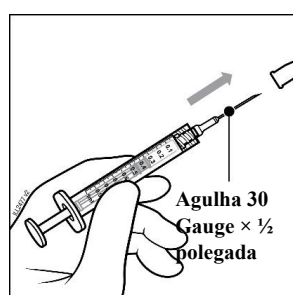


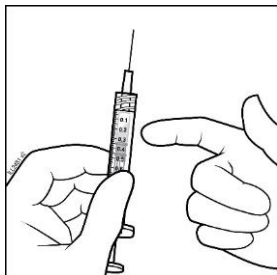
Figura 5b:



**Nota:** Quando estiver pronto para administrar o PAVBLU, remova a proteção plástica da agulha e descarte-a em um recipiente para objetos perfurocortantes.

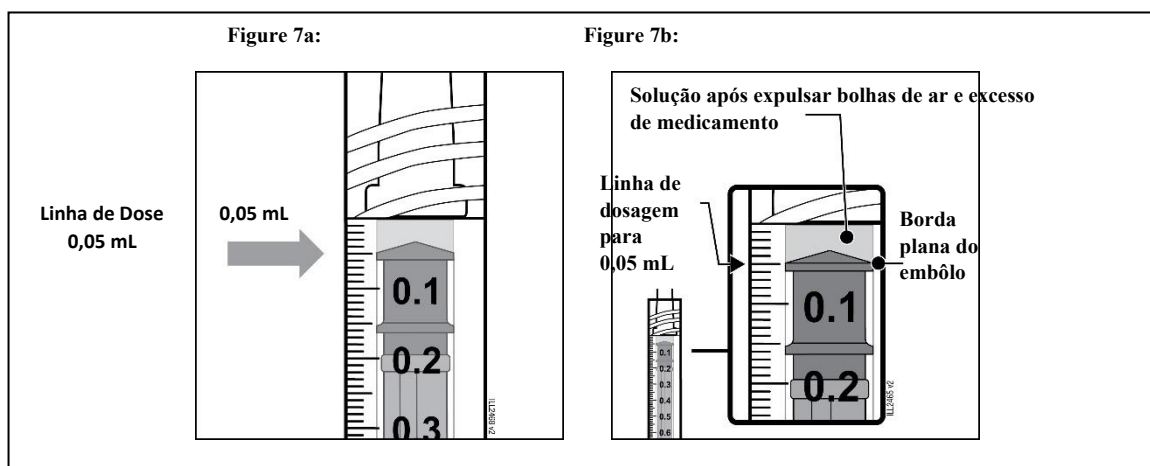
9. Segurando a seringa com a agulha voltada para cima, verifique a presença de bolhas de ar. Se houver bolhas, bata suavemente com o dedo na seringa até que as bolhas subam à superfície (ver Figura 6).

Figura 6:



**Administração:**

10. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso do medicamento, pressione LENTAMENTE o êmbolo de forma que a borda do êmbolo se alinhe com a marca que indica 0,05 mL na seringa (ver Figura 7a e Figura 7b).



**9. REAÇÕES ADVERSAS:**

**Resumo do perfil de segurança**

Um total de 3102 pacientes tratados com aflibercepte constituiu a população de segurança em oito estudos de fase III. Dentre eles, 2501 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em menos que 1 em 1900 injeções intravítreas com aflibercepte e incluíram cegueira, endoftalmite (ver “Advertências e Precauções”), descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (ver “Advertências e precauções”).

As reações adversas mais frequentemente observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com aflibercepte) foram hemorragia subconjuntival (25%), redução na acuidade visual (11%), dor no olho (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e moscas volantes (7%). Nos estudos de DMRI úmida, estas reações adversas ocorreram com uma incidência similar no grupo de tratamento com ranibizumabe.

**Observação pós-comercialização:**

A seguinte reação adversa foi identificada com injeção intravítrea de aflibercepte pós-comercialização.

Distúrbios oculares: Esclerite (relatada a uma taxa de 0,2 por 1 milhão de injeções).

