

AFLIBERCEPT
EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD
Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Fecha 03/10/2013

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: AFLIBERCEPT (VEGF Trap-Eye)

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular en pacientes adultos.

Autores / Revisores: M^a Teresa Moreno Carvajal¹, Emilio J. Alegre del Rey²

Revisor: Miguel Ángel Calleja Hernández³

Tipo de informe: Original

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

¹ Hospital General Jerez de la Frontera.

² Hospital Universitario Puerto Real.

³ Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Aflibercept.

Nombre comercial: Eylea.

Laboratorio: Bayer Pharma AG.

Grupo terapéutico: Agentes oftalmológicos. Agentes antineovascularización.

Código ATC: S01LA05

Vía de administración: Vía intravítrea.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Vía de registro: procedimiento de registro centralizado. Autorizado por la EMA el 22/11/2012.

Presentaciones y precio		
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Coste por unidad PVL con IVA
Aflibercept 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada (3,6mg/90 µl)	1	990,08€* + IVA 1.029,68 €
Aflibercept 40 mg/ml solución inyectable en vial	1	

* Precio de adquisición como medicamento extranjero a través de la AEMPS.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

Para describir el problema de salud se han consultado diferentes guías de práctica clínica en las webs del NICE, National Guideline Clearinghouse, así como, las guías de práctica clínica de la SERV (Sociedad Española de Retina y Vítreo) en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. También consultamos el texto de Medicina Interna de Harrison¹ para complementar la información.

3.2. a Descripción estructurada del problema de salud

Definición	Degeneración macular asociada a la edad (DMAE): la DMAE es una enfermedad degenerativa y progresiva, causante principal de pérdida de visión (agudeza visual) grave en la población occidental de más de 65 años de edad. Se define por la presencia de neovascularización coroidea (NVC) y/o atrofia geográfica en un ojo con drusas en el fondo, localizadas por encima de la membrana de Brunch.
Principales manifestaciones clínicas	<p>Sintomatología: causa principal de la pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en el anciano. Puede causar ceguera irreversible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - DMAE atrófica: pérdida progresiva de la agudeza visual, dificultad para la lectura, metamorfopsia. - DMAE exudativa: pérdida brusca y progresiva de la agudeza visual, escotoma central, dificultad para lectura, metamorfopsia, fotopsias. <p>Clínica DMAE atrófica: hallazgos en el fondo de ojo de drusas. Clínica DMAE exudativa: desprendimiento de la retina exudativo, hemorragias intra y subretiniana, exudados lipídicos. Los pacientes con DMAE pueden presentar grados muy variados según el tipo, la localización, el tamaño y la duración de la neovascularización en el ojo u ojos.</p>
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Principal causa de pérdida de visión grave en la población de más de 65 años. Se asocia a la edad avanzada y a diversos factores de riesgo: edad, tabaco, hipertensión, estilo de vida y predisposición genética. Es una de las principales causas de ceguera irreversible en países desarrollados.</p> <p>La incidencia está aumentando con el envejecimiento de la población. Se estima una prevalencia de 1,2-30% en la población de más de 50 años de edad, la variación de estas cifras se debe a una diferencia de edad, sistemas de clasificación utilizados y localización geográfica. Datos obtenidos del estudio EUREYE sugieren una prevalencia del orden del 3,3% para mayores de 65 años. Siendo en España de un 10% aproximadamente para pacientes con DMAE neovascular².</p>

