

Vantagens do tratar e estender como regime de utilização dos anti-VEGF para DMRI

Advantages of the treat-and-extend regimen for the use of anti-VEGFs to treat AMD

Reinaldo Flavio da Costa Ramalho¹

Oftalmologista, PhD, Consultor de Gestão Regulatória do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), Belo Horizonte, MG.

Flavio Mac Cord Medina

Oftalmologista, PhD, Professor da Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ.

Resumo: O objetivo deste artigo é auxiliar médicos e gestores nas tomadas de decisão em relação ao tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) com anti-VEGF. A complexidade das decisões decorre do alto custo do tratamento, do fato de se tratar de uma doença que pode evoluir para a cegueira e das dificuldades trazidas pelos esquemas de tratamento. Buscamos mostrar aspectos práticos importantes do tratamento, levando em conta os desfechos clínicos, a utilização de recursos e a carga para os pacientes, com base nas melhores evidências.

Palavras chave: Degeneração macular relacionada à idade; Fator endotelial de crescimento vascular; VEGF; Protocolos clínicos; Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Abstract: The purpose of this article is to assist doctors and managers in making decisions regarding the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with anti-VEGF. The complexity of the decisions stems from the high cost of treatment, the fact that it is a disease that can progress to blindness and the difficulties brought about by treatment schemes. In this opinion article, we seek to show important practical aspects of treatment, taking into account clinical outcomes, resource utilization and patient burden, based on the best evidence.

Keywords: Age-related macular degeneration; Vascular endothelial growth factors; VEGF; Clinical protocol; Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care.

¹ oftalmologia@audiconsult.med.br

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa que acomete a região central da retina (mácula), responsável pela visão de cores e detalhes, cuja progressão leva à perda de visão central.¹ Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida, correspondendo a 10%-15% do total de casos.² A DMRI exsudativa caracteriza-se pelo crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, em um processo denominado angiogênese ou neovascularização. Nesse processo, os fatores endoteliais de crescimento vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factors*) são os fatores mais importantes para o estímulo à neovascularização retiniana e coroidiana; os novos vasos, por sua vez, são frágeis e mais permeáveis, levando a edemas, hemorragias e, em estágios avançados, fibrose.¹ Embora a DMRI exsudativa seja menos comum, a evolução para a cegueira é muito mais frequente nesta forma da doença.

A prevalência e incidência de todas as formas de DMRI aumentam com a idade, dobrando a cada década após os 60 anos,² sendo a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos.² No Brasil, há poucos estudos epidemiológicos, sendo que a prevalência variou entre 15% e 30% em populações a partir de 55 anos de idade, de acordo com dois diferentes estudos transversais;^{3,4} entretanto, por serem estudos de populações e áreas geográficas específicas, é preciso cautela ao se extrapolar os dados para a população geral. Uma meta-análise estimou que a prevalência de DMRI no Brasil é de 2,17% em pessoas de 70 a 79 anos e de 10,33% em pessoas com idade \geq 80 anos.⁵ O aumento da população de idosos no país certamente promoverá o incremento do número de pessoas acometidas pela DMRI. As projeções indicam que a população acima de 65 anos no Brasil, estimada em 9,83% do total em 2020, constituirá 11,57% do total em 2025 e 13,54% em 2030.⁶

Sem tratamento adequado, a DMRI exsudativa pode evoluir para a cegueira, gerando alto custo para o paciente, sociedade e fontes pagadoras, além de custos indiretos relacionados à necessidade de cuidadores e perda da produtividade, tanto de pacientes como de cuidadores.

Sendo uma doença que requer um tratamento de alto custo, torna-se um desafio decidir de maneira clinicamente responsável e custo-efetiva a longo prazo. Além de afetar de modo devastador a qualidade de vida, os custos médicos diretos anuais em pessoas cegas são quase o dobro em comparação com pessoas com visão preservada.⁷ De acordo com uma revisão sistemática com dados de diversos países, os custos médicos diretos anuais variam entre US\$ 12.175 e US\$14.029 em pessoas com perda moderada da acuidade visual e entre US\$14.882 a US\$24.180 em pessoas cegas.⁷ Os componentes dos custos médicos diretos incluem internações, serviços médicos, medicamentos e procedimentos diagnósticos. Outro componente com grande impacto nos custos diretos e indiretos é a necessidade de cuidadores, que podem ser informais ou contratados, considerando que a necessidade de dedicação de horas do cuidador aumenta com a progressão da perda visual.⁷

Os anti-VEGF revolucionaram o tratamento da DMRI exsudativa.^{1,8} Antes da terapia anti-VEGF, a fotocoagulação retiniana e a terapia fotodinâmica eram as únicas opções de tratamento. A fotocoagulação, porém, era aplicável apenas a uma pequena parcela dos pacientes e tinha alto risco de formação de cicatriz com dano permanente na camada de fotorreceptores,⁹ enquanto a terapia fotodinâmica não proporcionava ganho de acuidade visual; ambas as terapias foram praticamente abandonadas no manejo da DMRI exsudativa, sendo substituídas pela terapia anti-VEGF como modalidade terapêutica de primeira linha da DMRI exsudativa em todas as diretrizes de tratamento. Entretanto, apesar das evidências robustas de eficácia e segurança, atualmente, os pacientes têm acesso a esta terapia apenas pela saúde privada ou suplementar, considerando que nenhum anti-VEGF para o tratamento da DMRI está disponível no sistema público de saúde do Brasil (SUS). Embora recentemente os anti-VEGFs tenham sido incorporados ao SUS, estas incorporações se referem ao tratamento de uma indicação distinta, o edema macular diabético.

