

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias –Informe de Respuesta Rápida N° 562

Aflibercept versus láser u otros Anti-VGEF en pacientes con retinopatía diabética

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>Recomendación: la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Virgilio S, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Aflibercept en retinopatía diabética**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 562, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2017. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar*

CONCLUSIONES

Existe evidencia de alta calidad para considerar que el aflibercept en pacientes con retinopatía diabética con compromiso severo de la agudeza visual y con un espesor central de la retina mayor a 400 micrones produce mejoras en la agudeza visual de forma clínica y estadísticamente significativas en comparación a otras drogas inhibidoras del crecimiento vascular (Anti-VGEF) durante el primer año de seguimiento, si bien dicha diferencia disminuye durante el segundo año de seguimiento. Existe evidencia de moderada calidad que no establece diferencias entre el aflibercept y los otros anti-VGEF en el desarrollo de efectos adversos sistémicos. Asimismo, evidencia de alta calidad permite considerar que el aflibercept, en la misma patología, produce mejoras considerables en la agudeza visual de forma clínica y estadísticamente significativas en comparación a la terapia de fotocoagulación con láser durante el primer año de seguimiento, al igual que otras drogas Anti-VGEF, aunque dicha diferencia disminuye en el seguimiento a dos años. Sin embargo, de acuerdo a evidencia de moderada calidad en relación a la terapia prolongada con aflibercept en pacientes con edema macular diabético existe incertidumbre en cuanto a la incidencia algunos eventos adversos sistémicos serios, y sobre la mortalidad por todas las causas en comparación a la terapia láser.

Informes de Evaluaciones de Tecnología Sanitaria realizados en Canadá y Reino Unido consideran que la terapia con aflibercept podría ser costo-ahorrativa en comparación a la terapia con ranibizumab en pacientes con edema macular diabético (EMD). En cuanto al perfil de seguridad, las mismas informan que no hubo mayores problemas asociados con aflibercept y que basándose en la práctica clínica y los resultados de los ensayos, el mismo es bien tolerado.

Las evaluaciones económicas analizadas en países de altos ingresos no consideran al aflibercept una droga costo-efectiva. No existen evaluaciones económicas que estudien el impacto de esta droga en Argentina. Existe consenso en las guías de práctica clínica consultadas para recomendar al aflibercept como una alternativa terapéutica en pacientes con retinopatía diabética. Las políticas de cobertura consultadas provenientes de financiadores públicos y privados de Europa y Estados Unidos brindan cobertura. En cuanto a América Latina, los financiadores públicos consultados, no brindan cobertura.

AFLIBERCEPT IN DIABETIC RETINOPATHY

CONCLUSIONS

There is high quality evidence which allows considering that aflibercept in patients with diabetic retinopathy with severe visual acuity involvement and with a central retinal thickness greater than 400 microns results in clinically and statistically significant improvement in visual acuity when compared with other vascular endothelial growth factor inhibiting drugs (Anti-VEGF) during the first year of follow up, however, this difference decreased during the second year of follow up. There is moderate quality evidence that does not make differences between aflibercept and the other anti-VEGFs in developing systemic adverse effects. Also, evidence of high quality allows considering that aflibercept, in the same disease⁹ quality evidence related to long-term therapy with aflibercept in patients with diabetic macular edema, there is uncertainty as to the incidence of certain serious systemic adverse events, and to mortality for any cause when compared with laser therapy.

Health Technology Assessments conducted in Canada and the United Kingdom consider that aflibercept therapy might be cost-saving when compared with ranibizumab therapy in patients with diabetic macular edema (DME). As regards its safety profile, they report that there were no major problems associated with aflibercept and based on the clinical practice and the trial results, it is well tolerated.

The economic evaluations analyzed in high-income countries do not consider aflibercept as a cost-effective drug. There are no economic assessments that study the impact of this drug in Argentina. There is consensus among the clinical practice guidelines consulted on recommending aflibercept as a therapeutic alternative in patients with diabetic retinopathy. The coverage policies from European and American private and public health sponsors consulted cover it. As for Latin America, the public financiers consulted do not provide coverage.