Estadíos / Clasificación	<p>DMAE no neovascular (seca, no exudativa o atrófica): se caracteriza por la acumulación de depósitos extracelulares, denominados drusas (depósitos blanco-amarillentos), debajo del epitelio del pigmento retiniano haciendo que el paciente pierda lentamente visión en la zona central de su campo visual al interferir en la función de los receptores. Puede progresar a DMAE neovascular.</p> <p>DMAE neovascular (húmeda o exudativa): se caracteriza por la proliferación de nuevos vasos sanguíneos o neovascularización coroidea (NVC) de paredes muy delgadas, que acaban filtrando fluidos y sangre a la mácula produciendo fibrosis y cicatrización, provocando una pérdida de visión central, conservando la visión periférica. Una proteína conocida como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que induce la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), la permeabilidad vascular y la inflamación, se ha implicado en el desarrollo y progresión de la NVC. Clasificación de DMAE neovascular en función de la localización de las membranas neovasculares coroideas: subfoveales (oculta o clásica), yuxtafoveales, extrafoveales y yuxtapapilares.</p>
Evolución / Pronóstico	<p>DMAE no neovascular: afecta al 80-90% de los pacientes, se caracteriza por una evolución lenta y progresiva. No existe exudación. Pronóstico relativamente mejor que DMAE neovascular.</p> <p>DMAE neovascular: es menos frecuente (10%), pero responsable del 80-90% de la pérdida de visión grave debida DMAE. El pronóstico de la mayoría de los pacientes es malo, con pérdida rápida e intensa de la visión central.</p>
Carga de la enfermedad	<p>Impacto de DMAE en la calidad de vida: cuando afecta ambos ojos se altera en gran medida la capacidad del paciente para realizar tareas visuales normales como leer, conducir, etc. Esto repercute en la calidad de vida del paciente, ya que la pérdida de la visión conduce a una pérdida de independencia (la dificultad visual puede disminuir la movilidad y aumentar el riesgo de lesiones causadas por caídas). DMAE leve puede causar hasta una disminución del 17% de la calidad de vida llegando hasta un 40-60% en las formas de DMAE moderadas y graves.</p> <p>Carga económica de DMAE: a pesar de la prevalencia creciente de esta enfermedad se desconoce la carga económica asociada a DMAE en todo el mundo.</p>

3.2. b Tratamiento actual de la enfermedad

Los tratamientos para esta enfermedad inicialmente han sido la radioterapia, la fotocoagulación con láser o la cirugía. Los resultados obtenidos con estas técnicas no han puesto de manifiesto efectos beneficiosos consistentes para los pacientes. Métodos farmacológicos más recientes, como la terapia fotodinámica con verteporfina o pegaptanib sódico, han proporcionado resultados más consistentes en el tratamiento de DMAE neovascular, aunque con ellos únicamente se ha logrado una estabilización de la visión. Ranibizumab es el primer fármaco que ha conseguido una mejora de la visión con respecto al valor basal, evitando la progresión natural de la DMAE neovascular hacia la ceguera y la rápida y sostenida disminución del grosor de la retina dando lugar a una mejoría de la visión. Bevacizumab también ha demostrado eficacia pero su indicación en DMAE aún no ha sido aprobada en ficha técnica.

A continuación, se resume la evolución histórica del tratamiento de DMAE tipo neovascular:

- Suplementos vitamínicos y minerales antioxidantes: el uso de antioxidantes no restaura la visión perdida por la enfermedad, sin embargo puede demorar el desarrollo de la enfermedad. Se recomiendan en la etapa intermedia de la degeneración macular asociada a la edad y en degeneración macular avanzada. Retrasan la degeneración macular seca.

- Radioterapia: no se ha demostrado un efecto beneficioso claro de la radioterapia para la DMAE neovascular.

- Tratamiento quirúrgico: vitrectomía. Se introdujo como una alternativa al tratamiento con láser, con la posibilidad de evacuar más efectivamente la sangre y reducir el daño de los fotorreceptores. Se asocia a un riesgo elevado de desprendimiento de la retina.

- Terapia fotodinámica con verteporfina: verteporfina destruye selectivamente la NVC mediante la oclusión vascular sin lesionar de manera importante el tejido retiniano. Ha demostrado eficacia y seguridad en diversos estudios, sin embargo, en promedio, no mejora la visión en la mayoría de los pacientes. Sólo indicado en lesiones cásicas y ocultas, preferiblemente de pequeño tamaño³.

Anticuerpos monoclonales inhibidores de VEGF:

- Terapia anti-VEGF-A165 con pegaptanib sódico, inhibe específicamente la acción del VEGF-A165 pero no otras isoformas. Aprobado por la FDA en 2004 y por la EMA en 2006, es el primer Anti VEGF empleado para tratar DMAE neovascular, en todos los subtipos con independencia de la localización, composición y tamaño. En la actualidad, la llegada de nuevos agentes que bloquean todas las isoformas del VEGF-A han relegado su uso. Se utiliza en casos muy puntuales en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios (existen datos limitados sobre seguridad de ranibizumab en estos casos).

