



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 684

**Bevacizumab versus otros agentes anti angiogénicos en Degeneración Macular Asociada a la Edad**

| Evidencia                                    | Beneficio neto                                   | Costo-efectividad e impacto presupuestario    |   |
|--|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Alta                | <input type="checkbox"/> Mayor                   | <input checked="" type="checkbox"/> Favorable |  <p>La información disponible es favorable a la incorporación de esta tecnología</p> |
| <input checked="" type="checkbox"/> Moderada | <input checked="" type="checkbox"/> Considerable | <input type="checkbox"/> Incierto             |   |
| <input type="checkbox"/> Baja                | <input type="checkbox"/> Menor                   | <input type="checkbox"/> No favorable         |   |
| <input type="checkbox"/> Muy baja / Nula     | <input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto  |   |   |

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

**CONCLUSIONES**

Evidencia de moderada calidad sugiere que bevacizumab mejora considerablemente la agudeza visual y retrasa la progresión de la degeneración macular asociada a la edad. Asimismo, no muestra diferencias en mortalidad ni eventos trombóticos, aunque tendría mayor probabilidad de presentar al menos un evento adverso serio al compararlo con ranibizumab y aflibercept.

La evidencia de eficacia proviene del uso off-label de bevacizumab para uso oncológico fraccionado. En Argentina, además, se encuentran disponibles un biosimilar de bevacizumab para uso oncológico (que requiere fraccionamiento para su uso off-label oftálmico) y un producto original de bevacizumab para uso oftálmico. Sobre estos dos últimos productos no se encontró evidencia para esta indicación.

Las guías de práctica clínica relevadas coinciden en que la eficacia y seguridad del uso off-label de bevacizumab para uso oncológico en esta indicación es similar al de otros agentes antiangiogénicos.

En Brasil, el uso off-label de bevacizumab para uso oncológico se encuentra aprobado y es financiado para esta indicación. En otros países, aunque no se encuentra aprobado para esta indicación, el uso off-label de bevacizumab para uso oncológico fraccionado es ampliamente utilizado. Un financiador privado de salud estadounidense presta cobertura al uso off-label de bevacizumab para uso oncológico fraccionado para esta indicación.

Si bien no se encontraron evaluaciones económicas en nuestro país sobre esta tecnología para uso oftálmico (en ninguna de sus presentaciones), el costo de bevacizumab es marcadamente inferior al de otros agentes antiangiogénicos.

*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](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Larrea Bonaventura N, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 684, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## BEVACIZUMAB IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

### CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that bevacizumab considerably improves visual acuity and delays progression of age-related macular degeneration. Also, it does not show differences in mortality or thrombotic events, although it may be more likely that at least one serious adverse event occurs when compared with ranibizumab and aflibercept.

Evidence on efficacy comes from off-label use of fractionated oncologic bevacizumab. In Argentina, a biosimilar to bevacizumab for oncologic use (requiring fractionation for ophthalmic off-label use) and an original product of bevacizumab for ophthalmic use are also available. No evidence about these two products was found for this indication.

The clinical practice guidelines surveyed agree that the efficacy and safety of the off-label use of oncologic bevacizumab for age-related macular degeneration is similar to those of other antiangiogenic agents.

In Brazil, the off-label use of oncologic bevacizumab is approved and financed for this indication. In other countries, although not approved for this indication, the use of the off-label fractionated oncologic bevacizumab is widely spread. One United States private health funder covers off-label fractionated oncologic bevacizumab for this indication.

Although in our country no economic assessments were found about this technology for ophthalmic use (in any of its formulations), bevacizumab is markedly less expensive than other antiangiogenic agents.