To cite this document in English: Virgilio S, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. *Aflibercept in diabetic retinopathy*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 562, Buenos Aires, Argentina. October 2017. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales causas de pérdida de visión principalmente entre pacientes entre 25 y 74 años.¹ El 10% de los pacientes con diabetes tienen una limitación visual severa y 2% de ellos llega a la ceguera. La prevalencia de la RD aumenta con el tiempo de duración de la diabetes. Se calcula que en Argentina hay 2.600.000 personas diabéticas, de las cuales 700.000 tienen algún grado de retinopatía y 135.000 presentan RD proliferativa o edema macular (EM).² La ceguera por RD es prevenible en un 80% de los casos con una detección y tratamiento temprano asociado a un manejo general.³ Se han desarrollado y evaluado muchas intervenciones preventivas y terapéuticas con el objetivo de minimizar la morbilidad asociada a la RD. Preventivamente se sugiere un control estricto de la glucemia de forma precoz, mientras que para el tratamiento la cirugía láser de fotocoagulación es la principal recomendación.¹ Se considera un cambio clínicamente significativo en el tratamiento de la RD, a la mejora de 2 escalones en la Escala de Gravedad de Retinopatía Diabética (DRSS, su sigla del inglés *Diabetic Retinopathy Severity Scale*) y una media de diferencia de 4 letras en agudeza visual.⁴ Adicionalmente, existen alternativas farmacológicas para el tratamiento del edema macular diabético (EMD) incluyen las drogas antiangiogénicas (Anti-VEGF) intravítreas y los corticoesteroides intravítreos. Los agentes Anti-VEGF (inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial) (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los pacientes con edema macular diabético. Se postula al aflibercept como una droga superior a los otros Anti-VEGF y a los corticoides en cuanto a la mejoría de la agudeza visual sin aumento importante de los efectos adversos.⁵

2. Tecnología

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante humana de los dominios de los receptores de VEGF humano 1 y 2 y la región Fc de las IgG humana de unión de todas las isoformas de VEGF A.^{5,6} Es un bloqueante potente y específico de VEGF subtipo A y del factor de crecimiento placentario relacionado (PlGF, su sigla del inglés *Placental Growth Factor*), factores angiogénicos. El tratamiento anti-VEGF previene el crecimiento inapropiado de vasos nuevos en la retina y disminuir la permeabilidad vascular reduciendo el edema macular.^{5,6} Las drogas Anti-VEGF bloquean a las citosinas, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los cuales son los responsables de la angiogénesis y del aumento de la permeabilidad vascular, presentes en la RD y en el EMD, siendo estos los principales responsables de la disminución en la agudeza visual.³

Los efectos adversos más comúnmente reportados son hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), cataratas (7,9%), flotadores vítreos (partículas pequeñas o manchas en la visión, 7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%). Efectos adversos más serios con una frecuencia menor a 1/1000 pacientes incluyen endoftalmitis, cataratas traumáticas y aumento de la presión intraocular temporaria.⁷ En relación al marco regulatorio, el aflibercept y el ranibizumab se encuentran aprobados para su uso en EMD tanto en Argentina como en el resto del mundo. En cuanto al bevacizumab, si bien su uso es amplio internacionalmente, no cuenta con aprobación regulatoria local (ANMAT), ni internacional (FDA, EMA) para edema macular diabético (off label).^{8 9 10} La dosis recomendada para aflibercept es 2 mg (0,05 ml) administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (mensuales) para los primeros 3 meses, seguido por 2 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea una vez cada 8 semanas (2 meses).⁸⁻¹⁰

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de aflibercept para retinopatía diabética.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con retinopatía diabética
Intervención	Aflibercept
Comparador	1- Otros fármacos Anti-VEGF (Ranibizumab, Bevacizumab) 2- Cirugía con Láser
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: Agudeza Visual (según la escala Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Score –ETDRS), proporción de pacientes que obtuvieron 15 o más letras en ETDRS score, proporción de pacientes que perdieron 15 letras o más en el ETDRS score, espesor central de la retina. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos serios.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cuatro ECAs, cuatro RS, dos series de casos, cuatro GPC, una evaluación económica, dos evaluaciones de tecnología sanitaria e ocho informes de políticas de cobertura aflibercept en retinopatía diabética.