- Tratamiento con ranibizumab: anticuerpo monoclonal recombinante que neutraliza todas las formas activas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A). Aprobado por la FDA en 2006 y por la EMA en 2007. Primer tratamiento que mantiene y mejora la agudeza visual de los pacientes. Eficacia demostrada por numerosos ensayos clínicos (MARINA, ANCHOR y PIER)⁴.

- Tratamiento intravítreo con bevacizumab: ha sido aprobado para el tratamiento adyuvante y sistémico de algunos carcinomas. En el año 2005 se describe su uso "off label" en el tratamiento de DMAE neovascular mediante inyección intravítrea. Bevacizumab es ampliamente utilizado por razones económicas además de por su demostrada eficacia en múltiples series de pacientes.

En **Andalucía**, en la resolución SC 0246/11 de 2 de septiembre de 2011 se autorizó, con carácter excepcional, la utilización de bevacizumab en pacientes con degeneración macular asociada a la edad en las condiciones establecidas.

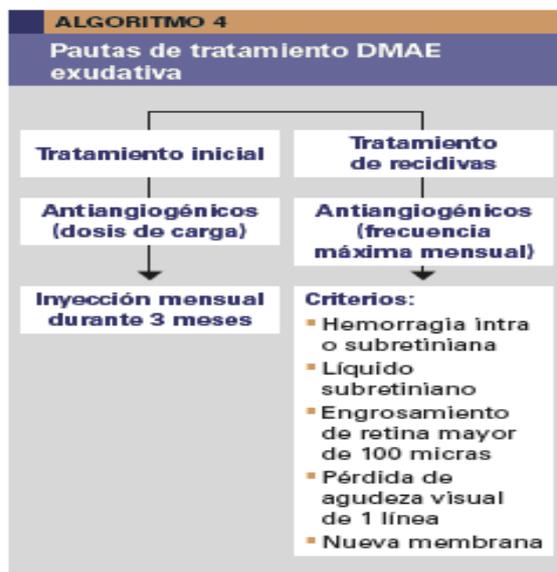
La inyección intravítrea de factores anti-VEGF es hoy en día la terapia estándar para el tratamiento de DMAE.

La finalidad del tratamiento sería conseguir una mejora en la agudeza visual, considerando criterios de alta al terminar el tratamiento médico o quirúrgico. Evaluación de los resultados:

- Cuantitativo: mejoría en la agudeza visual corregida (la prueba de AV no está estandarizada en la mayoría de los contextos clínicos y las diferencias entre los optotipos y entre los procedimientos de lectura dificultan la comparación de datos).

- Cualitativo: mejoría subjetiva de la visión para realizar actividades cotidianas.

Algoritmos de decisión utilizados en la práctica clínica ³:



3.3 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Aflibercept (Eylea®)	Ranibizumab (Lucentis®)	Bevacizumab (Avastin®)
Presentación	Aflibercept 40mg/ml Jeringa precargada:90 µl (3,6mg)	Lucentis 10 mg/ml 1 vial 0,23 ml (2,3mg) solución inyectable	Avastin 25mg/ml Viales reconstituidos 100mg(1,4mg/ml) 400mg(16,5mg/ml)
Posología	2mg/mes (3 dosis) 2mg/cada 2 meses (Valoración al año)	*0,5 mg (0,05ml)/mes los tres primeros meses; después controlar la agudeza visual mensualmente	1,25 mg (0,05ml) mensual
Vía	Intravítrea	Intravítrea	Intravítrea
Mecanismo de acción	Proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano	Anticuerpo anti VEGF humanizado Fragmento (inhibe todas las isoformas)	Anticuerpo anti VEGF humanizado Forma completa (inhibe todas las isoformas)
Características diferenciales	Tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) Mayor afinidad. Mayor permanencia en el ojo.	Tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) Menor permanencia dentro del ojo, mayor penetración en capas profundas de la retina.	No tiene indicación aprobada.
Coste/dosis (PVL+IVA)	990,08 €** + IVA 1029,68 €	891,49 € (297,16 € fraccionando el vial)	355,37 € (4,44 € fraccionando el vial)

*La dosis recomendada de ranibizumab es de 0,5mg administrada mensualmente en forma de inyección intravítrea única. El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta alcanzar la agudeza visual máxima, es decir, hasta que la agudeza visual sea estable durante tres controles mensuales consecutivos. El tratamiento no debe ser inferior a un mes⁴.