**Lista tabular das reações adversas**

Os dados de segurança descritos a seguir incluem todas as reações adversas (graves e não graves) de oito estudos de fase III para as indicações DMRI úmida, OVCR, EMD, ORVR e mNVC com possibilidade razoável de causalidade devido ao procedimento de injeção ou ao medicamento.

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida: Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por ranibizumabe (n=1824; ranibizumabe: n=595) em pacientes com até 96 semanas de exposição à aflibercepte, sendo que 1223 dos 1824 pacientes foram tratados com a dose de 2 mg. Um total de 601 pacientes foi tratado com 0,5 mg de aflibercepte.

Reações adversas oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/1800 injeções intravítreas (14 de 26366 injeções intravítreas) com aflibercepte e incluíram cegueira, catarata, ceratite, buraco macular, hemorragia retiniana, endoftalmite e aumento da pressão intraocular.

**Tabela 15: Reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com EYLIA (aflibercepte) ou ranibizumabe (VIEW1 e VIEW2, até a semana 96/100)**

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	EYLIA (aflibercepte) (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Distúrbios no sistema imunológico		
Hipersensibilidade	0,2%	0,3%
Distúrbios do olho		
Hemorragia subconjuntival	26,7%	29,9%
Acuidade visual reduzida	12,7%	11,3%
Dor no olho	10,3%	10,4%
Descolamento do vítreo	8,4%	8,1%
Catarata	7,9%	6,2%
Moscas volantes	7,6%	9,7%
Aumento da pressão intraocular	7,2%	10,8%
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	4,7%	4,5%
Degeneração da retina	4,4%	4,5%
Aumento do lacrimejamento	3,9%	2,2%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,7%	3,9%
Dor no local de injeção	3,5%	4,0%
Visão borrada	3,5%	2,9%
Hiperemia ocular	3,3%	5,2%
Catarata nuclear	2,2%	2,5%
Ceratite punteada	2,1%	2,7%
Ruptura do epitélio pigmentar da retina	1,9%	1,5%
Catarata subcapsular	1,8%	0,8%
Hemorragia no local de injeção	1,8%	1,8%
Edema de pálpebra	1,8%	2,5%
Hiperemia conjuntival	1,4%	4,2%
Edema da córnea	1,3%	0,7%
Abrasão da córnea	1,2%	1,0%
Descolamento da retina	1,0%	1,0%
Catarata cortical	0,9%	1,2%
Erosão da córnea	0,9%	1,7%
Opacidade lenticular	0,8%	0,2%
Defeito no epitélio da córnea	0,8%	0,8%
Opacidade na câmara anterior	0,7%	1,5%
Irritação no local de injeção	0,5%	0,3%
Hemorragia vítrea	0,5%	0,7%
Rasgo na retina	0,3%	0,5%
Endoftalmite	0,3%	0,8%
Cegueira	0,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,2%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,2%	0,3%
Iridociclite	0,2%	0,0

Vitreíte	0,1%	0,2%
Uveíte	0,1%	0,0
Irite	0,1%	0,5%
Hipópio	<0,1%	0,3%

**- Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR)**

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por injeções simuladas (controle) em pacientes (n=218; controle: n=142) com até 100 semanas de exposição à aflibercepte. 317 pacientes foram tratados com 2 mg de aflibercepte pelo menos uma vez.

Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/900 injeções com aflibercepte (3 de 2728 injeções intravítreas) e incluíram endoftalmite, catarata e descolamento do vítreo.