Las definiciones de los puntos finales y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Aflibercept versus cirugía con láser

Virgili y cols. publicaron en el 2017 una actualización de la RS Cochrane del 2014 con el objetivo de determinar la efectividad de las drogas Anti-VGEF intravítreos en pacientes con EMD. Incluyeron 24 ECAs, los cuales utilizaban como grupo control a la terapia láser, placebo u otra droga Anti-VGEF.¹¹ Evidencia mixta proveniente de comparaciones directas e indirectas reporta, para la variable agudeza visual medida como ganancia de 3 o más líneas en la escala de agudeza visual, que el aflibercept en comparación al láser presenta mayores beneficios que el ranibizumab y el bevacizumab dentro del primer año de seguimiento, (Riesgo Relativo (RR) 3,66; IC95% 2,79-4,79); (RR: 2,47; IC95%: 1,81-3,37); (RR: 2,76; IC95%: 2,12-3,59) respectivamente. El aflibercept fue el anti-VGEF que mayor diferencia presentó al año de seguimiento comparado con la terapia láser, en reducción en el espesor central de la retina, siendo su media de cambio de -114 μm (IC95% -147a -81 μm). En cuanto a los efectos adversos sistémicos serios y la mortalidad por todas las causas, ninguno de los fármacos anti-VGEF presentó diferencias clínicamente significativas entre sí, siendo para el aflibercept (RR 0,98; IC95%: 0,83-1,16) y (RR 1,01; IC95%: 0,34-3,03), respectivamente. Los autores destacan que la mayoría de los estudios incluidos en esta RS fueron financiados por la industria, en cuanto al aflibercept, todos los estudios presentaron sponsoreo por parte de los laboratorios.

Sivaprasad y cols. publicaron en el año 2017 un ECA con seguimiento a un año (estudio CLARITY), donde evaluaron la eficacia y la seguridad del aflibercept intravítreo versus láser en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.¹² Se realizó un análisis por intención a tratar en 221 pacientes (n grupo aflibercept= 112 y n grupo láser= 109) donde el aflibercept demostró ser superior en la variable agudeza visual (diferencia de media 3,9 letras; IC95%: 2,3-5,6; $p < 0,001$). Al final del seguimiento, el grupo de pacientes bajo tratamiento con aflibercept recibió una media de 4,4 \pm 1,7 (IC95% 4,1-4,7) inyecciones. No se establecieron diferencias en los eventos adversos entre ambos grupos.

Heier y cols. publicaron en el año 2016 los resultados de dos ECAs denominados VISTA y VIVID con seguimiento 2,85 años.¹³ El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de las inyecciones de aflibercept intravítreas versus láser en pacientes con edema macular diabético. Se incluyeron 862 pacientes (VISTA: n= 459; VIVID: n=403), los cuales se aleatorizaron en tres grupos. Luego de 5 dosis iniciales mensuales de 2 mg de aflibercept aplicadas en inyecciones intravítreas, 290 pacientes continuaron recibiendo con 2 mg de aflibercept en inyecciones intravítreas cada 4 semanas (grupo 1), mientras que 286 sujetos recibieron la misma dosis cada 8 semanas (grupo 2). En el grupo control se asignaron 287 pacientes quienes recibieron fotocoagulación (grupo 3). Los tratamientos se continuaron hasta la semana 48 de iniciado el estudio. Al final del seguimiento se observó que en los grupos aflibercept, ya sea repitiendo dosis cada 4 u 8 semanas, la mejoría de la agudeza visual fue clínicamente superior en comparación al láser, y estadísticamente significativo. El evento adverso más frecuente fue cataratas, sin establecerse diferencias estadísticas entre ambos grupos, siendo de 3,1%, 2,1%, 0,3% para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente.

Avery y cols. publicaron en 2016 una RS con metaanálisis de ECAs, para evaluar la seguridad de la terapia intravítrea prolongada con drogas anti-VGEF administradas mensualmente durante dos años en pacientes con EMD.¹⁴ Realizaron un análisis global y otro con cada droga en forma separada. Se incluyeron 4 estudios (n= 1078), de los cuales dos evaluaron el aflibercept versus láser (n=578, estudios VIVID y VISTA). Se observó

que los pacientes con aflibercept presentaron mayor riesgo de morir por cualquier causa (4% versus 1,3%; OR: 2,76; IC95%: 1,02-7,46; $I^2= 0\%$). Se realizó un análisis indirecto comparando dos de los anti-VGEF utilizados en los estudios incluidos (aflibercept vs ranibizumab) y no se establecieron diferencias entre ellos para este desenlace.