**To cite this document in English:** Larrea Bonavento N, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Bevacizumab in age-related macular degeneration.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 684, Buenos Aires, Argentina. September 2018. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se caracteriza por una serie de alteraciones a nivel de la mácula, (zona de mejor visión), que evolucionan frecuentemente a una disminución de la agudeza visual, pudiendo ser causa de ceguera.<sup>1</sup> Afecta al 4% de la población mayor de 55 años, y su prevalencia alcanza el 8% en mayores de 75 años. Las formas precoces se caracterizan por la presencia de geodas (manchas amarillentas en el fondo de ojo que son producto del depósito de glicoproteínas entre la retina y la coroides, a nivel de la membrana de Bruch), y áreas de hiper y/o hipopigmentación del epitelio pigmentario, siendo estos cambios benignos y su presencia no implica necesariamente la evolución a estadios más avanzados. Entre las formas avanzadas se describen dos tipos: una forma seca (90%) y otra, húmeda o exudativa (10%). Si bien la forma seca es la más frecuente, el 90% de los casos de pérdida grave de la visión corresponden a la forma húmeda. Si bien ambas formas pueden coexistir en un mismo paciente o evolucionar de una forma a la otra, el pronóstico de ambas es diferente. La forma seca se caracteriza por la presencia de áreas atróficas sobre la retina pudiendo tardar varios años en evolucionar a la ceguera. En cambio, en la forma húmeda, el proceso central es el de neovascularización a nivel de las coroides, siendo estos vasos sanguíneos los responsables de la aparición de exudados con aumento del riesgo de sangrado subretinal, con posterior respuesta cicatrizal, lo que lleva a disminución de la agudeza visual.<sup>12</sup> Se estima que el 70% de los ojos con signos de neovascularización evolucionarán a una pérdida severa de la visión a los dos años del diagnóstico.<sup>1</sup>

La mayoría de los pacientes con forma seca se manejan de manera conservadora y ocasionalmente con rehabilitación visual. En las formas húmedas, los tratamientos tienen como objetivo la destrucción de los vasos sanguíneos neoformados.<sup>2-5</sup> Entre ellos se encuentran la fotocoagulación láser,<sup>5</sup> la terapia fotodinámica,<sup>6</sup> la inyección intravítrea de triamcinolona,<sup>6</sup> todos ellos en pacientes seleccionados y con efectividad limitada, por lo que no se consideran como tratamiento de primera elección y sólo se indican ante la imposibilidad de la aplicación del tratamiento intravítreo antiangiogénico.<sup>2-5</sup>

En la actualidad, el tratamiento de primera línea lo constituyen los fármacos inhibidores de la angiogénesis: pegaptanib (no se comercializa en Argentina), ranibizumab, aflibercept y bevacizumab. Estos compuestos están dirigidos a inhibir la acción del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular humano (FCEV), el cual se encuentra aumentado a nivel de estas lesiones, y se cree que es responsable de estimular el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos. Los cuatro compuestos mencionados se utilizan en inyección intravítrea y tienen la capacidad bioquímica de unirse al FCEV inhibiendo su acción estimulante sobre la neovascularización.<sup>2,4,6,7</sup>

Se postula que el uso de bevacizumab para DMAE podría tener beneficios similares a sus comparadores con un menor costo.

## 2. Tecnología

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo (porción Fc y Fab) dirigido contra el factor de crecimiento derivado del endotelio (FCEV), capaz de unirse a todas sus isoformas, inhibiendo parcialmente la angiogénesis. Fue desarrollado para el tratamiento de diversos tumores como pulmón, colon y riñón,<sup>6</sup> y su uso off label para DMAE se encuentra extendido mundialmente desde el primer reporte de su utilización en 2005. Es importante tener en cuenta que hasta la reciente aparición de un producto para uso intravítrea, el bevacizumab, al no ser elaborado y envasado para esta indicación, requería en todos los casos ser preparado en la dosis correcta y para la indicación específica en farmacias con capacidad para realizar preparados, que requiere de personal entrenado y un ambiente especial de contaminación controlada con filtración de aire ambiental.<sup>4</sup> El principal efecto adverso

relacionado con esta circunstancia está relacionado con un mayor riesgo de contaminación y posterior endoftalmitis. Sin embargo, cuando se maneja correctamente en condiciones estériles, esta es una complicación rara, con una incidencia de 1 en 1700 pacientes (0.06%).<sup>8-10</sup> La opinión de expertos al respecto indica que esto no resulta en un inconveniente mayor.<sup>11</sup>

En Argentina existe además un producto original de bevacizumab en solución para inyección intravítrea que no requiere fraccionamiento.<sup>12</sup> Se utiliza en forma intravítrea con el mismo esquema.