**Tabela 16: Reações adversas ao medicamento nos estudos de OVCR (COPERNICUS e GALILEO, até a semana 76/100)**

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferencial MedDRA Versão 14.1	EYLIA (aflibercepte) <sup>a</sup> (n=218)	Controle <sup>a</sup> (n=142)	EYLIA (aflibercepte) <sup>a</sup> +PRN (n=218)	Controle <sup>a</sup> +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
Distúrbios do olho				
Dor no olho	12,8%	4,9%	16,5%	7,7%
Hemorragia subconjuntival	11,9%	11,3%	18,3%	14,1%
Aumento da pressão intraocular	7,8%	6,3%	14,7%	12,0%
Moscas volantes	5,0%	1,4%	7,3%	3,5%
Acuidade visual reduzida	4,1%	14,1%	21,6%	20,4%
Hiperemia ocular	4,1%	2,8%	6,9%	2,8%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,2%	4,9%	4,1%	5,6%
Dor no local de injeção	2,8%	1,4%	4,1%	2,1%
Aumento do lacrimejamento	2,8%	3,5%	4,6%	7,0%
Descolamento do vítreo	2,8%	4,2%	9,2%	5,6%
Hemorragia vítrea	2,3%	5,6%	3,7%	8,5%
Ceratite punteada	2,3%	2,1%	3,2%	4,2%
Abrasão da córnea	1,8%	0,7%	2,8%	1,4%
Visão borrada	1,4%	0,7%	2,3%	1,4%
Erosão da córnea	1,4%	0,7%	1,4%	2,1%
Opacidade lenticular	0,9%	0,7%	1,8%	0,7%
Rasgo na retina	0,5%	0,7%	1,4%	1,4%
Edema de pálpebra	0,5%	1,4%	1,4%	2,1%
Edema de córnea	0,5%	0,7%	0,9%	1,4%
Hiperemia conjuntival	0,5%	0,0	0,9%	1,4%
Endoftalmite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Iridociclite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Degeneração da retina	0,5%	0,0	2,8%	3,5%
Catarata	0,0	0,7%	5,0%	3,5%
Catarata nuclear	0,0	0,7%	1,8%	0,7%
Hemorragia no local da injeção	0,0	0,0	1,4%	1,4%
Catarata subcapsular	0,0	0,0	0,5%	0,0

Defeito no epitélio da córnea	0,0	0,0	0,5%	0,0
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	0,0	0,0	0,0	0,7%
Irite	0,0	1,4%	0,0	2,1%
Sensação anormal no olho	0,0	0,7%	0,0	0,7%
Irritação no local da injeção	0,0	0,0	0,0	0,7%
Cegueira	0,0	0,7%	0,0	0,7%
PRN: conforme necessário (pro re nata) a Conforme randomizado no estudo GALILEO ou COPERNICUS Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.				

- Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR): Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por laser em pacientes (n=91; laser: n=92):

- Com até 24 semanas de exposição à aflibercepte (MedDRA Versão 16.1). 91 pacientes foram tratados com 2 mg de aflibercepte, pelo menos uma vez.

- Com exposição à aflibercepte da semana 24 até a semana 52. 152 pacientes foram tratados com 2 mg de aflibercepte, pelo menos uma vez.

Ao longo das 52 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1000 injeções intravítreas com aflibercepte (1 de 1115 injeções intravítreas) e incluíram catarata traumática.

**Tabela 17: Reações adversas ao medicamento nos estudos de ORVR (VIBRANT; Período basal até a Semana 24 e da Semana 24 até a Semana 52)**

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferencial MedDRA Versão 17.0	EYLIA (aflibercepte) <sup>a</sup> (n=91)	Laser (n=92)	EYLIA (aflibercepte) <sup>a</sup> (n=85)	Laser (n=83)
	Período Basal até a Semana 24		Semana 24 até Semana 52 <sup>a</sup>	
Distúrbios no sistema imunológico				
Hipersensibilidade	0,0	1,1%	1,2%	0,0
Distúrbios do olho				
Hemorragia subconjuntival	19,8%	4,3%	10,6%	13,3%
Dor no olho	4,4%	5,4%	1,2%	3,6%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Aumento do lacrimejamento	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Catarata	2,2%	0,0	1,2%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	2,2%	0,0	0,0	0,0
Aumento da pressão intraocular	2,2%	0,0	2,4%	1,2%
Hiperemia ocular	2,2%	2,2%	0,0	1,2%
Descolamento do vítreo	2,2%	0,0	0,0	2,4%
Moscas volantes	1,1%	0,0	0,0	0,0
Visão borrada	1,1%	1,1%	1,2%	2,4%
Edema de pálpebra	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata cortical	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata subcapsular	1,1%	0,0	0,0	0,0
Catarata traumática	1,1%	0,0	0,0	0,0
Dor no local de injeção	1,1%	0,0	0,0	0,0
Abrasão da córnea	0,0	0,0	2,4%	1,2%
Ceratite punteada	0,0	0,0	1,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,0	0,0	1,2%	0,0