Kitchens y cols. publicaron en el 2016 un meta-análisis donde evaluaron la seguridad del aflibercept intravítreo. Incluyeron diez ECAs, tres de los cuales estudiaron a pacientes con EMD (estudios VISTA, VIVID con seguimiento a 104 semanas, y estudio DA VINCI con seguimiento de 52 semanas).¹⁵ Los resultados clínicos del estudio fueron eventos adversos oculares, eventos sistémicos serios y mortalidad por cualquier causa. No establecieron diferencias en ninguno de estos resultados. En cuanto a la mortalidad por cualquier causa el Riesgo Relativo (RR) fue de 1,28 [IR95%: 0,8-2,15]. Sin embargo, cuando se analizó según subgrupo de patología, se observó que en pacientes con EMD el aflibercept, comparado a la terapia láser, mostró un RR de mortalidad por todas las causas de 3,07 [CI95%: 1,05-13,0].

Aflibercept versus otras drogas Anti-VGEF

Bressler y cols. publicaron en el año 2017 un ECA para determinar la eficacia de tres drogas Anti-VGEF (aflibercept, bevacizumab y ranibizumab) en pacientes con EMD en 2 años de seguimiento (*The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study*).¹⁶ Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años y presentaban al menos 1 ojo afectado con un puntaje de agudeza visual entre 24 y 78 puntos, considerándose leve valores entre 69-78, y compromiso moderado/severo aquellos <69. Se analizaron un total de 577 ojos de los cuales 197 recibieron 2 mg de aflibercept, 185 1,25 mg de bevacizumab y 195 recibieron 0,3 mg de ranibizumab. Todos los participantes recibieron el tratamiento cada 4 semanas hasta la semana 52. Al finalizar el seguimiento, no se establecieron diferencias entre los grupos en los porcentajes de pacientes con mejoría en la agudeza visual, siendo del 24,8% en el grupo aflibercept, 22,1% en el bevacizumab y 31% en el de ranibizumab. No existieron diferencias en los eventos adversos entre ambos grupos.

Jampol y cols. en el año 2016, publicaron un análisis post-hoc del estudio precedente a dos años de seguimiento, encontrando que en los pacientes que presentaron peores valores al inicio en la agudeza visual, aflibercept logró mayor mejoría siendo de $+17,1 \pm 9,7$ letras, bevacizumab $+12,1 \pm 9,4$ letras y ranibizumab $+13,6 \pm 8,5$ letras ($p < 0,009$).¹⁷ Estas diferencias no se establecieron en los pacientes con afección de la agudeza visual leve. Se observó que el grupo de pacientes que recibieron bevacizumab (59%), presentaron un mayor porcentaje de cirugía láser en comparación a quienes recibieron aflibercept (40%) y ranibizumab (49%).

Aflibercept como segunda línea de tratamiento

Lim y cols. en el año 2015 publicaron un estudio antes-después en pacientes con edema macular diabético que no respondieron favorablemente al tratamiento inicial con ranibizumab o bevacizumab y recibieron aflibercept como segunda línea terapéutica. Incluyeron 21 ojos, donde la media de edad de los participantes fue de 62 ± 15 años.¹⁸ El seguimiento a 5 meses de comenzada la terapia con aflibercept mostró una disminución en el espesor central de la retina comparado al inicio ($324,17 \pm 98,76 \mu\text{m}$ vs $453,52 \pm 143,39 \mu\text{m}$; $p= 0,001$). Los cambios observado en la agudeza visual fueron clínica y estadísticamente mejores al final del seguimiento ($p= 0,04$).

Rahimy y cols. en el año 2015 publicaron una serie de casos de 37 pacientes con EMD que recibieron aplicación intravítreas de aflibercept como segunda línea de tratamiento. Incluyeron pacientes que no respondieron favorablemente al tratamiento inicial de al menos 4 inyecciones con ranibizumab y bevacizumab aplicadas de forma consecutiva espaciadas entre 4 y 6 semanas.¹⁹ Luego de una media de seguimiento de 4 meses, y un promedio de 4 inyecciones intravítreas de 2 mg aflibercept de forma mensual observaron que el espesor central de la retina había disminuido de $459,2 \pm 139,2 \mu\text{m}$ a $348,7 \pm 107,8 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías Sanitarias (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*) publicó en el 2015 un informe donde concluyen que la terapia con aflibercept podría ser costo-ahorrativa en ese país en comparación a la terapia con ranibizumab en pacientes con EMD.²⁰

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en el año 2015, un informe que reporta que las inyecciones con aflibercept se recomiendan como alternativa terapéutica en aquellos pacientes con edema macular diabético que presenten un espesor central de la retina $\geq 400 \mu\text{m}$ al inicio del tratamiento y siempre que la empresa proveedora le brinde al paciente los descuentos acordados en esquemas de pago previamente pautados.²¹ El Comité de expertos que examinó el perfil de seguridad del aflibercept, consideró que basándose en la práctica clínica y los resultados de los ensayos, el aflibercept es bien tolerado. El Comité aceptó que no hubo mayores problemas de seguridad asociados con aflibercept.

