Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)
Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Autores: Natalia Tassara, Laura Luciani

Fecha de realización
13 de Enero de 2017

A. ENCABEZADO:

1. **NOMBRE DE TECNOLOGÍA REQUERIDA: Ranibizumab**
2. **CLASIFICACIÓN ATC: S01LA04**
3. **N° DISPOSICIÓN ANMAT:** PM 6016/13
4. **FUNDAMENTO DE LA SOLICITUD:** Aumento del consumo de ranibizumab en un Hospital Oftalmológico de CABA
5. **INDICACIÓN O CONDICIÓN CLÍNICA SEGÚN CIE-10:** *T21 al 25 y T29 al 32*
6. **CLASIFICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA (diagnóstica, terapéutica): Terapéutica**

B. INFORME:

1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

¿Ranibizumab es efectivo para el tratamiento de edema macular diabético en comparación con aflibercept o placebo?

¿La utilización de dosis de mantenimiento (luego de 3 aplicaciones) mejora los resultados en la agudeza visual de los pacientes con edema macular diabético?

2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA:

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane), Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Ej. NICE, CADTH) y Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (Ej ANMAT, FDA, EMA). Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el Manual Farmacéutico Kairos y en la Dirección General de Abastecimiento de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Como estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: ranibizumab , aflibercept , diabetic macular edema, anti VEGF, maculopathy.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español a los que se pueda tener acceso a texto completo, sin restricción por fecha de publicación.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo, aquellos que no fueran pertinentes de acuerdo al título y al resumen y los que no aplicaban para el objetivo del presente análisis.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

La tabla 1 muestra les resultados de la estrategia de la búsqueda.

Tabla 1. Resultados de búsqueda bibliográfica

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluídos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión	Selección por título/Abstract y acceso a ful text
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	Ranibizumab AND aflibercept AND macular edema AND diabetes	3	1	1
COCHRANE DATA BASE	Ranibizumab AND maculopathy OR diabetic macular edema	12	10	1
PUBMED	Diabetic macular edema AND ranibizumab AND afllibercept	101	7	5
CADTH	Ranibizumab AND aflibercept AND diabetic macular edema	2	1	1
NICE	ranibizumab	29	16	1
AHQR	Ranibizumab	7	3	1 (ya encontrados en NICE)

3. CONTEXTO

La retinopatía diabética es la causa más importante de ceguera en muchos países industrializados y la Organización Mundial de la Salud estima que ya produce casi el 5% de los 37 millones de ciegos del mundo (1). Más del 75% de los diabéticos con más de 20 años de evolución, tiene alguna forma de retinopatía según el estudio epidemiológico de Wisconsin (2). Este estudio, también demostró que el 13% de los diabéticos con 5 años de evolución tienen algún grado de retinopatía, que aumenta al 90% con 15 años de evolución, cuando la diabetes se diagnostica antes de los 30 años

(2). Si el diagnóstico es después de los 30 años se presume DBT tipo 2, presentando retinopatía a los 5 años, el 40% de los pacientes insulinorrequirientes y el 24% de los que reciben otros tratamientos. Esta cifra se incrementa al 84% en los insulinorrequirientes y al 53% de los que reciben otros tratamientos cuando la duración de la diabetes es 15-20 años (3).

El aumento de la prevalencia de la diabetes y el aumento de la expectativa de vida requiere desarrollar estrategias para detectar y tratar precozmente la retinopatía diabética evitando una perdida visual que puede llegar a la ceguera.

Los tratamientos que se practican actualmente en la Retinopatía Diabética son: - Fotocoagulación con Láser, terapia médica intravítrea (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) y tratamiento quirúrgico, mediante vitrectomía.

En la Ciudad de Buenos Aires, se constató durante el año 2016 un consumo de Ranibizumab de 24 Unidades en un Hospital Oftalmológico, mientras que este consumo había sido nulo en el año 2015. Este incremento conllevó a la necesidad de desarrollo del siguiente informe de tecnología sanitaria para profundizar en la misma, sus indicaciones, las alternativas disponibles, los costos asociados y a partir del mismo diseñar el procedimiento de provisión.

4. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

4.1. RANIBIZUMAB

a. Características

El ranibizumab es elaborado por medio de tecnología recombinante, y es el resultado del desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF, siglas en inglés). Estos anticuerpos son posteriormente fraccionados obteniéndose, como producto final, el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal (4). La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y a la neovascularización, así como a la exudación vascular; todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad, la miopía patológica y la neovascularización coroidea (NVC) o a la alteración visual causada por el edema macular diabético o por el edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVR). Ranibizumab se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165), impidiendo, por lo tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 e inhibiendo de esta forma la angiogénesis.

b. Indicaciones

Ranibizumab está aprobado por ANMAT por resolución 6016/13 (5), para su uso en adultos en:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa o neovascular.
- El tratamiento de la alteración visual debida a neovascularización coroidea (NVC)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana)

c. Posología

Ranibizumab debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Ranibizumab es 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas. El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. En pacientes con DMAE exudativa, EMD y OVR inicialmente pueden ser necesarias tres o más inyecciones consecutivas administradas mensualmente (5).

A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. Se acepta que si durante la fase de mantenimiento, el paciente experimenta una disminución de 5 letras en la agudeza visual en la escala ETDRS (del inglés, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) o el equivalente en 1 línea de la escala de Snellen, se debería administrar una nueva dosis (6).

Se debe interrumpir el tratamiento con Ranibizumab si bajo criterio del médico, los parámetros visuales y anatómicos (neovasos, edema macular, exudados) indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado. La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (p. ej. tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína) (5).

d. Contraindicaciones o riesgos asociados

Hipersensibilidad al ranibizumab o a alguno de los excipientes

Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

e. Lugar o ámbito de aplicación

Hospitales especializados en oftalmología

f. Tecnologías previa o alternativa a la que apoya o sustituye:

- Fotocoagulación con láser.
- Vitrectomía.
- Inyecciones intravítreas de esteroides.

4.2. AFLIBERCEPT

a. Características

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. Aflibercept se produce en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.
Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF (Factor de Crecimiento Placentario) con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF (7)
El factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa a través de dos receptores tirosina quinasas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une solamente a VEGFR-1, que también se encuentra en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede provocar una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PlGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular. Por bloqueo de éstos receptores, aflibercept inhibe parcialmente la angiogénesis. Aflibercept, tiene mayor afinidad a los receptores vítreos que ranibizumab o bevacizumab, por lo que logra un efecto más prolongado (8).

b. Indicaciones

Aflibercept, al igual que ranibizumab, está aprobado por ANMAT por resolución 8100/15 (7) para:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular

o exudativa.

- El tratamiento de la alteración visual debida a neovascularización coroidea (NVC)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana).

c. Posología

La dosis recomendada de es 2mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros. El tratamiento se inicia con una inyección mensual durante cinco meses consecutivos, seguido de una inyección cada dos meses.
Tras los primeros 12 meses de tratamiento, el intervalo entre dosis puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos (neovasos, edema macular, exudados).
Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el mismo (7).

a. Contraindicaciones o riesgos asociados

- Hipersensibilidad al ranibizumab o a alguno de los excipientes
- Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.
- Pacientes con inflamación intraocular grave.

b. Lugar o ámbito de aplicación

Hospitales especializados en oftalmología

c. Tecnologías previa o alternativa a la que apoya o sustituye:

- Fotocoagulación con láser.
- Vitrectomía.
- Inyecciones intravítreas de esteroides.

5. INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y/O IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA A LA QUE SE APLICA LA TECNOLOGÍA.

La retina es la capa más interna del globo ocular, que se compone de células fotorreceptoras, los conos conos y los bastones (Fig 1). En el polo posterior, presenta una depresión superficial que se denomina fóvea central. Esta zona es el punto de mayor agudeza visual y se compone de sólo conos. Alrededor de la fóvea hay un área que contiene pigmento amarillo llamado la mácula lútea (Fig 2).

El disco óptico, punto ciego o papila óptica es una zona circular situada en el centro de la retina, por donde salen del ojo los axones de las células ganglionares de la retina que forman el nervio óptico. Esta área mide 1.5 x 2.5 mm en el ojo humano y carece de sensibilidad a los estímulos luminosos por no poseer ni conos ni bastones, ello causa una zona ciega.