La dosis recomendada es de 1.25mg administrado en forma de inyección intravítrea, con un intervalo inter-dosis mínimo de cuatro semanas. Como esquema habitual se inicia con una inyección mensual durante tres meses, continuando luego, en base a la actividad de la enfermedad, con mensuales o según necesidad de acuerdo con el criterio médico.

En relación al marco regulatorio, bevacizumab, no cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) para esta indicación.<sup>13,14</sup> En Argentina se encuentra aprobado para su uso en esta indicación el producto de bevacizumab original para inyección intravítrea.<sup>12</sup>

### 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 bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad.

### 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 *Triptatabase*, 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**

|   |   |
|---|---|
| <b>Población</b>  | Pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad   |
| <b>Intervención</b>                                     | Bevacizumab fraccionado para uso intraocular (off label)<br>Becavizumab para inyección intravítrea.   |
| <b>Comparador</b>                                       | Ranibizumab<br>Aflibercept  |
| <b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b> | Eficacia: agudeza visual, espesor central de la retina.<br>Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.  |
| <b>Diseño</b>   | 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 una RS, tres GPC, seis informes de ETS, y ocho informes de políticas de cobertura de bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad.

La evidencia de eficacia y seguridad incluidos provienen de estudios en los que se utiliza bevacizumab para uso oncológico fraccionado en forma off-label.

Con la búsqueda realizada no se encontró evidencia acerca del producto original de bevacizumab oftálmico.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Nguyen y cols. publicaron en 2018 una RS con meta-análisis, con fecha de búsqueda hasta junio de 2016, para evaluar eficacia y seguridad de las drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.<sup>15</sup> Se incluyeron 15 ECAs (n=8320), de los cuales dos compararon pegaptanib y tres ranibizumab versus control, ocho estudios compararon la eficacia de bevacizumab frente a ranibizumab, mientras que dos estudios compararon el efecto del aflibercept con el de ranibizumab. No se encontraron diferencias en agudeza visual a uno y dos años entre bevacizumab y ranibizumab. Mientras que ranibizumab fue más efectivo que bevacizumab en reducir el espesor macular central a un año (diferencia de medias ponderada: 4,49; IC 95%: 1,13 a 7,84; P = 0,009). En cuanto a seguridad, no hubo diferencias significativas a uno y dos años de seguimiento en mortalidad ni eventos tromboticos entre ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. Bevacizumab demostró mayor riesgo de presentar al menos un evento adverso sistémico serio que ranibizumab a uno y dos años de seguimiento.

## 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia publicó en 2016 un análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de DMAE tipo neovascular en Colombia.<sup>16</sup> Desde la perspectiva del sistema de salud colombiano tanto ranibizumab como aflibercept no son estrategias costo-efectivas frente a bevacizumab tanto con protocolo de aplicación mensual o según requerimiento.

La agencia de Tecnología y Drogas de Canadá (CADTH, su sigla del inglés: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) realizó en 2017 una ETS sobre seguridad de los tratamientos antiangiogénicos en indicaciones retinianas y un análisis de costo efectividad en 2014 acerca del tratamiento a largo plazo de DMAE con ranibizumab.<sup>17</sup> Reportan que bevacizumab es comparable en eficacia y seguridad a ranibizumab y aflibercept. Asimismo, refieren que, si bien el riesgo de eventos tromboembólicos y endoftalmitis están presentes, este riesgo no sería más pronunciado en un agente anti-VEGF que en otro, aunque enfatizan la importancia de procedimientos estériles adecuados al momento de preparar bevacizumab para inyección intravítrea. En cuanto a costo-efectividad el tratamiento mensual con bevacizumab resultó ser más costo-efectivo que el tratamiento mensual con ranibizumab, no así en el tratamiento según necesidad. Mencionan que bevacizumab no presenta aprobación para esta indicación.<sup>18</sup>

Una ETS sobre el uso de bevacizumab en DMAE de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) publicada en 2016 concluye que bevacizumab es similar y no inferior a ranibizumab en eficacia y seguridad con un costo aproximado 40 veces menor. Asimismo, refiere que su uso off-label se realiza ininterrumpidamente en muchos países del mundo desde el año 2006.<sup>19</sup>

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía publicó en 2011 una ETS para evaluar eficacia y seguridad de ranibizumab y bevacizumab en DMAE.<sup>20</sup> Reportan que ambos fármacos son similares en mejoría de la agudeza visual, reducción de la pérdida visual a 1 año de seguimiento y en su perfil de seguridad.