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina no se encontraron evaluaciones económicas realizadas, los valores encontrados para 40mg/ml de aflibercept fue de \$39.274,30 (pesos argentinos, Mayo 2017), equivalentes a aproximadamente USD 2.224 (dólares estadounidenses, Junio 2017), los cuales podrían alcanzar para suministrar 20 dosis de la droga.²²

Los precios referidos en Argentina para el bevacizumab rondan entre \$16.696,35 y \$19.722,90 (pesos argentinos, Mayo 2017), equivalentes a USD 1.030 – USD 1.217 (dólares estadounidenses, Junio 2017).²³ Los precios en Argentina para el ranibizumab es aproximadamente de \$41.961,65 (pesos argentinos, Mayo 2017), equivalentes a USD 2.590 (dólares estadounidenses, Junio 2017).²⁴

Ross y cols. en el año 2016 realizaron una evaluación económica que muestra que la terapia con aflibercept o con ranibizumab no resulta costo-efectiva en comparación al bevacizumab en pacientes con edema macular diabético en Estados Unidos.²⁵

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones

Informe de Respuesta Rápida

Aflibercept en retinopatía diabética

Fecha de realización: Octubre del 2017

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

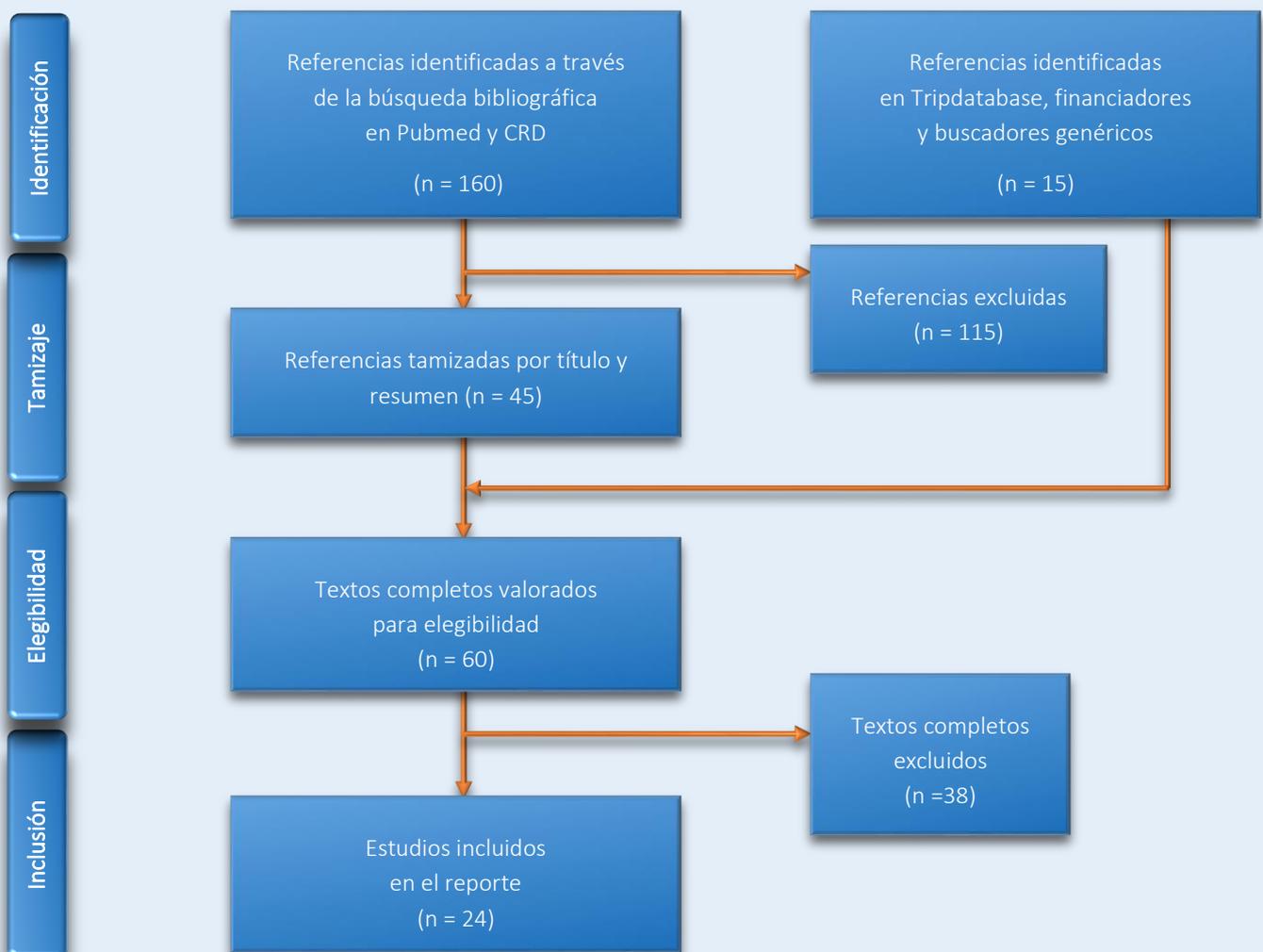
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Diabetic Retinopathy[Mesh] OR Diabetic Retinopath*[tiab]) AND (aflibercept[tiab] OR VEGF Trap-Eye[tiab] OR VEGF Trap-regeneron[tiab] OR VEGF-Trap[tiab] OR AVE 005[tiab] OR AVE005[tiab] OR AVE-005[tiab] OR Zaltrap[tiab] OR ZIV-aflibercept[tiab] OR AVE 0005[tiab] OR AVE0005[tiab] OR eylea[tiab]).