***Figura 1**. Globo ocular*

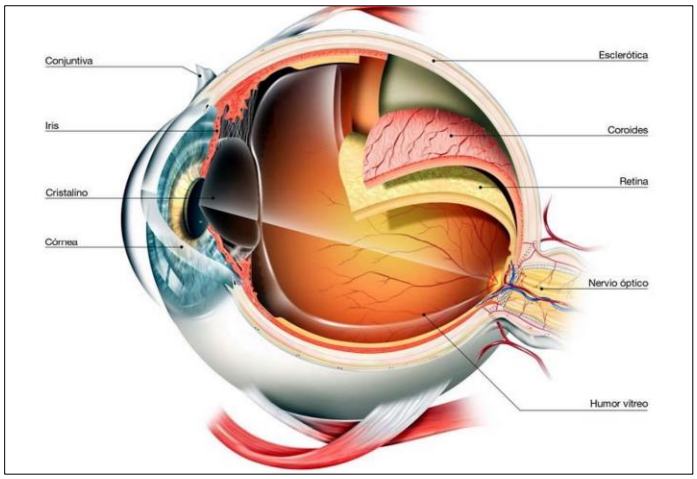
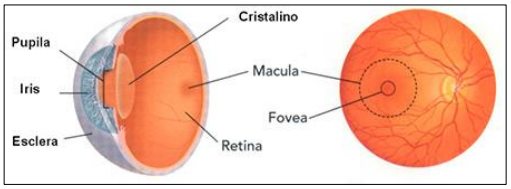


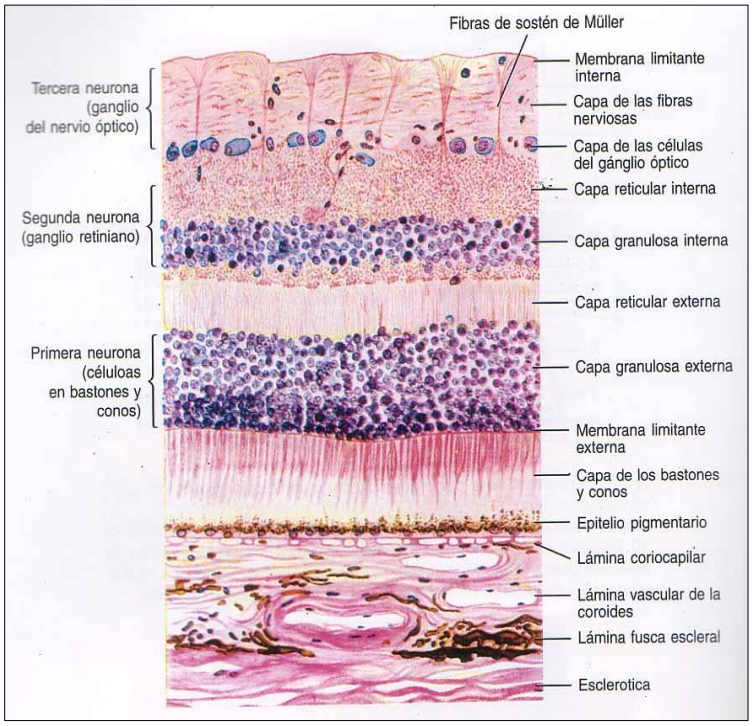
***Figura 2**. Retina normal*



Las capas de la retina son las siguientes (Fig3):

1. Epitelio pigmentado (capa en contacto con la coroides)
2. Capa de conos y bastones
3. Membrana Limitante Externa
4. Capa nuclear externa
5. Capa plexiforme externa
6. Capa nuclear interna
7. Capa plexiforme interna
8. Capa de células ganglionares
9. Capa de fibras nerviosas (nervio óptico)
10. Membrana limitante interna (en contacto con el cuerpo vítreo)

***Figura 3.** Capas de la retina*



La retinopatía diabética (RD) es una de las causas más importante de pérdida visual en todo el mundo y es la principal causa de alteración de la visión en pacientes entre 25 y 74 años de edad.

En Argentina, según la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (9) realizada en el año 2013, la prevalencia de diabetes en la población total del país fue de 9.8% (IC 95%; 9.1 a 10.4) y del **8.2% (IC 95%; 6.4 a 10.5) para la Ciudad Autónoma de Buenos Aires**. La prevalencia por sexo y edad de muestra en la **Fig.4** (tabla extraída de la ENFR 2013).

Figura 4. *Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2013*

Tabla 12.4. Prevalencia de diabetes o glucemia elevada en la población de 18 años y más por sexo, grupo de edad, nivel educativo y quintil de hogares según ingreso por unidad consumidora. Localidades de 5.000 y más habitantes. Total del país. Año 2013.

	ENFR 2013 % (IC 95%)
Total	9,8
	(9,1 - 10,4)
Sexo	
Varón	9,1
	(8,2 - 10,0)
Mujer	10,4
	(9,6 - 11,3)
Grupo de edad	
18 a 24	2,9
	(1,9 - 4,4)
25 a 34	4,9
	(4,0 - 5,9)
35 a 49	8,4
	(7,3 - 9,6)
50 a 64	14,7
	(13,1 - 16,4)
65 y más	20,3
	(18,2 - 22,6)

Según el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de retinopatía en las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se encuentra entre el 10.8% y el 60% en estudios de base clínica y entre 14.5% y 79% en investigaciones poblacionales. En la diabetes tipo 2 (DM2) es de 10.6% a 65.4% y de 10.1 a 55%, respectivamente (10).

La aparición y/o evolución de las complicaciones crónicas, principalmente de la retinopatía diabética (RD), se relaciona con:

- La antigüedad o tiempo de evolución de la DM;
- El grado de control de la glucemia que se evalúa por la hemoglobina glicosilada (A1c);
- La presión arterial;
- El nivel de lípidos séricos;
- El embarazo en diabéticas tipo 1.

El Estudio para el Tratamiento temprano de la Retinopatía Diabética, ETDRS (del inglés, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group), sostiene que el desarrollo de RD y de pérdida de visión en la población diabética, está fuertemente asociada a la duración de la diabetes, más que a la edad de los pacientes. Su desarrollo ocurre más frecuentemente en individuos con diabetes de más de 10 años de evolución. En pacientes con DBT tipo II, el tiempo de evolución puede ser más difícil de establecer, dado el diagnóstico más tardío de ésta forma de presentación (11). Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de RD y EMD según el tipo de DBT y los años de evolución

Tiempo de evolución de la diabetes Mellitus y Presencia de Retinopatía Diabética y Edema Macular diabético		
Diabetes	Tiempo de evolución (años)	Complicación Ocular
Diabetes Tipo I	>5	17 a 29% tienen algún grado de retinopatía
	>10	60% tienen algún grado de retinopatía
	>15	78 a 98% tienen algún grado de retinopatía;25% progresa a RDP
	>20	50 a 60% progresa a RPD
	>25	29% tienen EMD; 17% tienen EMD clínicamente significativo
Diabetes Tipo II	Al diagnóstico	20 a 39% tienen algún grado de retinopatía
	>4	4% progresa a RDP
	>15	25% de los pacientes insulinorrequirientes presentan EMD; 14% de los pacientes con hipoglucemiantes orales presentan EMD
	>20	60 a 80% presentan algún ggrado de retinopatía; >20% progresan a RDP

RD=Retinopatía Diabética;EMD=Edema Macular Diabético;RDP=Retinopatía Diabética Proliferativa

La pérdida visual en la RD puede ser secundaria a edema macular (EM, engrosamiento de la retina y edema de la mácula), hemorragia a partir de nuevos vasos, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular.
La RD se divide en dos formas principales: no proliferativa y proliferativa, llamada así por la ausencia o presencia de nuevos vasos sanguíneos anormales que emanan de la retina.

La retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) se caracteriza por la presencia variable de infartos en la capa de fibras nerviosas (manchas de algodón), hemorragias intrarretinianas, exudados duros, y anomalías microvasculares (incluidos microaneurismas, vasos ocluidos y vasos dilatados o tortuosos) en la mácula y la retina posterior. La pérdida visual en RDNP es principalmente a través del desarrollo de edema macular (13).

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) se caracteriza por la presencia de neovascularización procedente de los vasos discales y / o retinianos. Las consecuencias de esta neovascularización incluyen la hemorragia prerretiniana y vítrea, fibrosis posterior y el desprendimiento de retina por tracción(13).

La pérdida visual en la RDP puede ocurrir de forma aguda si el sangrado de los vasos anormales en el vítreo bloquea el trayecto de la luz hacia la retina; Sin embargo, la sangre es a menudo reabsorbida y la visión mejora espontáneamente. La pérdida más permanente de la visión puede ocurrir a través de desprendimiento de retina, isquemia de la mácula, o combinaciones de estos factores.

La gravedad de la RDP puede clasificarse como precoz, de alto riesgo y grave. En la RDP precoz, los neovasos están presentes como bucles finos o redes, pero no cumplen los criterios para la categoría de alto riesgo. Hay un 75 por ciento de riesgo a cinco años de progresión de etapas tempranas a las de alto riesgo (13).