## 5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público en pesos argentinos (ARS) de bevacizumab solución intravenosa para uso oncológico es de ARS 38.475 para el frasco ampolla de 100 mg/4ml y ARS 123.880 para el frasco ampolla por 400 mg/16ml.<sup>21</sup> Para el precio final habría que considerar el costo del fraccionamiento y la posibilidad de obtener múltiples dosis por cada frasco ampolla.

El precio de venta al público de un frasco ampolla de bevacizumab oftálmico de 5mg/0.2ml de solución para inyección intravítrea, que corresponde a una dosis mensual, es de ARS 24.750.<sup>21</sup>

El precio de venta al público de una dosis mensual de los comparadores ranibizumab y aflibercept es ARS 68.771 y ARS 65.104, respectivamente.<sup>21</sup>

## 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 1

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 2018 una guía sobre DMAE en la que

concluye que bevacizumab, ranibizumab y aflibercept son equivalentes en efectividad y seguridad. Refiere que bevacizumab no posee licencia en Reino Unido para esta indicación.<sup>22</sup> El Colegio Real de Oftalmología del Reino Unido (del inglés, *The Royal College of Ophthalmologists*) archivó su GPC del año 2013 y realizó una declaración conjunta con la guía anteriormente mencionada.<sup>23</sup>

Las GPC de la Academia Americana de Oftalmología (AOA, del inglés *American Academy of Ophthalmologists*) del 2015 y la de la Sociedad Europea de Especialistas en Retina (del inglés *European Society of Retina Specialists - EURETINA*) del 2014 recomiendan el uso de las tres drogas (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) para esta indicación. La última destaca que la comparación ranibizumab-bevacizumab demostró resultados similares cuando bevacizumab es utilizado mensualmente.<sup>24,25,26</sup>

En Brasil, el uso de bevacizumab para uso oncológico fraccionado para degeneración macular asociada a la edad se encuentra aprobado por y se financia, luego de su evaluación por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud de Brasil (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus*).<sup>17,27</sup> También su uso se encuentra contemplado por el financiador privado estadounidense Aetna.<sup>28</sup>

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.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

|  | Financiador o Institución  | País          | Año  | DMAE húmeda o neovascular |
|--|--|---------------|------|---------------------------|
| Políticas de Cobertura   | <b>ARGENTINA</b>   |               |      |                           |
|  | Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>29,30</sup>      | Argentina     | 2018 | NM*                       |
|  | <b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>                                       |               |      |                           |
|  | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS <sup>27</sup>      | Brasil        | 2017 | Si                        |
|  | Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>31</sup>                        | Brasil        | 2018 | NM                        |
|  | Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>32</sup>                            | Chile         | 2018 | NM*                       |
|  | POS (#) <sup>33</sup>  | Colombia      | 2018 | NM*                       |
|  | Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>34</sup>             | México        | 2018 | NM*                       |
|  | Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>35</sup>                               | Uruguay       | 2018 | NM*                       |
|  | <b>OTROS PAÍSES</b>  |               |      |                           |
|  | Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)                                      | Alemania      | 2018 | NM                        |
|  | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>36</sup>        | Australia     | 2018 | NM*                       |
|  | Provincial Funding Summary   | Canadá        | 2017 | NM                        |
|  | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>17</sup> | Canadá        | 2017 | No                        |
|  | Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>37</sup>                                | Francia       | 2018 | NM                        |
|  | Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>38</sup>             | EE.UU.        | 2018 | NM                        |
| Aetna <sup>28</sup>  | EE.UU.   | 2017          | Si   |                           |
| Anthem <sup>39</sup>   | EE.UU.   | 2018          | NM   |                           |
| Cigna <sup>40</sup>  | EE.UU.   | 2018          | NM   |                           |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>41</sup> | Reino Unido  | 2018          | No   |                           |
| Guías de práctica  | Academia Americana de Oftalmología <sup>26</sup>                           | EE.UU.        | 2015 | Si                        |
|  | Sociedad Europea de Especialistas en Retina <sup>24</sup>                  | Internacional | 2014 | Si                        |
|  | National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>22</sup>     | Reino Unido   | 2018 | Si                        |