Os inibidores do VEGF são moléculas direcionadas contra os VEGF, principais fatores causadores da neoangiogênese. Os dois anti-VEGF atualmente aprovados para o tratamento da DMRI exsudativa são o ranibizumabe e o aflibercepte. O ranibizumabe

é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF-A e o aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano, ligados à porção do fragmento cristalizável (Fc) da imunoglobulina humana IgG1, e apresenta alta afinidade por uma ampla gama de VEGF, incluindo todas as isoformas de VEGF-A, o VEGF-B e pelo fator de crescimento placentário (PlGF).¹

A terapia anti-VEGF é aplicada por meio de injeções intravítreas no olho acometido. Os principais desfechos obtidos com o tratamento anti-VEGF são o ganho de acuidade visual, sua manutenção a longo prazo e a diminuição de fluido no exame de tomografia de coerência óptica (OCT).

As injeções de anti-VEGF foram inicialmente utilizadas em regime de doses fixas, com periodicidade mensal.^{10,11} A resposta ao tratamento é obtida nos primeiros três meses pela maioria dos pacientes.

No regime de doses fixas, as injeções são agendadas independentemente da avaliação. O regime de doses fixas com ranibizumabe é feito com injeções mensais e com o aflibercepte o regime fixo é bimestral, após três doses mensais iniciais de carregamento.^{1,12}

O regime de tratamento com doses fixas mensais de ranibizumabe, entretanto, mostrou-se impraticável na vida real.¹³

O regime PRN é um esquema de tratamento reativo, que consiste na injeção do medicamento de acordo com a necessidade, definida pela presença de sinais de atividade de doença, como o aumento da espessura retiniana, presença de líquido sub ou intrarretiniano, avaliados pela OCT, e perda visual. Entretanto, o regime PRN apresenta algumas limitações: embora o número de injeções seja menor em comparação ao regime de doses fixas, o número de consultas continua muito frequente, devido à necessidade de monitoração. A realização de consultas separadas para monitoração e injeções acaba sendo um motivo adicional para a não adesão do paciente ao tratamento, tanto por causa dos custos relacionados ao deslocamento como pelo tempo gasto nas consultas, que requerem a presença de um cuidador ou acompanhante.¹⁵

Outro ponto a ser considerado é que os pacientes aderem mais ao tratamento se perceberem resulta-

dos positivos. Para que regime PRN tenha a mesma efetividade dos regimes de dose fixa é necessário que a monitoração seja intensa,¹⁶

Por outro lado, “Tratar e estender” (T&E) é um regime proativo, flexível, que visa otimizar o número de injeções e de consultas, sem supertratar ou subtratar o paciente, mantendo o ganho obtido com o tratamento inicial.¹⁴

Neste regime, o paciente é tratado em todas as consultas, com o aumento do intervalo entre as mesmas, caso a doença esteja estável. Este ajuste do intervalo é de, no mínimo, 2 semanas. Caso a doença retorne à atividade, volta-se ao intervalo anterior. O regime T&E é aplicável a qualquer medicamento anti-VEGF. Entretanto, trata-se de um regime ajustado à resposta do paciente ao tratamento e, portanto, a farmacocinética da droga e seu tempo de atividade biológica (tempo de inibição do VEGF) podem influenciar nos intervalos de extensão e consequentemente, no número de doses necessárias ao longo do tempo.

Em comparação ao PRN, o T&E proporciona maior ganho de acuidade visual, embora com um número ligeiramente maior de injeções no primeiro ano; ambos os regimes, porém, apresentam menor número de injeções a partir do segundo ano. A mudança do regime PRN para o T&E durante a fase de manutenção pode ser benéfica para o paciente, com um ganho médio de acuidade visual de 3 letras e decréscimo na espessura da retina, medidos após 6 e 12 meses.¹⁷