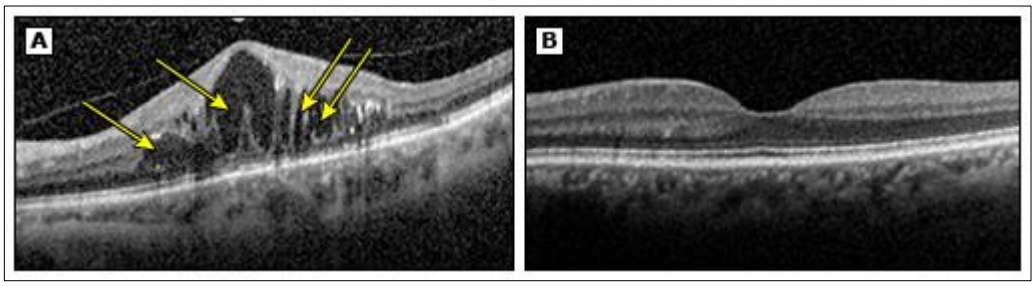
La RDP de alto riesgo se define por la presencia de neovascularización moderda a severa del disco óptico (más de un tercio a un medio del área), neovascularización asociada a hemorragia vítrea o prerretinal o neovascularización moderada a severa (al menos la mitad del área del disco óptico) asociada a hemorragia vítrea a prerretinal. La RDP de alto riesgo sin tratar se asocia a un riesgo de 60% de pérdida visual severa a los 5 años(13).

El edema macular(EM) puede ocurrir en cualquier etapa de RD. Se define como un engrosamiento de la retina y edema que involucra la mácula, y puede visualizarse mediante un examen de fondo de ojo especializado con visualización estereoscópica, angiofluoresceínografía y más directamente mediante tomografía de coherencia óptica (OCT, una tecnología de imágenes láser de baja energía no invasiva). (Fig.5)

Se define edema macular clínicamente significativo (EMCS) a:

- engrosamiento de la retina dentro de 500 micrones de la fóvea,
- exudados duros dentro de 500 micrones de la fóvea si se asocia con engrosamiento retinal adyacente,
- o una o más áreas de engrosamiento retiniano de al menos 1500 micrómetros que está dentro de un diámetro de disco (1500 micras) de la fóvea(14).

Figura 5. Tomografía de coherencia óptica.



A. **Edema macular diabético:** se observan múltiples quistes dentro de la mácula (flechas) y engrosamiento retinal.
B. **Mácula normal:** se observa el contorno típico de la fóvea

Las alternativas de tratamiento incluyen:

- Fotocoagulación con láser.
- Vitrectomía.
- Inyecciones intravítreas de esteroides.
- Inyecciones intravitreas de antiangiogénicos

El estándar actual de tratamiento para el tratamiento del EMD en pacientes con agudeza visual corregida de 20/32 o menor, es el uso de inyecciones intravítreas de anti-VEGF (12).

6. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

CADHT realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria (15) con evaluación económica de muy buena calidad metodológica, con el objetivo de evaluar la eficacia comparativa, la seguridad y la costo-efectividad de los fármacos anti-VEGF para el tratamiento de pacientes con las siguientes alteraciones:

- Degeneración macular tipo exudativa (maculopatía húmeda) relacionada con la edad (DMAE)
- Edema macular diabético (EMD)
- Edema macular debido a la oclusión de vena retiniana (OVR)
- Neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Para ello, realizaron una revisión sistemática de la literatura y realizaron comparaciones directas e indirectas a través de un meta-análisis en red. La población incluyó adultos (edad ≥ 18 años) con cualquiera de las condiciones retinianas de interés (AMD húmeda, DME , RVO, y CNV debido a PM). Las intervenciones incluyeron el uso de fármacos anti-VEGF que se usan en la práctica clínica rutinaria en Canadá para tratar una o más de las condiciones de interés a saber, aflibercept, bevacizumab y ranibizumab. Los comparadores incluyeron cada uno de los fármacos anti-VEGF antes mencionados, así como el uso de placebo. Dado que la intención de esta revisión fue realizar comparaciones entre los anti-VEGF, no se incluyeron otros tratamientos (como la terapia con láser), aunque no se excluyeron aquellos estudios en los cuales los tratamientos alternativos estaban distribuidos de manera equilibrada en los brazos de aleatorización de los mismos.

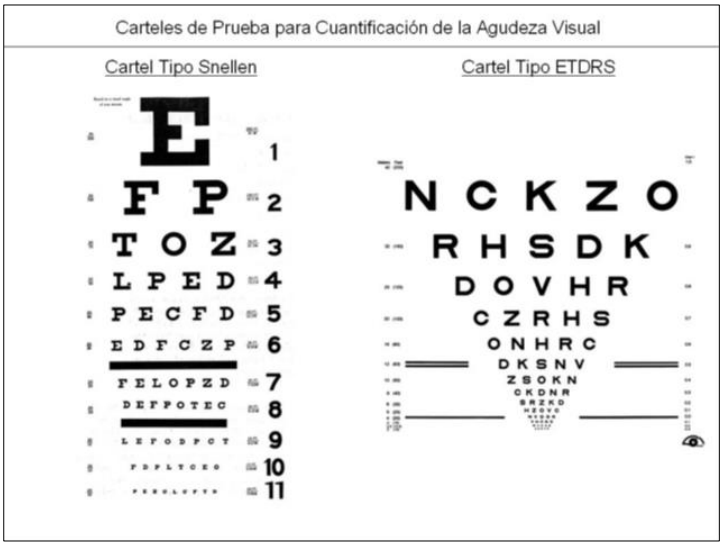


Figura 6. *Escalas para medición de la Agudeza Visual*

Los tres resultados principales considerados fueron:

1. proporción de pacientes que experimentaron una mejoría en la agudeza visual (aumento lectura de ≥ 15 letras en la escala BCVA del estudio para el tratamiento precoz retinopatía diabética [ETDRS]);
2. proporción de pacientes que experimentan empeoramiento de la visión (una disminución de ≥ 15 letras (ETDRS);
3. Mejoría media de la agudeza visual al final del seguimiento (BCVA, siglas en inglés Best Corrected Visual Acuity)

La figura 6 muestra los carteles de la escala del ETDRS y de la escala de Snellen.

Los resultados de seguridad incluyeron las frecuencias de eventos adversos (EA), EA graves, abandonos debidos a EA y mortalidad, así como daños de interés tales como eventos tromboembólicos arteriales o venosos, endoftalmitis bacteriana, aumento de la presión intraocular y desprendimiento de retina.

La revisión sistemática incluyó 30 ECCA individuales de los cuales 5 evaluaron el uso de antiangiogénicos en edema macular diabético, los cuales fueron calificados como de ¨bajo riesgo de sesgo¨.

1. **Ganancia de visión**

Anti-VEGF versus placebo: Un metaanálisis de tres ECCA con 910 pacientes sugirió que ranibizumab mejoró significativamente la visión comparado con placebo (OR: 3,90 [IC del 95%, 2,70 a 5,60]). No hubo datos que compararan bevacizumab o aflibercept con placebo para este resultado.

Aflibercept versus ranibizumab: Una comparación de ranibizumab con aflibercept en un solo ECCA sugirió que ranibizumab tuvo un efecto estadístico significativamente menor en el aumento de la visión en pacientes con DME (OR: 0,70 [IC del 95%, 0,44 a 0,98], 414 pacientes (Tabla 3). Esta diferencia, sin embrago no sería clínicamente significativa.

2. **Pérdida de la visión**

Anti-VEGF versus placebo: Un metaanálisis de tres ECCA con 910 pacientes sugirió que el tratamiento con ranibizumab se asocia con una reducción estadísticamente significativa en la pérdida de la visión en comparación con el placebo (OR: 0,20 [IC del 95%, 0,10 a 0,40]).

Aflibercept versus ranibizumab: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos de aflibercept y ranibizumab con respecto a la pérdida de visión en pacientes con DME en un ECCA (OR: 1,01 [95% IC, 0,20 a 5,06], 414 pacientes. (Tabla 3)

3. **Diferencia media en la mejor agudeza visual corregida**

Anti-VEGFs versus placebo: Un metaanálisis de tres ECCA con 910 pacientes sugirió que ranibizumab presentó una mejoría estadísticamente significativa en la media de BCVA en comparación con placebo (MD: 9,23 [IC del 95%, 6,98 a 11,49].

Aflibercept vs ranibizumab: Los resultados de un único ECCA sugirieron que el tratamiento con aflibercept se asocia con una mejoría estadísticamente significativa en la media de BCVA en pacientes con DME en comparación con ranibizumab (MD: 2,10 [IC del 95%: 0,06 a 4,14]), (Tabla 3).