Irritação na pálpebra	0,0	1,1%	0,0	0,0
Hemorragia vítrea	0,0	1,1%	1,2%	2,4%
Acuidade visual reduzida	0,0	1,1%	1,2%	0,0
a Conforme randomizado no estudo de ORVR (VIBRANT). Devido ao desenho do estudo, pacientes no grupo controle (laser) podem ter recebido injeções de aflibercepte e pacientes randomizados no grupo de aflibercepte podem ter recebido tratamento com laser. Observação: As reações adversas oculares consideram as reações adversas relacionadas ao tratamento (TEAE) apenas no olho em estudo. Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.				

**- Edema macular diabético (EMD)**

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por laser em pacientes com até 100 semanas de exposição à aflibercepte.

687 pacientes foram tratados pelo menos uma vez com 2 mg de aflibercepte. Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves relacionadas ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que 1/1200 injeções intravítreas com aflibercepte (8 de 10275 injeções intravítreas) e incluíram catarata, hifema, descolamento da retina, hemorragia vítrea e ferimento nolongal da injeção.

**Tabela 18: Reações adversas ao medicamento relatadas nos estudos de fase III de EMD (VISTA<sup>DME</sup> e VIVID<sup>DME</sup>, 100 semanas):**

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferencial MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	EYLIA (aflibercepte) 2Q4 N=291 (100%)	EYLIA (aflibercepte) 2Q8 N=297 (100%)	EYLIA (aflibercepte) combinado N=578 (100%)
Distúrbios no sistema imunológico				
Hipersensibilidade	0,0	1,4%	0,3%	0,9%
Distúrbios do olho				
Hemorragia subconjuntival	20,9%	34,0%	28,2%	31,1%
Acuidade visual reduzida	11,1%	6,2%	9,8%	8,0%
Dor no olho	9,1%	11,7%	9,8%	10,7%
Catarata	8,7%	12,4%	10,8%	11,6%
Hemorragia vítrea	7,0%	4,8%	2,4%	3,6%
Descolamento do vítreo	6,3%	6,2%	9,8%	8,0%
Moscas volantes	5,6%	10,3%	6,6%	8,5%
Hiperemia ocular	4,9%	3,1%	4,2%	3,6%
Aumento da pressão intraocular	4,5%	11,3%	7,0%	9,2%
Visão borrada	4,2%	4,1%	2,8%	3,5%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,5%	3,4%	3,1%	3,3%
Catarata nuclear	3,5%	2,4%	2,1%	2,2%
Catarata cortical	2,8%	2,7%	4,2%	3,5%
Catarata subcapsular	2,8%	4,5%	3,8%	4,2%
Aumento do lacrimejamento	2,1%	4,5%	3,1%	3,8%
Hiperemia conjuntival	2,1%	2,7%	0,7%	1,7%
Abrasão da córnea	2,1%	1,4%	2,1%	1,7%
Ceratite punteada	1,7%	3,8%	4,9%	4,3%
Erosão da córnea	1,4%	1,4%	1,7%	1,6%
Edema de pálpebra	1,4%	1,0%	2,1%	1,6%
Opacidade lenticular	1,0%	0,7%	0,3%	0,5%
Irritação no local de injeção	1,0%	0,3%	0,0	0,2%
Dor no local de injeção	0,7%	2,1%	1,7%	1,9%
Sensação anormal no olho	0,7%	1,0%	1,0%	1,0%

Edema da córnea	0,7%	0,3%	0,3%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,7%	0,7%	0,0	0,3%
Defeito no epitélio da córnea	0,3%	0,0	0,7%	0,3%
Hemorragia no local de injeção	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Descolamento da retina	0,3%	0,3%	0,7%	0,5%
Opacidade na câmara anterior	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Irite	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Degeneração da retina	0,0	0,3%	0,3%	0,3%
Iridociclite	0,0	0,7%	0,3%	0,5%
Rasgo na retina	0,0	0,3%	0,7%	0,5%
Uveíte	0,0	0,3%	0,3%	0,3%
Conforme randomizado nos estudos VIVID <sup>DME</sup> e VISTA <sup>DME</sup> . Devido ao desenho do estudo, os pacientes do grupo controle ativo (laser) podem ter recebido injeções ativas com aflibercepte, bem como os pacientes randomizados para o grupo de aflibercepte podem ter recebido laser.				

#### - Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por injeções simuladas (controle) (n=91; controle: n=31) em pacientes com até 48 semanas de exposição à aflibercepte. Em até 48 semanas de duração do estudo, eventos oculares graves relacionados ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que 1/400 injeções intravítreas com aflibercepte (1 em 474 injeções intravítreas) e incluíram buraco macular.

**Tabela 19: Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com aflibercepte ou com injeções simuladas (controle) (MYRROR, período basal até 48 semanas):**

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferencial MedDRA Versão 16.1	EYLIA (aflibercepte) <sup>a</sup> (n=91)%	Controle/PRN <sup>b</sup> (n=31%)
Distúrbios do olho		
Hemorragia subconjuntival	11,0%	3,2%
Dor no olho	7,7%	3,2%
Ceratite punteada	6,6%	9,7%
Hiperemia ocular	2,2%	3,2%
Erosão da córnea	2,2%	3,2%
Catarata subcapsular	1,1%	0,0
Rasgo na retina	1,1%	0,0
Moscas volantes	1,1%	0,0
Degeneração da retina	1,1%	0,0
Hemorragia vítrea	1,1%	0,0
Descolamento da retina	0,0	3,2%
PRN = conforme necessário (pro re nata) a aflibercepte administrado no período basal e potencialmente a cada quatro semanas, no caso de persistência da doença ou recorrência. b Injeção obrigatória de aflibercepte na semana 24, e subsequentemente, em caso de persistência ou recorrência da doença, potencialmente a cada 4 semanas. Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.		

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Eventos tromboembólicos arteriais

Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) são reações adversas potencialmente relacionadas à inibição do VEGF sistêmico. Há um risco teórico de ETAs, incluindo derrame cerebral e infarto do miocárdio, devido ao uso intravítreo do inibidor de VEGF.

Foi observada uma baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos de aflibercepte em pacientes com DMRI úmida, OVCR, ORVR, EMD, NVC miópica e RoP. Em todas as indicações, não foi observada diferença notável entre os grupos tratados com aflibercepte e os respectivos grupos comparadores.

### **Imunogenicidade**

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com **PAVBLU** (aflibercepte).

A imunogenicidade foi avaliada em amostras de soro. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes nos quais seus resultados foram considerados positivos para anticorpos de aflibercepte em imunoenaios e são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos ensaios.

Em todos os estudos de fase III, a incidência pré-tratamento de imunorreatividade ao aflibercepte foi de aproximadamente 1-3% em todos os grupos de tratamento. Após tratamento com aflibercepte por até 96 semanas (DMRI úmida), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) ou por 48 semanas (NVC miópica), anticorpos contra aflibercepte foram detectados em porcentagens similares de pacientes. Em todos os estudos, não houve diferença na eficácia ou segurança entre pacientes com ou sem imunorreatividade.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE:**

Em pesquisas clínicas, doses de até 4 mg em intervalos mensais e casos isolados de superdose com 8 mg foram geralmente bem toleradas.

Superdose com volume maior de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Portanto, em caso de superdose, a pressão intraocular deve ser monitorada e caso o médico responsável julgue necessário, deve-se iniciar um tratamento adequado (ver “Instruções de uso”).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

Registro: 1.0244.0027.001-6

Importado e Registrado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:

Amgen Inc.

Thousand Oaks - Estados Unidos da América

**0800 264 0800**

**SAC**

**sacbrasil@amgen.com**

PAV\_SOL\_VPS\_01-4

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
--	--	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2023	1025677/23-6	12369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade – BIOTECNOLÓGICOS	01/09/2025	TEXTO INICIAL	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ IVIT CT FA VD TRANS X 0,278 ML