No regime T&E com aflibercepte, após um tratamento inicial mensal durante três meses, os pacientes podem ter o intervalo ajustado em duas ou quatro semanas, com intervalo mínimo de 8 semanas e máximo de 16 semanas, com ganho de acuidade visual semelhante aos obtidos nos exames pivotais VIEW1 e VIEW2.^{12,16,18} O estudo ALTAIR mostrou que o T&E com aflibercepte proporcionou um ganho de acuidade de 9,0 e 8,4 letras após 52 semanas de tratamento com ajuste a cada 2 e 4 semanas, respectivamente e 7,6 e 6,1 letras após 96 semanas de tratamento com ajustes a cada 2 e 4 semanas, respectivamente. Em 96 semanas, o número médio de injeções foi de 10,4 em ambos os ajustes de T&E.¹⁸ A diminuição na espessura da retina foi de 134,4 μm em 52 semanas e 130,5 μm em 96 semanas com o ajuste a cada 2 semanas e 126,1 μm e 125,3 μm nas semanas 52

e 96 com o ajuste a cada 4 semanas.¹⁸ Mais de 90% dos pacientes em ambos os esquemas T&E tiveram perda menor que 15 letras ETDRS, o que pode ser considerada uma estabilização da doença. Houve ganho de pelo menos 15 letras ETDRS em 32,5% e em 30,9% dos grupos T&E a cada 2 e cada 4 semanas, respectivamente. O intervalo entre as injeções aumentou consideravelmente em ambos os grupos, com quase 60% dos pacientes com estimativa de 12 semanas de intervalo na semana 52 e 60% com este mesmo intervalo na semana 96. Mais de 40% dos pacientes tiveram a programação da injeção estendida para 16 semanas.¹⁸

Podemos concluir que o regime T&E permite estender os períodos de aplicações de aflibercepte para intervalos de 12 a 16 semanas em aproximadamente 60% dos pacientes com DMRI exsudativa, como mostrou o estudo ALTAIR¹⁸, evitando o tratamento excessivo dos esquemas de doses fixas e o subtratamento, ambos causadores de desperdício de recursos. O regime T&E permite previsibilidade do uso de recursos medicamentosos e do monitoramento, além de possibilitar redução do número de consultas e sua consequente carga. A perda da acuidade visual está diretamente associada à perda da qualidade de vida de maneira tão intensa quanto um AVC catastrófico ou um câncer avançado, além de aumentar o risco de quedas, fraturas, declínio cognitivo e depressão.^{19,20}

Diagnosticar e tratar precocemente de maneira correta melhora os desfechos clínicos, de qualidade de vida e reduz o risco de hemorragias e complicações que poderiam requerer outras intervenções de alto custo, além de reduzir os custos intangíveis associados à perda da visão.

Referências

- 1 Vottonen P. Anti-vascular endothelial growth factors treatment of wet age-related macular degeneration: from neurophysiology to cost-effectiveness. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 1–46.
- 2 Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44: 17–39.
- 3 Oguido APMT, Casella AMB, Matsuo T, de Freitas Ramos Filho EH, Berbel R, Silva RMA. Prevalência da degeneração macular relacionada à idade em japoneses e descendentes em Londrina (PR) - Brasil. *Arq Bras Ophthalmol* 2008; 71: 375–80.
- 4 Santos LPF, Diniz JR, Leão AC de S, de Sena MF. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Ophthalmol* 2005; 68: 229–33.
- 5 Elias FTS, Da Silva EN, Belfort R, Silva MT, Atallah AN. Treatment options for age-related macular degeneration: A budget impact analysis from the perspective of the Brazilian public health system. *PLoS One* 2015; 10. DOI:10.1371/journal.pone.0139556.
- 6 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das unidades da Federação. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.
- 7 Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, Finger RP. The economic burden of visual impairment and blindness: A systematic review. *BMJ Open* 2013; 3. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003471.
- 8 Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3. DOI:10.1002/14651858.CD005139.pub4.
- 9 Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, Treister G. The Impact of the Macular Photocoagulation Study Results on the Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 185–9.
- 10 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–44.
- 11 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–31.
- 12 Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–48.

- 13 Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220–6.
- 14 Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, *et al.* Treat-And-Extend Regimens with Anti-Vegf Agents in Retinal Diseases. *Retina* 2015; 35: 1489–506.
- 15 Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. *Ophthalmologica* 2020; 243: 1–8.
- 16 Koh A, Lanzetta P, Lee WK, *et al.* Recommended guidelines for use of intravitreal aflibercept with a treat-And-extend regimen for the management of neovascular age-related macular degeneration in the Asia-pacific region: Report from a consensus panel. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2017; 6: 296–302.
- 17 Hatz K, Prünke C. Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1341–5.
- 18 Ohji M, Takahashi K, Okada AA, *et al.* Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2020; 37: 1173–87.
- 19 Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: A review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4. DOI:10.1186/1477-7525-4-97.
- 20 Wong W. Managed care opportunities and approaches to select treatment for sight preservation. *Am J Manag Care* 2020; 26: S112–7.

Declaração de conflitos de interesse:

Dr. Reinaldo Ramalho declara já ter recebido honorários, por palestras e/ou consultorias, da Allergan, Bayer, Glaukos e Novartis. Dr. Flavio Mac Cord declara já ter recebido honorários da Bayer, Latinofarma e Novartis.

Agradecimentos: *Este artigo teve suporte editorial, sob orientação dos autores, da Dra. Monica Kayo (Triple Check Consulting), que recebeu pagamento da Bayer SA Brazil. Os autores não receberam qualquer pagamento pela elaboração deste artigo. A Bayer não interferiu no conteúdo do artigo.*

Recebido em 19/08/2020.

Aceito para publicação em 12/10/2020.