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**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 sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Oftalmología y al Consejo Argentino de Oftalmología, participando el Consejo Argentino de Oftalmología

## Informe de Respuesta Rápida

### **Bevacizumab para Degeneración Macular Asociada a la Edad**

Actualización del documento N° 398

Fecha de realización: Septiembre del 2018

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](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

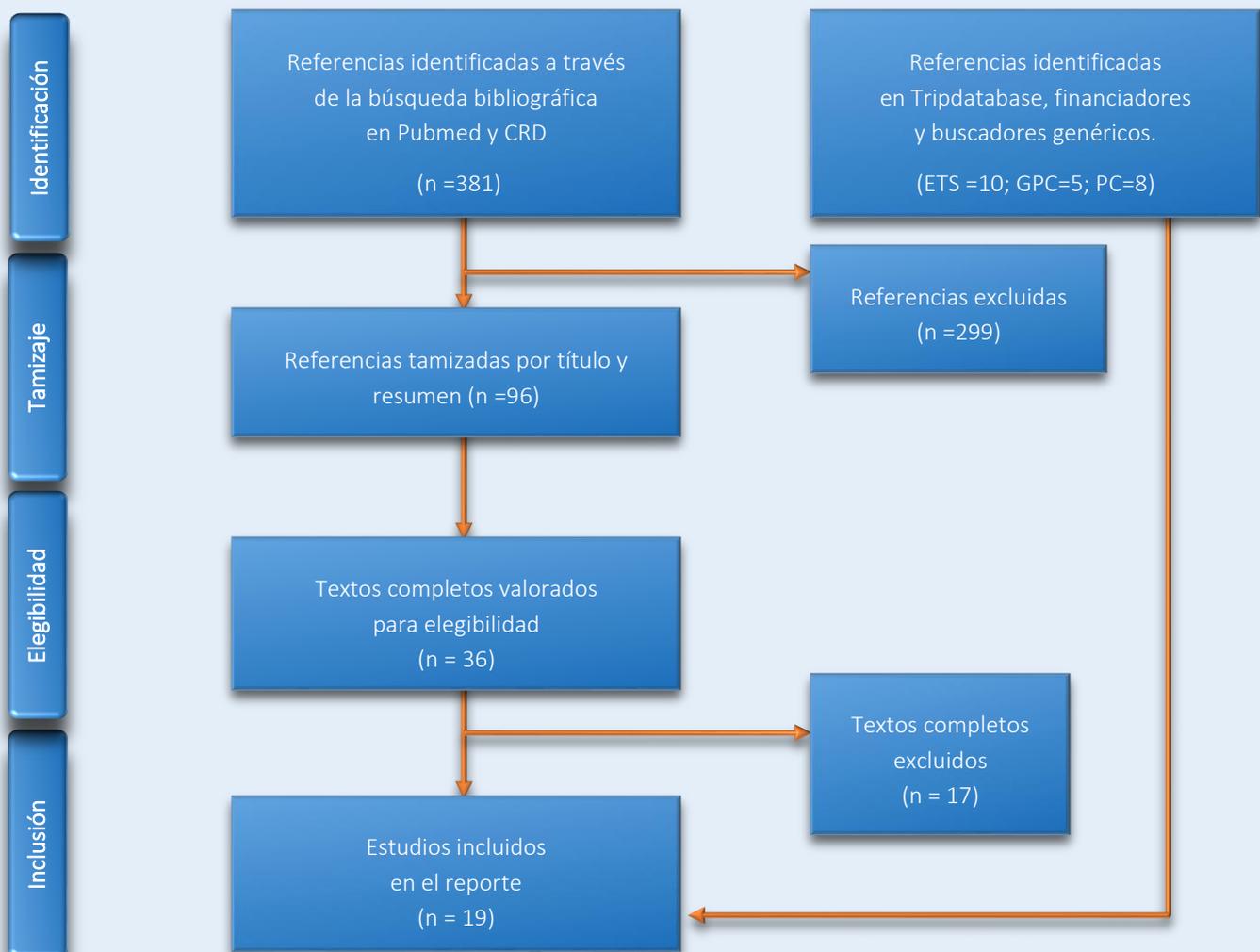
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de Julio de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