4. Efectos Adversos

Anti-VEGFs versus placebo: En cuanto a los daños, ranibizumab se asoció con un riesgo estadísticamente significativo de aumento de la presión intraocular (OR: 7,60 [IC del 95%, 2,90 a 20,40], tres ECA, 910 pacientes) cuando se lo comparó con placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la ocurrencia de otros efectos adversos en pacientes tratados con ranibizumab versus placebo, incluyendo tromboembolismo arterial, endoftalmitis bacteriana y desprendimiento de retina.

Aflibercept versus ranibizumab: Aflibercept y ranibizumab fueron similares con respecto a la frecuencia de EAS (OR: 0,94 [IC del 95%, 0,62 a 1,45], un ECCA, N=442), mortalidad (OR: 1,38 [IC del 95%, 0,31 a 6,23), Tromboembolismo arterial (OR: 1,75 [IC del 95%: 0,62 a 4,89], un ECA, 442 pacientes), o aumento de la presión intraocular (OR: 0,71 [IC del 95%: 0,40 a 1,25] Un ECCA, 442 pacientes).

Tabla 3. Ranibizumab vs. Aflibercept en el tratamiento del Edema Macular Diabético

Resultado	Comparación	N de ECCA	N de pacientes	Medida de efecto	ME (IC 95%)	Valor de p
Ganancia en ≥15 letras en ETDRS	Ranibizumab vs. Aflibercept	1	414	OR	0.70 (0.44 to 0.98)	0.04
Ganancia en ≤15 letras en ETDRS	Ranibizumab vs. Aflibercept	1	414	OR	1.01 (0.20 to 5.06)	0.99
DM en MAVC	Aflibercept vs. Ranibizumab	1	377	MD	2.10 (0.06 to 4.14)	0.04

ME=medida de efecto; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DM=dieferencia media; MAVC= mejor agudeza visual corregida; OR = odds ratio; ECCA=ensayo clínico controlado y aleatorizado

La **Guía Nice 2013**(16) realiza una evaluación de tecnología sanitaria considerando la evidencia de efectividad clínica remitida por el productor del Ranibizumab y una revisión por el ERG (Grupo Revisor de la Evidencia). Ambos acordaron en que, de la selección de cuatro trabajos, se seleccionaron los dos más grandes y relevantes RESTORE y DCR.net. El comité evaluador consideró que ambos estudios eran de alta calidad metodológica.

RESTORE fue un ensayo clínico randomizado multicéntrico patrocinado por la industria (73 centros en 13 países), que comparó ranibizumab más fotocoagulación con láser simulado (N=116) vs Ranibizumab más fotocoagulación con láser (N=118) vs fotocoagulación con láser más inyecciones simuladas (N=111) para el tratamiento del edema macular diabético. El estudio tuvo un año de duración, y los participantes fueron seguidos más allá del año, pero no permanecieron necesariamente en el tratamiento al que habían sido asignados al azar. RESTORE incluyó a personas mayores de 18 años con diabetes tipo 1 o tipo 2 y

Hemoglobina A1c (HbA1c) inferior al 10%. Recibía tratamiento el ojo con la peor visión a menos que el investigador considerara lo contrario, esto ocurrió en el 20% de los participantes. La mejora en la agudeza visual se midió usando ETDRS (Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética) en los cuales una puntuación de 85 letras corresponden a la agudeza visual normal ('20 / 20 visión '). Un ojo era candidato para la asignación al azar si la agudeza visual estaba entre 78 y 39 letras. Los participantes que habían sido tratados con fotocoagulación láser previamente también se incluyeron en el ensayo. Se administró mensualmente Ranibizumab o inyecciones simuladas en los meses 1 a 3. Después de esto, las aplicaciones continuaron mensualmente hasta que se estabilizó la visión en dos visitas o la agudeza visual alcanzó 85 letras o más. El tratamiento mensual con Inyecciones se reiniciaba si había una disminución de la agudeza visual causada por la progresión del edema macular diabético y continuó hasta que cumpliera el mismo criterio anterior. La fotocoagulación con láser o la fotocoagulación simulada fue administrada el día 1 y repetida a intervalos de al menos 13 semanas, si se consideraba necesario por el equipo tratante.

Por otra parte, se seleccionó el ensayo DRCR.net, un ECA financiado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. El estudio se realizó en 52 clínicas de Estados Unidos. Se incluyeron participantes mayores de 18 años con diabetes tipo 1 o tipo 2. Un ojo fue elegible para la asignación al azar si tenía edema macular y una agudeza visual de entre 78 y 24 letras utilizando el test de agudeza visual (E-ETDRS), en el que una puntuación de 85 letras corresponde a la agudeza visual normal. Las personas que habían sido tratadas previamente con fotocoagulación se incluyeron en el ensayo. La asignación al azar fue por ojo y un participante podría tener ambos ojos involucrados en el estudio. Cada ojo elegible fue asignado al azar para recibir una inyección simulada más fotocoagulación con láser (N=293 ojos), ranibizumab más fotocoagulación con láser (dentro de los 3-10 días de la inyección de ranibizumab; n=187 ojos) o ranibizumab con la posibilidad de fotocoagulación diferida (al menos 24 semanas después de la inyección de ranibizumab; N188)

En la práctica, sólo el 28% de la rama ranibizumab más láser diferido recibió tratamiento con láser durante el primer año del estudio.

Los investigadores aplicaron ranibizumab o inyecciones simuladas cada 4 semanas hasta la cuarta visita del estudio. Luego de las 4 semanas, la decisión de dar otra inyección dependía de la agudeza visual y del grosor retiniano del ojo tratado. Los Investigadores repitieron la Fotocoagulación láser o fotocoagulación con láser simulada de ser necesario cada intervalos de al menos 13 semanas (3 meses).El fabricante juzgó que DRCR.net satisfizo todos los criterios de calidad metodológica que evaluó (aunque señaló que los participantes asignados al azar a ranibizumab más láser diferido fueron conscientes de su tratamiento asignado).

El principal resultado medido tanto en RESTORE como en DRCR.net fue el cambio promedio en la agudeza visual en el ojo tratado después de 12 visitas de seguimiento mensuales.

RESTORE se basó en el promedio de los cambios en la agudeza visual medida mensualmente durante el período del mes 1 al mes 12, mientras que DRCR.net comparó la agudeza visual medida al inicio con la medida a los 12 meses. En RESTORE, la agudeza visual de los ojos asignados al azar al ranibizumab en monoterapia aumentó un promedio de 6,1 letras, y los ojos se asignaron al azar al ranibizumab más fotocoagulación con láser obtuvo una media de 5,9 letras. En RESTORE, los ojos randomizados al azar a la fotocoagulación láser ganaron menos letras (0,8) que los ojos aleatorizado a cualquiera de los grupos que contenían ranibizumab (p <0,001). En DRCR.net, la agudeza visual aumentó en un promedio de 9 letras después de 12 meses en los ojos asignados al azar al ranibizumab más fotocoagulación láser pronta o diferida, comparado con un promedio de 3 letras en los ojos que recibieron fotocoagulación con láser sola (p <0,001 para el brazo que contiene ranibizumab en comparación con la fotocoagulación láser sola). El productor presentó un Metaanálisis de los cambios medios de la agudeza visual basal a los 12 meses combinando los resultados de RESTORE y DRCR.net. Esto sugirió que la agudeza de los ojos tratados con ranibizumab más la fotocoagulación con láser presentó un Promedio de 5.83 más letras que la agudeza visual de los ojos tratados con Fotocoagulación con láser sola (intervalo de confianza del 95% [Cl] 4,07 a 7,59, p <0,001.

Un enfoque alternativo para presentar los resultados de los informes de pruebas de agudeza visual es la proporción de participantes en quienes el ojo tratado mejoró o empeoró según una cantidad que refleja un cambio clínicamente significativo en la visión, usualmente una pérdida de 10 letras. La presentación del fabricante informó que, en RESTORE, la proporción de participantes que ganan 10 letras en agudeza visual en su ojo después de 12 meses de tratamiento fue un 37% en los que recibieron Ranibizumab como monoterapia, el 43% en los asignados al azar a ranibizumab más Fotocoagulación con láser y el 15% en aquellos asignados al azar a la fotocoagulación con láser solo (P <0,001 para el brazo que contiene ranibizumab en comparación con la Fotocoagulación sola; P-valores tomados de la Agencia Europea de Medicamentos Informe de evaluación). La proporción de participantes que perdieron 10 letras de agudeza visual en su ojo tratado después de 12 meses fueron 3%, 4% y 13% respectivamente (p <0,05 para las ramas que que contenían ranibizumab en comparación con Fotocoagulación láser sola; P calculados por el equipo técnico de NICE). En DRCR.net, después de 12 meses de tratamiento, se informó una ganancia de 10 letras en la agudeza visual en el 47% de los ojos tratados con ranibizumab más fotocoagulación con láser diferido, 51% de los ojos tratados con ranibizumab más Fotocoagulación con láser pronta y el 28% de los ojos tratados con fotocoagulación láser sola (P <0,001 para el brazo que contiene ranibizumab en comparación con el láser Monoterapia). Después de 12 meses una pérdida de 10 letras en el ojo tratado fue 3%, 3% y 13% de los ojos, respectivamente (p≤0,001 para las ramas con Ranibizumab en comparación con la fotocoagulación láser sola). El fabricante proporcionó un metanálisis de los datos de agudeza visual de RESTORE y DRCR.net después de 12 meses de tratamiento. Esto sugirió que la agudeza visual de los ojos randomizados a tratamiento con ranibizumab más fotocoagulación con láser tuvo aproximadamente el doble de probabilidades de mejorar en 10 letras la agudeza visual que la de los ojos asignados al azar a la fotocoagulación láser sola (riesgo relativo = 2,15, IC del 95% 1,43 a 3,22, p <0,001).