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en la clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) [€]	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG) [¥]	
Mayor	Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

[€]Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.

[¥] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>

[‡]Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

ANEXO 2. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Aflibercept en retinopatía diabética

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Adultos mayores de 18 años con retinopatía diabética.

- Pacientes con edema macular diabético que presenten un espesor central de la retina \geq 400 μ m al inicio del tratamiento.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Aflibercept en inyecciones intravítrea de 2 mg/0,05 ml, cada 4 semanas las 12 primeras semanas y posterior a este seguimiento, según evaluación hasta las 48 semanas.

Para la extensión del tratamiento se requiere al menos el siguiente criterio:

- Pacientes que iniciaron el tratamiento con agudeza visual de 20/320 o peor, y documenten una mejora, mantenimiento o sólo una pequeña pérdida de visión (definida como máximo de 3 líneas o 15 letras perdidas en el examen de agudeza visual).

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Se deben realizar controles mensuales donde se valoren la agudeza visual, ya sea evaluando máximo de líneas o de letras pérdidas o ganadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fraser CE DAD. UP to DATE-Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. 2016: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment>. Accessed 13 Junio 2017.
2. Carrasco MA IG, Zeolite C, Badia JA, Bafalluy J, Bar J, Bastien A, Donato O, Lavaque A, Martínez Cartier M, Nano ME, Paris V, Waisman V, Zas M, Zeolite I, Gallarreta M. Cuidado ocular del paciente con diabetes: opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV). *Oftalmol Clin Exp* 2013; 6(4): 113-138. Accessed 13 Junio 2017.
3. Asociación Panamericana de Oftalmología (PAAO) PVILCIdOI. Actualización de la Guía clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica. DIRIGIDA A OFTALMÓLOGOS Y PROFESIONALES DE LA SALUD GUIA ICO – PAAO – IAPB. 2016: <https://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/GUIA%20CLINICA%20RD%20PAAO%20ICO%2016%20may%202016.pdf>. Accessed 13 Junio 2017.
4. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*. Mar 26 2015;372(13):1193-1203.
5. Akiyode O, Major J, Ojo A. Aflibercept: A Review of Its Use in the Management of Diabetic Eye Complications. *Journal of pharmacy practice*. May 10 2016.
6. Dhoot DS, Avery RL. Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors for Diabetic Retinopathy. *Current diabetes reports*. Dec 2016;16(12):122.
7. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. Dec 2012;119(12):2537-2548.
8. Food and Drug Administration (FDA) US. Drug approval package for Eylea (aflibercept) injection. 2011: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125387s0000TOC.cfm Accessed 13 Junio 2017.
9. European Medicines Agency (EMA). Eylea aflibercept 2012: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). . Accessed 14 Junio 2017.
10. Administración Nacional de Medicamentos AyTMA. Aflibercept. 2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2015/Dispo_2347-15.pdf. Accessed 15 Junio 2017.
11. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 22 2017;6:CD007419.
12. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. Jun 03 2017;389(10085):2193-2203.
13. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. Nov 2016;123(11):2376-2385.
14. Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA ophthalmology*. Jan 2016;134(1):21-29.
15. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS, et al. Comprehensive Review of Ocular and Systemic Safety Events with Intravitreal Aflibercept Injection in Randomized Controlled Trials. *Ophthalmology*. Jul 2016;123(7):1511-1520.
16. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA ophthalmology*. Jun 01 2017;135(6):558-568.
17. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR, for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: Additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(12):1429-1434.
18. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 09/16 2015;9:1715-1718.
19. Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, et al. Conversion to Aflibercept After Prior Anti-VEGF Therapy for Persistent Diabetic Macular Edema. *American journal of ophthalmology*. Apr 2016;164:118-127 e112.
20. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH). AFLIBERCEPT. (Eylea — Bayer Inc.) Indication: Diabetic Macular Edema. 2015: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0396_Eylea-DME_May-11-15.pdf. Accessed 15 Junio 2017.