**(Macular Degeneration[Mesh] OR Macular Degenerat\*[tiab] OR Maculopath\*[tiab] OR Macular Dystroph\*[tiab] OR Retinal Artery Occlusion[Mesh] OR Retinal Arter\*[tiab] OR Artery Occlusion\*[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Avastin[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys\*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev\_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline\*[ti] OR Guide Line\*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation\*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random\*[ti] OR Controlled Trial\*[tiab] OR Control Trial\*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))**

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



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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 el sistema de 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 en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y 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 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

| A) Calidad de la evidencia |  |
|----------------------------|--|
| 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.                                     |

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

| B) Beneficio neto                     |  |
|---------------------------------------|--|
| Mayor                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>   |
| Considerable                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>  |
| Menor                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul> |
| Marginal - Nulo - Incierto - Negativo | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>  |

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el 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/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

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

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

|              |  |
|--------------|--|
| Favorable    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>  |
| Incierto     | No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).   |
| No favorable | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul> |

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver:

[www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

**ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Bevacizumab en Degeneración Macular asociada a la Edad**

*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**

Pacientes adultos mayores de 18 años con degeneración macular asociada a la edad, forma húmeda o neovascular con:

- evidencia de progresión reciente de la enfermedad (crecimiento de vasos sanguíneos, en angiografía con fluoresceína o cambios recientes en la agudeza visual)
- Sin daño estructural permanente en la fovea central
- Pacientes con agudeza visual corregida entre 6/12 y 6/96.

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

Bevacizumab en inyección intravítrea 1.25mg/0.15 ml cada 4 semanas las primeras 12 semanas.

Seguimiento según evolución de la enfermedad y/o criterio del especialista.

La aplicación debe ser realizada por médicos especialistas en oftalmología entrenados en la práctica.

Controles mensuales con evaluación de agudeza visual, y actividad de la enfermedad (fondo de ojo, imágenes).

En caso de utilizar bevacizumab oncológico, el fraccionamiento debe realizarse en farmacias con capacidad para realizar preparados, que requiere de personal entrenado y un ambiente especial de contaminación controlada con filtración de aire ambiental.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Diagnóstico de degeneración macular asociada a la forma húmeda, sin daño estructural permanente en la fovea certificado por médico especialista en oftalmología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chopdar A. Age related macular degeneration. *BMJ*. 2003;326(7387):485-488. doi:10.1136/bmj.326.7387.485
2. Gomez-Ulla F, Abalde MJ, Basauri E, et al. [SERV clinical practice guidelines: management of retinal vein occlusion. Sociedad Espanola de Retina y Vitreo]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. Sep 2010;85(9):294-309.
3. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. Sep 2006;19(3):361-372.
4. Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin*. Jul 2011;27(7):1465-1475.
5. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. London: NICE; 2008: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA155guidance.pdf>.
6. Cime. Centro de información de medicamentos. Facultad de ciencias químicas. Universidad nacional de Córdoba. Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. 2010. <http://cime.fcq.unc.edu.ar/boletin%20ranibizumab%20y%20bevacizumab>.
7. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. Jul 2012;119(7):1388-1398.
8. World Health Organization (WHO). 21st Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines Peer Review Report Bevacizumab. 2017. [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/21/reviews/Bevacizumab\\_Review2.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/reviews/Bevacizumab_Review2.pdf). Accessed Julio de 2018.
9. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Post-Injection Endophthalmitis in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(4):817-821.
10. WHO Technical Report Series. The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157eng.pdf;jsessionid=D3F8EEDB25FC35E3EE1D247A712864B2?sequence=1>. Access.
11. Zambrano A, Donato O, Bastián A, Dodds E, Iribarren G, Larrea P. Consenso de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular con Terapia Antiangiogénica. 2008. <https://oftalmologos.org.ar/oce/items/show/194>.
12. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). LUMIERE. *Disposición 3156-18*. 2018. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2018/Dispo\\_3156-18.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2018/Dispo_3156-18.pdf). Accessed June 18, 2019.
13. Food and Drug Administration (FDA). 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125085s267lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125085s267lbl.pdf). Accessed Julio de 2018.
14. European Medicine Agency (EMA) 2018. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=bevacizumab+intravitreal&btnG=Search&mid=>. Accessed Julio de 2018.
15. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:130. doi:10.1186/s12886-018-0785-3
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular en Colombia. 2016. [http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin Reportes/Reporte EE-146 Ranibizumab para DMRE.pdf#search=bevacizumab](http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Reporte%20EE-146%20Ranibizumab%20para%20DMRE.pdf#search=bevacizumab). Accessed July 20, 2018.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety. 2017. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0857%20Bevacizumab%20Safety.pdf>.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Long-Term Use of Bevacizumab for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Safety (Rapid Response Report). 2014. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2014/RB0717%20Lon.pdf>.
19. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.). Evaluación Rápida de Tecnología Sanitaria. Bevacizumab para Degeneración Macular Húmeda del Adulto. Eficacia, Efectividad, Seguridad, Costo Efectividad. 2016. [http://www.anmat.gov.ar/ets/Bevacizumab\\_resumen\\_ejecutivo.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/Bevacizumab_resumen_ejecutivo.pdf). Accessed July 20, 2018.
20. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Eficacia y Seguridad de los Fármacos Antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la Degeneración Macular asociada a la Edad. 2011. [http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA\\_2.pdf](http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2.pdf).
21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum

- Nacional de Medicamentos (VNM). .  
<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed Junio de 2019.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Age-related macular degeneration NICE guideline [NG82]. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>. Accessed Julio de 2018.
  23. The Royal College of Ophthalmologists. New NICE Age Related Macular Degeneration guidance supports potential cost savings for the NHS. 2018. <https://www.rcophth.ac.uk/2018/01/new-nice-age-related-macular-degeneration-guidance-supports-potential-cost-saving>.
  24. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). The British Journal of Ophthalmology. 06/20/received 06/23/accepted 2.
  25. The Royal College of Ophthalmologists Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. 2013: <http://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCOphth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf>. Accessed Julio de 2018.
  26. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration PPP - Updated 2015. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>. Published 2015.
  27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Protocolo do Uso do medicamento Bevacizumabe na Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular) [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_ProtocoloUso](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_ProtocoloUso).
  28. Aetna. Age-Related Macular Degeneration Policy number 0765. 2018. United States. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700\\_799/0765.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0765.html). Accessed Julio de 2018.
  29. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegros (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina 2016.:  
<https://www.sssalud.gov.ar/index.php?cat=institucion&page=novedadesdetalle&id=5066>. Accessed Julio 2018.
  30. Resolución 201/2002. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) Superintendencia de Servicios de Salud: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed Julio de 2018.
  31. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. Brasil. 2018: <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=sbrt&f=1>. Accessed Julio 2018.
  32. Superintendencia de Salud. Garantías Explícitas en Salud. (AUGE o GES). Chile.: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>. Accessed Julio 2018.
  33. Ministerio de Salud de Colombia. Plan Obligatorio de Salud (POS). <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx>. Accessed Julio 2018.
  34. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México: Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos; 2018:  
[http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/CB2014/index/EDICION\\_2015\\_MEDICAMENTOS.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2015_MEDICAMENTOS.pdf). Accessed Julio de 2018.
  35. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. Uruguay.: <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>. Accessed Julio 2018. .
  36. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Department of Health Australian Government: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10206E> Accessed Julio de 2018.
  37. Haute Autorité de Santé. Francia. 2018: <https://www.has-sante.fr> Accessed Julio 2018.
  38. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Estados Unidos. . <https://www.cms.gov/>. Accessed Julio 2018.
  39. Anthem. Unites States. 2018: <https://www.anthem.com/search/?q=bevacizumab>. Accessed Julio de 2018.
  40. Cigna. Estados Unidos. 2018. <https://www.cigna.com/search?query=bevacizumab>. Accessed Julio de 2018.
  41. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2018: <https://www.nice.org.uk/> Accessed Julio de 2018.