El comité evaluador del NICE coincidió en la selección de estudios que hizo el productor considerándolos de alta calidad metodológica. El Comité tomó nota de que, sobre la base de los resultados del estudio RESTORE, Ranibizumab (solo o en combinación con fotocoagulación con láser) se asocia con ganancias inmediatas y sostenidas en la agudeza visual del ojo tratado, mientras que la mejoría con la fotocoagulación láser sola es significativamente menos marcada.

El Comité entendió según la evidencia del ensayo clínico que la adición de fotocoagulación láser al ranibizumab no parece proporcionar ninguna mejoría clínica extra en 2 años.

Sin embargo, son conscientes de que los especialistas tienen la expectativa de que la fotocoagulación con láser es más probable que tenga beneficios a largo plazo que el ranibizumab, y que esto ayude a reducir el número de inyecciones de ranibizumab después de los dos años. El Comité llegó a la conclusión de que, en comparación con la Fotocoagulación sola, los regímenes de tratamiento que incluyen ranibizumab son eficaces en la mejora de la agudeza visual en el ojo tratado durante 2 años, pero no hay evidencia de beneficio adicional en la adición de la fotocoagulación láser al Ranibizumab.

En relación a la costo efectividad, el Comité tomó nota de que los análisis originales y adicionales realizados por el Fabricante y el ERG sugieren que la terapia de combinación (ranibizumab más fotocoagulación láser) es más costosa y poco o nada más eficaz que el ranibizumab solo. Como consecuencia, el Comité concluyó que el ranibizumab y la fotocoagulación con láser no se recomiendan como estrategia de tratamiento para un uso racional de los recursos. Sin embargo, el Comité también escuchó la opinión de los especialistas en retina, que consideran que la fotocoagulación podría traer beneficios a largo plazo, sin embargo, al no haber estudios disponibles que sustenten la opinión, el comité concluyó que no podía hacer recomendaciones separadas del uso secuencial de ranibizumab y fotocoagulación laser.

Una Revisión sistemática de **Cochrane** (13) evaluó los efectos en la preservación y mejora de la visión, la aceptabilidad, la seguridad, el cumplimiento de la terapia y la calidad de vida, de terapia antiangiogénica de los diferentes anti-VEGF en el tratamiento de EMD. Realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en las principales bases bibliográficas e incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon cualquier fármaco antiangiogénico anti-VEGF versus otro anti VEGF, tratamiento simulado o ningún tratamiento en personas con DMO. Los principales resultados se reportaron como riesgo relativo (RR) para la pérdida visual y para la ganancia visual en tres o más líneas de visión. Dieciocho estudios proporcionaron datos sobre cuatro comparaciones de interés en esta revisión. Los participantes en los ensayos tenían DMO central y moderada pérdida de la visión. En comparación con la fotocoagulación con láser, las personas tratadas con terapia antiangiogénica tenían más probabilidades de ganar 3 o más líneas de visión luego de (neovasos, edema macular, exudados) un año de tratamiento (RR 3,6, intervalo de confianza del 95% (IC) 2,7 a 4,8, 10 estudios, 1333 casos, evidencia de alta calidad) y menos probabilidades de perder 3 o más líneas de visión (RR 0,11, IC del 95%: 0,05 a 0,24, 7

estudios, 1086 casos, evidencia de alta calidad). En los metanálisis, no se demostró diferencia de subgrupos entre el bevacizumab, ranibizumab y aflibercept para los dos resultados primarios, pero hubo poco poder estadístico para detectar una diferencia.

Se estimó que 8 de cada 100 participantes con DMO pueden ganar 3 o más líneas de agudeza visual usando fotocoagulación mientras que 28 lo harían con la terapia antiangiogénica. Las personas tratadas con anti-VEGF mejoraron en promedio 1,6 líneas (IC 95% 1,4 a 1,8) después de un año en comparación con la fotocoagulación con láser (9 estudios, 1292 casos, alta calidad evidencia). Para lograr este resultado, se administraron siete a nueve inyecciones en el primer año y tres o cuatro en el segundo En otros análisis, la terapia antiangiogénica fue más eficaz que la simulación (3 estudios en 497 participantes analizados, evidencia de alta calidad). Ranibizumab asociado con láser fue más eficaz que láser solo (4 estudios en 919 participantes, pruebas de alta calidad). Los eventos adversos severos oculares, como la endoftalmitis, fueron raros en los estudios incluidos Los fármacos comparados con placebo o la fotocoagulación no mostraron una diferencia significativa con respecto a la frecuencia de eventos adversos sistémicos graves (15 estudios, 441 eventos en 2985 participantes, RR 0,98, IC del 95%: 0,83 a 1,17), eventos tromboembólicos arteriales (14 estudios, 129 eventos En 3034 participantes, RR 0,89, IC del 95%: 0,63 a 1,25) y mortalidad general (63 eventos en 3562 participantes, RR 0,88, IC del 95%: 0,52 a 1.47). Se consideró moderada la calidad de la evidencia sobre los efectos adversos debido a la notificación parcial de los datos de seguridad y la participación de pacientes con eventos cardiovasculares previos en algunos estudios.

Los autores concluyen que existe evidencia de alta calidad de que los fármacos antiangiogénicos proporcionan un beneficio comparado con las opciones terapéuticas actuales para DMO, como la fotocoagulación con láser. Se requieren futuras investigaciones que comparen las diferentes drogas entre sí, evidencia proveniente mundo real y sobre la seguridad en poblaciones de alto riesgo, particularmente en relación con el riesgo cardiovascular.

Reginer et al (17) realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar la eficacia del ranibizumab vs aflibercept, láser y placebo en el tratamiento de primera línea de edema macular diabético. Los ECCA incluidos en el análisis informaron resultados de seguimiento durante 6 a 12 meses con el uso de Ranibizumab 0,5 mg , aflibercept 2,0 mg bimensual, fotocoagulación con láser o placebo y realizaron un metaanálisis en red.

Como medida de resultado consideraron la diferencia media en la mejor agudeza visual corregida medida como la proporción de pacientes que ganan 10 letras en la escala de estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano. El resultado fue elegido tras la aceptación de NICE de un modelo de Markov con estados de salud de 10 letras en la evaluación de ranibizumab para DME.

El análisis incluyó 1.978 pacientes de ocho ECCA. La eficacia de ranibizumab no fue estadísticamente superior a Aflibercept (odds ratio [OR] 1,59; intervalo de confianza del

95% [CrI], 0,61-5,37). Ranibizumab y aflibercept fueron estadísticamente superiores a la monoterapia láser con OR de 5,50 (2,73-13,16) y 3,45 (1,62-6,84), respectivamente. Los autores declaran trabajar en Novartis

Avery Robert et al (18) realizaron una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar la seguridad de la administración intravítrea de anti-VEGF en pacientes de alto riesgo con edema macular diabético (DME) y analizar luego el subgrupo de estos pacientes que tuvieron la más alta exposición al tratamiento anti-VEGF, es decir aquellos que recibieron tratamiento mensual durante 2 años.

Para ello seleccionaron ECCA que evaluaron el tratamiento anti-VEGF mensual en pacientes con DME durante 2 años y que informaron de las medidas de resultado efectos adversos: acv, infarto de miocardio, eventos arteriotrombóticos y mortalidad. Los datos se agruparon utilizando un modelo de efectos y se calcularon los odds ratios con IC del 95%. Los resultados primarios fueron accidentes cerebrovasculares y mortalidad por todas las causas en el subgrupo de alta exposición. Los resultados secundarios incluyeron infarto de miocardio, eventos trombóticos y muerte relacionada con el sistema vascular. -los autores incluyeron 2 ensayos con aflibercept mensual y 2 con ranibizumab mensual, representando a 1328 pacientes. En el primer análisis combinaron en un brazo los pacientes que recibieron tratamiento con aflibercept y ranibizumab y compararon el riesgo de muerte con pacientes que recibieron tratamiento simulado y láser Los autores reportan un mayor riesgo en el brazo que recibió VEGF (odds ratio [OR], 2,98; IC del 95%: 1,44-6,14; P = 0,003).