21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Aflibercept for treating diabetic macular oedema. London2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346>. Accessed 15 Junio 2017.
22. Aflibercept - Eylea. 2017: <http://www.alfabeta.net/precio/eylia.html>. Accessed 19 Junio 2017.
23. Bevacizumab - Eylea / Roche. 2017.
24. Ranibizumab - Novartis. 2017: http://www.preciosderemedios.com.ar/resultado_busq.php?pattern=RANIBIZUMAB&item=drugs. Accessed 20 Junio 2017.
25. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, et al. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: Analysis from the diabetic retinopathy clinical research network comparative effectiveness trial. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(8):888-896.
26. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Programa Médico Obligatorio (PMO). Buenos Aires2002: http://www.sssalud.gov.ar/pmo/res_201.php. Accessed 16 Junio 2017.
27. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Buenos Aires2012: <http://www.sssalud.gov.ar/normativas/consulta/001838.pdf>. Accessed 16 Junio 2017.
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). 2017: <http://conitec.gov.br/direito-e-saude>. Accessed 16 Junio 2017.
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2017: <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=aflibercept&f=1>. Accessed 16 Junio 2017.
30. Ministerio de Salud de la República de Chile. Garantías Explícitas en Salud. Santiago de Chile2017: http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Accessed 16 Junio 2017.
31. Medicamentos CByCd. 2017: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed 16 Junio 2017.
32. Recursos FNd. 2017: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed 16 Junio 2017.
33. Plan Obligatorio de Salud (POS). Bogotá2017. Accessed 16 Junio 2017.
34. Services CfMaM. 2017: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/license/cpt-license.aspx?from=https%3a%24%2f%2fwww.cms.gov%2fmedicare-coverage-database%2findexes%2farticle-list.aspx%3fCntrctr%3d379%26ContrVer%3d1%26CntrctrSelected%3d379*1%26s%3dAll%26DocType%3dActive%7cFuture%26bc%3dAgAAAAAAAAAAAA%3d%3d%26&npage=/medicare-coverage-database/details/article-details.aspx&articleId=53387&ver=10&Cntrctr=379&ContrVer=1&CntrctrSelected=379*1&s=All&DocType=Active%7cFuture&bc=AgAAAAIAAAAAAAAA%3d%3d&. Accessed 16 Junio 2017.
35. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Sidney2017: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10505X-2168D>. Accessed 16 Junio 2017.
36. Bundesausschuss G. Berlin2017: http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-50/Aflibercept_ENG_2013-06-06.pdf. Accessed 16 Junio 2017.
37. Haute Autorité de Santé (HAS). París2017: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2671791/en/eylea-aflibercept-anti-vegf. Accessed 16 Junio 2017.
38. Anthem. Unites States2016: https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050295.htm. Accessed 16 Junio 2017.
39. Aetna. United States2015: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/EYE/ophthalmic_agents.html. Accessed 16 Junio 2017.