Cuando se analizó aflibercept y ranibizumab mensual se reporta un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares (OR, 2,33, IC del 95%, 1,04-5,22, P = 0,04) y muerte vascular (OR, 2,51, IC del 95%, 1,08-5,82, P = 0,03). No se observó un aumento de riesgo de infartos de miocardio y eventos trombóticos con todas las combinaciones de dosis. Los autores concluyen que este metanálisis de agentes anti-VEGF para pacientes con DME, la evaluación del grupo de exposición de más alto nivel (aquellos pacientes de alto riesgo con DME que recibieron 2 años de tratamiento mensual) reveló un posible aumento del riesgo de muerte y de accidentes cerebrovasculares por lo cual se debe considerar el riesgo potencial asociado a altas dosis de anti-VEGF.

Una revisión realizada por el **Departamento de Medicina de la Universidad de Bethesda**(19), Maryland analizó datos de 15 ensayos controlados aleatorios de anti VEGF para el tratamiento de DME. La medida primaria de la eficacia fue la diferencia media en la mejor agudeza visual corregida (BCVA); Los efectos adversos locales y sistémicos también fueron evaluados. Ninguno de los ensayos incluidos implicó comparaciones cabeza a cabeza de cualquiera de los 4 agentes. Se observó mejoría de la agudeza visual en comparación con el control (es decir, la fotocoagulación con láser y / o la inyección simulada) con todos los agentes. Las diferencias en el cambio medio en BCVA entre los agentes anti-VEGF y la terapia de control aparecieron dentro de días a una semana y permanecieron relativamente estables durante el seguimiento entre 3 y 24 meses. Además, la magnitud de las diferencias en BCVA entre anti-VEGF y el control fue similar en los

agentes, que oscilan entre 4 y 9 letras en la mayoría de los estudios (nb: hay 5 letras por línea en una carta de ojo estandarizada). El metaanálisis de los datos sobre el cambio medio en BCVA y el porcentaje de pacientes que obtuvieron 10 o más letras (es decir, 2 líneas de identificación mejorada y precisa en un gráfico ocular normalizado) confirmó estos hallazgos y sugirió que no había diferencias entre los agentes anti-VEGF en los análisis indirectos Las tasas de eventos adversos sistémicos (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) variaron ampliamente debido a las diferencias de definición pero no difirieron sustancialmente entre los brazos de tratamiento y de control Los autores declaran como limitantes del estudio que no encontraron estudios que compararon en forma directa los anti-VEGF y los ECCA tenías diferentes criterios de elegibilidad, comparado y duración de seguimiento. Las conclusiones de esta revisión sugieren que todas las terapias anti-VEGF parecen mejorar la visión relativa a la fotocoagulación con láser en pacientes con DME. La proporción de pacientes con ganancias clínicamente significativas en la visión es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor con el tratamiento anti-VEGF. Si bien la evidencia de comparaciones directas, cabeza a cabeza de estos agentes será útil, robustas comparaciones indirectas de la evidencia disponible sugieren que la magnitud de la efectividad clínica media de los fármacos anti-VEGF es similar. El testimonio de expertos clínicos ha sugerido que el aflibercept, el agente más reciente, y pegaptanib, que muchos clínicos creen que es algo menos efectivo, se usan con menos frecuencia que bevacizumab y ranibizumab. Estos últimos agentes ya han reemplazado la fotocoagulación con láser como el tratamiento de primera línea para muchos pacientes, particularmente cuando el centro macular está involucrado. La fotocoagulación con láser seguirá siendo utilizada como un complemento importante a la terapia anti-VEGF en muchos casos. La seguridad de los anti VEGF en relación a sus efectos sistémicos sigue siendo la mayor área de incertidumbre dada la falta de informes rigurosos en los ensayos.

7. EVALUACIÓN DE ASPECTOS ECONÓMICOS

La posología recomendada para aflibercept en pacientes con EMD es de inyecciones mensuales durante los primeros cinco meses, con inyecciones bimestrales a partir de entonces. Por el contrario, la posología para ranibizumab indica que el tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. Inicialmente pueden ser necesarias tres o más inyecciones consecutivas administradas mensualmente. A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

En el ensayo RESTORE el número medio de inyecciones utilizado por los pacientes en el grupo con ranibizumab monoterapia fue de 7,0 en el año 1, mientras que los pacientes en el estudio de extensión que habían comenzado con ranibizumab en monoterapia usaron un promedio de 3,9 dosis de ranibizumab en el año 2.

Análisis de costo minimización (ACM)

- ASUNCIONES:

En función de la evidencia descrita, se asume que la efectividad, los daños y la tolerancia son similares entre para ranibizumab y aflibercept.
Se consideran 3 escenarios, los dos primeros con un horizonte temporal de 2 años y un tercero con un horizonte temporal de 5años.
En los 3 escenarios, aflibercept se administra en dosis de carga de 1 aplicación mensual durante 5 meses seguido de una dosis de mantenimiento correspondiente a una aplicación bimestral. Ranibizumab, se aplica en el escenario 1 y 3 en dosis inicial de 1 aplicación mensual por tres meses consecutivos seguido de 1 aplicación trimestral; en dosis inicial de 1 aplicación mensual por tres meses consecutivos seguido de mantenimiento de una aplicación mensual en el escenario 2.

Tabla 3.Número de dosis de Ranibizumab y Aflibercept en los escenarios considerdos para el ACM

Droga	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Escenario 1					
Ranibizumab	6	4	NA	NA	NA
Aflibercept	8	5	NA	NA	NA
Escenario 2					
Ranibizumab	12	12	NA	NA	NA
Aflibercept	8	5	NA	NA	NA
Escenario 3					
Ranibizumab	6	4	4	4	4
Aflibercept	8	5	6	6	6

Se asume que la frecuencia y los costos de monitoreo son iguales entre ambos tratamientos
Se considera que la probabilidad de interrupción del tratamiento es similar entre ambas alternativas y no se tiene en cuenta a lo largo de los horizontes temporales de 1 y 2 años.
Los costos devengados en el segundo año se descuentan al 5% (tasa de descuento)
Se asume que no se produce conmutación entre los tratamientos.
El costo de aplicación se calculó en $5000 e incluye honorarios profesionales, material descartable, consultas de seguimiento, fondo de ojo, colirios ATB, anestésico y dilatador pupilar.
El costo de las drogas se consideró a valores Kairos (Diciembre de 2016), a valor de compra hospitalaria y a valor de compra centralizada.
La perspectiva es la del Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Ranibizumab se considera la droga control con la que se compara el aflibercept

La tabla 4**,** muestra los costos comparativos de ambos tratamientos en cada uno de los escenarios planteados.

Tabla 4. Análisis de Costo Minimización de Ranibizumab vs. Aflibercept en el tratamiento de 1 paciente c/EMD

Tipo de compra	Droga	Costo unitario	Nro de aplicaciones	Costo total Droga	Costo aplicación	Costo total aplicación	Costo total	Costo incremental
ESCENARIO 1: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por dos años								
Valores KAIROS	Ranibizumab	$32.831,28	10	$311.904,55	5000	50000	$361.904,55	$95.439,86
	Aflibercept	$31.768,18	13	$392.344,41	5000	65000	$457.344,41	
Compra Centralizada	Ranibizumab	$24.623,46	10	$233.930,26	5000	50000	$283.930,26	$75.329,90
	Aflibercept	$23.826,14	13	$294.260,16	5000	65000	$359.260,16	
ESCENARIO 2: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento mensual por dos años								
Valores KAIROS	Ranibizumab	$32.831,28	24	$748.560,57	5000	120000	$868.560,57	-$411.216,16
	Aflibercept	$31.768,18	13	$392.344,41	5000	65000	$457.344,41	
Compra Centralizada	Ranibizumab	$24.623,46	24	$561.422,28	5000	120000	$681.422,28	-$322.162,12
	Aflibercept	$23.826,14	13	$294.260,16	5000	65000	$359.260,16	
ESCENARIO 3: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por 5 años								
Valores KAIROS	Ranibizumab	$ 32.831,28	22	$ 686.322,17	5000	110000	$ 796.322,17	$294.399,15
	Aflibercept	$ 31.768,18	31	$ 935.721,31	5000	155000	$1.090.721,31	
Compra Centralizada	Ranibizumab	$ 24.623,46	22	$ 514.778,73	5000	110000	$ 624.778,73	$232.049,36
	Aflibercept	$ 23.826,14	31	$ 701.828,09	5000	155000	$ 856.828,09	

De acuerdo al análisis planteado, ranibizumab es la opción sugerida siempre que la dosis de mantenimiento sea de 1 aplicación trimestral. En éste escenario el costo incremental del tratamiento si se incorporara aflibercept asciende a $95.439,86 o $75.329,90 a valores Kairos y de compra centralizada respectivamente.

Para el caso en el cual las inyecciones intravítreas de ranibizumab se administren con frecuencia mensual, la opción de menor costo sería aflibercept con un ahorro de $411.216,16 o $322.162,12 a valores Kairos y de compra centrallizada respectivamente.

Aflibercept podría ser también una alternativa de menor costo en un escenario de administración de ranibizumab en dosis de mantenimiento bimestral. (Tabal 5)

Tabla 5. Análisis de sensibilidad considerando dosis de mantenimiento de ranibizumab bimestral.

Tipo de compra	Droga	Costo unitario	Nro de aplicaciones	Costo total Droga	Costo aplicación	Costo total aplicación	Costo total	Costo incremental anual
ESCENARIO 1: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 2 meses por dos años								
Valores KAIROS	Ranibizumab	$ 32.831,28	13	$405.473,70	5000	65000	$ 470.473,70	-13129,285
	Aflibercept	$ 31.768,18	13	$392.344,41	5000	65000	$ 457.344,41	
Compra Centralizada	Ranibizumab	$ 24.623,46	13	$304.107,12	5000	65000	$ 369.107,12	-9846,9638
	Aflibercept	$ 23.826,14	13	$294.260,16	5000	65000	$ 359.260,16	
ESCENARIO 3: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 2 meses por 5 años								
Valores KAIROS	Ranibizumab	$ 32.831,28	31	$967.029,61	5000	155000	$1.122.029,61	-31308,295
	Aflibercept	$ 31.768,18	31	$935.721,31	5000	155000	$1.090.721,31	
Compra Centralizada	Ranibizumab	$ 24.623,46	31	$725.309,31	5000	155000	$ 880.309,31	-23481,221
	Aflibercept	$ 23.826,14	31	$701.828,09	5000	155000	$ 856.828,09	

<u>Análisis de Impacto presupuestario</u>:

ASUNCIONES:

Al igual que en el ACM, en función de la evidencia descrita, se asume que la efectividad, los daños y la tolerancia son similares entre para ranibizumab y aflibercept.

Se consideran los 3 escenarios del ACM, los dos primeros con un horizonte temporal de 2 años y un tercero con un horizonte temporal de 5 años.
La obtención de precios de los medicamentos ranibizumab y aflibercept, se realizó mediante la búsqueda en el Manual Farmacéutico Kairos. Adicionalmente se consultó el costo potencial de adquisición por parte del Ministerio de Salud de CABA a través de sistema de compra centralizada. El mismo se estimó es un 75% del valor Kairos para ambas medicaciones.
Dado que los Hospitales Municipales atienden prioritariamente a pacientes sin cobertura de la seguridad social, el cálculo de la población diana se realizó en base del Censo 2010 (21) considerando el nro de personas que residen en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y que no cuentan con cobertura en Salud. Tabla 6.

Tabla 6. Población Total País y CABA con y sin cobertura de salud. Censo 2010

Provincia	Población en vivivendas particulares	Cobertura de salud			
		Sí		No	
		Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Total del país	**39.671.131**	**11.992.218**	**13.364.231**	**7.283.999**	**7.030.683**
CABA	2.830.816	1.055.318	1.275.436	248.797	251.265
TOTAL CABA	2.830.816	2.330.754		500.062	

Sobre la población sin cobertura se aplicó la prevalencia de diabetes de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo(20), ENFR, del**(8,2%)** para la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y se consideró una prevalencia de un **5%** de EMD en base a la bibliografía consultada de estudios de prevalencia de Latinoamérica en ausencia de datos locales. Se realizó una análisis de sensibilidad con una prevalencia EMD del **3%** y **7%.** (Tabla7)
La tasa de uso estimada tanto para ranibizumab como para aflibercept se calculó en un 20%.
Costo del tratamiento con Ranibizumab y de Aflibercept por paciente se calculó a partir del ACM para cada uno de los tres escenarios.
El costo del número de aplicaciones fue considerado dentro del costo del tratamiento por paciente según el ACM previo.

TABLA 7. Análisis de Impacto Presupuestario con Análisis de Sensibilidad según Prevalencia de EMD.

Modalidad de Compra	Droga	Población DBT (prevalencia 8,2%)	% pacientes con EMD	Nro de Pacientes con EMD	Costo estimado por paciente	Tasa de uso en %	Costo Total de tratamiento
ESCENARIO 1: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por dos años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	41005	5	2050	$ 361.904,55	20	$ 148.399.264,34
		41005	3	1230	$ 361.904,55	20	$ 89.039.558,60
		41005	7	2870	$ 361.904,55	20	$ 207.758.970,08
	Aflibercept	41005	5	2050	$ 457.344,41	20	$ 187.534.460,33
		41005	3	1230	$ 457.344,41	20	$ 112.520.676,20
		41005	7	2870	$ 457.344,41	20	$ 262.548.244,47
Compra Centralizada	Ranibizumab	41005	5	2050	$ 283.930,26	20	$ 116.425.841,23
		41005	3	1230	$ 283.930,26	20	$ 69.855.504,74
		41005	7	2870	$ 283.930,26	20	$ 162.996.177,72
	Aflibercept	41005	5	2050	$ 359.260,16	20	$ 147.314.928,87
		41005	3	2870	$ 359.260,16	20	$ 206.240.900,42
		41005	7	2050	$ 359.260,16	20	$ 147.314.928,87
ESCENARIO 2: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento mensual por dos años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	41005	5	2050	$868.560,57	20	$ 356.153.992,57
		41005	3	1230	$868.560,57	20	$ 213.692.395,54
		41005	7	2870	$868.560,57	20	$ 498.615.589,60
	Aflibercept	41005	5	2050	$457.344,41	20	$ 187.534.460,33
		41005	3	1230	$457.344,41	20	$ 112.520.676,20
		41005	7	2870	$457.344,41	20	$ 262.548.244,47
Compra Centralizada	Ranibizumab	41005	5	2050	$681.422,28	20	$ 279.417.777,10
		41005	3	1230	$681.422,28	20	$ 167.650.666,26
		41005	7	2870	$681.422,28	20	$ 391.184.887,94
	Aflibercept	41005	5	2050	$359.260,16	20	$ 147.314.928,87
		41005	3	1230	$359.260,16	20	$ 88.388.957,32
		41005	7	2870	$359.260,16	20	$ 206.240.900,42
ESCENARIO 3: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por 5 años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	41005	5	2050	$ 796.322,17	20	$ 326.532.572,73
		41005	3	1230	$ 796.322,17	20	$ 195.919.543,64
		41005	7	2870	$ 796.322,17	20	$ 457.145.601,83
	Aflibercept	41005	5	2050	$ 1.090.721,31	20	$ 447.251.191,08
		41005	3	1230	$ 1.090.721,31	20	$ 268.350.714,65
		41005	7	2870	$ 1.090.721,31	20	$ 626.151.667,51
Compra Centralizada	Ranibizumab	41005	5	2050	$ 624.778,73	20	$ 256.191.041,89
		41005	3	1230	$ 624.778,73	20	$ 153.714.625,13
		41005	7	2870	$ 624.778,73	20	$ 358.667.458,64
	Aflibercept	41005	5	2050	$ 856.828,09	20	$ 351.343.077,59
		41005	3	1230	$ 856.828,09	20	$ 210.805.846,56
		41005	7	2870	$ 856.828,09	20	$ 491.880.308,63

Finalmente se realizó un análisis de sensibilidad considerando los intervalos de confianza de prevalencia de diabetes en la Ciudad autónoma de Buenos Aires de la ENFR, es decir con una prevalencia de diabetes de 6,4% y 10,5%. (Tablas 8 y 9, respectivamente)

Tabla 8 Análisis de Impacto Presupuestario con Análisis de Sensibilidad según Prevalencia de diabetes y de EMD.

Modalidad de Compra	Droga	Población DBT (prevalencia 6,4%)	% pacientes con EMD	Nro de Pacientes con EMD	Costo estimado por paciente	Tasa de uso en %	Costo Total de tratamiento
ESCENARIO 1: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por dos años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	32004	5	1600	$ 361.904,55	20	$ 115.823.816,07
		32004	3	960	$ 361.904,55	20	$ 69.494.289,64
		32004	7	2240	$ 361.904,55	20	$ 162.153.342,50
	Aflibercept	32004	5	1600	$ 457.344,41	20	$ 146.368.359,28
		32004	3	960	$ 457.344,41	20	$ 87.821.015,57
		32004	7	2240	$ 457.344,41	20	$ 204.915.703,00
Compra Centralizada	Ranibizumab	32004	5	1600	$ 283.930,26	20	$ 90.868.949,25
		32004	3	960	$ 283.930,26	20	$ 54.521.369,55
		32004	7	2240	$ 283.930,26	20	$ 127.216.528,95
	Aflibercept	32004	5	1600	$ 359.260,16	20	$ 114.977.505,46
		32004	3	2240	$ 359.260,16	20	$ 160.968.507,65
		32004	7	1600	$ 359.260,16	20	$ 114.977.505,46
ESCENARIO 2: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento mensual por dos años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	32004	5	1600	$868.560,57	20	$ 277.973.847,86
		32004	3	960	$868.560,57	20	$ 166.784.308,72
		32004	7	2240	$868.560,57	20	$ 389.163.387,01
	Aflibercept	32004	5	1600	$457.344,41	20	$ 146.368.359,28
		32004	3	960	$457.344,41	20	$ 87.821.015,57
		32004	7	2240	$457.344,41	20	$ 204.915.703,00
Compra Centralizada	Ranibizumab	32004	5	1600	$681.422,28	20	$ 218.082.167,49
		32004	3	960	$681.422,28	20	$ 130.849.300,50
		32004	7	2240	$681.422,28	20	$ 305.315.034,49
	Aflibercept	32004	5	1600	$359.260,16	20	$ 114.977.505,46
		32004	3	960	$359.260,16	20	$ 68.986.503,28
		32004	7	2240	$359.260,16	20	$ 160.968.507,65
ESCENARIO 3: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por 5 años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	32004	5	1600	$ 796.322,17	20	$ 254.854.690,91
		32004	3	960	$ 796.322,17	20	$ 152.912.814,55
		32004	7	2240	$ 796.322,17	20	$ 356.796.567,28
	Aflibercept	32004	5	1600	$ 1.090.721,31	20	$ 349.074.100,35
		32004	3	960	$ 1.090.721,31	20	$ 209.444.460,21
		32004	7	2240	$ 1.090.721,31	20	$ 488.703.740,49
Compra Centralizada	Ranibizumab	32004	5	1600	$ 624.778,73	20	$ 199.953.983,91
		32004	3	960	$ 624.778,73	20	$ 119.972.390,35
		32004	7	2240	$ 624.778,73	20	$ 279.935.577,48
	Aflibercept	32004	5	1600	$ 856.828,09	20	$ 274.218.987,39
		32004	3	960	$ 856.828,09	20	$ 164.531.392,43
		32004	7	2240	$ 856.828,09	20	$ 383.906.582,35

Tabla 9 Análisis de Impacto Presupuestario con Análisis de Sensibilidad según Prevalencia de diabetes y de EMD.

Modalidad de Compra	Droga	Población DBT (prevalencia 10,5%)	% pacientes con EMD	Nro de Pacientes con EMD	Costo estimado por paciente	Tasa de uso en %	Costo Total de tratamiento
ESCENARIO 1: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por dos años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	52507	5	2625	$ 361.904,55	20	$ 190.023.448,24
		52507	3	1575	$ 361.904,55	20	$ 114.014.068,94
		52507	7	3675	$ 361.904,55	20	$ 266.032.827,54
	Aflibercept	52507	5	2625	$ 457.344,41	20	$ 240.135.589,45
		52507	3	1575	$ 457.344,41	20	$ 144.081.353,67
		52507	7	3675	$ 457.344,41	20	$ 336.189.825,23
Compra Centralizada	Ranibizumab	52507	5	2625	$ 283.930,26	20	$ 149.081.869,86
		52507	3	1575	$ 283.930,26	20	$ 89.449.121,92
		52507	7	3675	$ 283.930,26	20	$ 208.714.617,81
	Aflibercept	52507	5	2625	$ 359.260,16	20	$ 188.634.969,90
		52507	3	3675	$ 359.260,16	20	$ 264.088.957,86
		52507	7	2625	$ 359.260,16	20	$ 188.634.969,90
ESCENARIO 2: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento mensual por dos años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	52507	5	2625	$868.560,57	20	$ 456.050.844,15
		52507	3	1575	$868.560,57	20	$ 273.630.506,49
		52507	7	3675	$868.560,57	20	$ 638.471.181,81
	Aflibercept	52507	5	2625	$457.344,41	20	$ 240.135.589,45
		52507	3	1575	$457.344,41	20	$ 144.081.353,67
		52507	7	3675	$457.344,41	20	$ 336.189.825,23
Compra Centralizada	Ranibizumab	52507	5	2625	$681.422,28	20	$ 357.791.056,04
		52507	3	1575	$681.422,28	20	$ 214.674.633,63
		52507	7	3675	$681.422,28	20	$ 500.907.478,46
	Aflibercept	52507	5	2625	$359.260,16	20	$ 188.634.969,90
		52507	3	1575	$359.260,16	20	$ 113.180.981,94
		52507	7	3675	$359.260,16	20	$ 264.088.957,86
ESCENARIO 3: 3 dosis iniciales de ranibizumab y mantenimiento cada 3 meses por 5 años							
Valores KAIROS	Ranibizumab	52507	5	2625	$ 796.322,17	20	$ 418.120.977,28
		52507	3	1575	$ 796.322,17	20	$ 250.872.586,37
		52507	7	3675	$ 796.322,17	20	$ 585.369.368,19
	Aflibercept	52507	5	2625	$ 1.090.721,31	20	$ 572.699.695,89
		52507	3	1575	$ 1.090.721,31	20	$ 343.619.817,53
		52507	7	3675	$ 1.090.721,31	20	$ 801.779.574,25
Compra Centralizada	Ranibizumab	52507	5	2625	$ 624.778,73	20	$ 328.049.504,85
		52507	3	1575	$ 624.778,73	20	$ 196.829.702,91
		52507	7	3675	$ 624.778,73	20	$ 459.269.306,80
	Aflibercept	52507	5	2625	$ 856.828,09	20	$ 449.890.526,19
		52507	3	1575	$ 856.828,09	20	$ 269.934.315,71
		52507	7	3675	$ 856.828,09	20	$ 629.846.736,66

8. CONCLUSIONES.

El uso de antiangiogénicos ranibizumab y aflibercept es una alternativa de tratamiento efectiva en pacientes con Edema Macular Diabético. Un ECCA sugiere que aflibercept sería estadísticamente más eficaz que ranibizumab. Sin embargo, dicha diferencia es pequeña y de escasa relevancia clínica.

En relación a los aspectos económicos, en el rango de valores considerados en este trabajo, ranibizumab sería la opción menos costosa siempre que la dosis de mantenimiento sea de una aplicación trimestral.
Cuando la dosis de mantenimiento es bimestral o mensual, el análisis de costos favorece a aflibercept aún si su uso se extendiera por cinco años.

9. RECOMENDACIONES:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Resnokoff S et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bulletin of the World Health Organization, 2004, 82:844-851
2. Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Archives of Ophthalmology, 1984, 102:520-526. 8.- Klein R et al.
3. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years Archives of Ophthalmolgy, 1984, 102:527-532.
4. Chakravarthy et al, Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2006 Sep;113(9):1508.e1-2
5. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0303-11.pdf
6. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. Londoño: NICE 2008; https://www.nice.org.uk/guidance/ta155
7. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8100-15.pdf
8. https://www.regeneron.com/eylea-injection
9. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Primera Edición. Buenos Aires. Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015. Argentina http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf
10. Diabetes Atlas Third Edition. Ed. Manager Delice. Gan.2006:111-152
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group [ETDRS], 1991; Chew et al., 2003
12. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Evidence-based clinical practice guideline: eye care of the patient with diabetes mellitus. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014 Jan 01. [cited 2017 Jan 05]. Available: https://www.guideline.gov
13. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-classification-and-clinical-features?source=search_result&search=diabetic%20macular%20edema&selectedTitle=2~150

14. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub4.
15. Anti–vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of retinal conditions. Ottawa: CADTH; 2016 Apr. (CADTH therapeutic review; vol. 3, no. 2b)
16. NICE. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema Technology appraisal guidance Published: 27 February 2013 nice.org.uk/guidance/ta274
17. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V (2014) Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE 9(7): e102309. doi:10.1371/journal.pone.0102309
18. Robert L. Avery, MD; Gabriel M. Gordon, PhD Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4070
19. Department of Medicine, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland. Comparative Effectiveness of Anti–Growth Factor Therapies for Diabetic Macular Edema. ARCH INTERN MED/VOL 172 (NO. 13), JULY 9, 2012
20. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2013 http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf
21. Censo Población argentina 2010. INDEC http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135