**Precio de adquisición como medicamento extranjero a través de AEMPS.

3.4. Características de otras opciones terapéuticas no medicamentosas

- **Radioterapia:** no se ha demostrado un efecto beneficioso claro de la radioterapia para la DMAE neovascular.

- **Tratamiento quirúrgico:** entre el 80% y 90% de la pérdida visual severa por DMAE se debe a membrana neovascular (NVC). La fotocoagulación con láser fue el primer tratamiento que demostró efectividad sobre la NVC. Actualmente la fotocoagulación se reserva para NMV extrafoveales pequeñas, bien demarcadas.

- **Tratamiento con vitrectomía:** la cirugía de las membranas coroideas neovasculares asociadas a la degeneración macular o la traslocación macular han sido empleadas en casos muy selectos.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción

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 PIGF 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.

El factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) 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 quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PIGF 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 PIGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular⁵.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: aflibercept está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) en pacientes adultos. No está actualmente comercializado en España.

EMA: aflibercept está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) en pacientes adultos.

Autorizado 22/11/2012.

FDA: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa). Edema macular por oclusión por venosa de la retina.

Aprobado en noviembre de 2011.

4.3 Posología, forma de preparación y administración

Posología

La dosis recomendada es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos.

La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.

Administración

Se administra exclusivamente por inyección intravítrea. Debe ser administrado únicamente por un médico cualificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

La jeringa precargada es para un solo uso.

4.4 Utilización en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No se necesitan consideraciones especiales.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes. No existe una recomendación de uso específica en la DMAE exudativa en la población pediátrica.

Insuficiencia hepática y/o renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

4.5 Farmacocinética

Absorción y distribución: tras su administración intravítrea, aflibercept se absorbe lentamente desde el ojo a la circulación sistémica, en la que generalmente se observa formando un complejo estable e inactivo con el VEGF; sin embargo, solamente el "aflibercept libre" es capaz de unirse al VEGF endógeno.

En un sub-estudio farmacocinético realizado en 6 pacientes con toma de muestras frecuentes, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre (C_{max} sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 microgramos/ml (intervalo de 0 a 0,054) en el plazo de 1 a 3 días tras la inyección intravítrea de 2 mg, y fueron indetectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra por vía intravítrea cada 4 semanas.

Eliminación: Aflibercept libre se une al VEGF formando un complejo estable e inerte. Como ocurre con otras proteínas de gran tamaño, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el fijado se eliminen mediante catabolismo proteolítico.

5.- EVALUACION DE LA EFICACIA

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Ensayos clínicos disponibles:

Aflibercept frente a placebo

No existen ensayos clínicos publicados en los que se compare aflibercept frente a placebo para DMAE.

Aflibercept frente a otras alternativas terapéuticas

Se dispone del informe EPAR de la EMA (05/12/12) y del informe CDER de la FDA (18/11/2011). En los mismos se describen dos ensayos pivotaes fase III (VGFT-OD-0605/14393 llamado VIEW-1 y VGFT-OD-0618/311523 llamado VIEW-2) que evalúan la seguridad y eficacia de aflibercept frente al comparador activo, ranibizumab.

Vascular Endothelial Growth Factor VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) (VIEW1).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) (VIEW 2).

Tras realizar una búsqueda en Pubmed a través de "clinical queries" utilizando el término (Therapy/Narrow [filter]) AND (aflibercept macular degeneration) no se han encontrado más ensayos comparativos de aflibercept frente a ranibizumab, únicamente los dos ensayos pivotaes en fase III View-1 y View-2.

Existen varios ensayos activos actualmente que evalúan eficacia y seguridad de aflibercept de los cuales aún no se conocen resultados:

- Ensayo en fase III (VGFT-OD-0910), estudio abierto que evalúa a largo plazo la seguridad Del VIEW-1, tiene previsto reclutar 960 pacientes.
- Extension Study of the Use of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye in Wet Age-Related Macular Degeneration. Estudio fase III, con 323 pacientes reclutados cuyo objetivo es evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo. Se prevé que finalice en julio 2013.
- Eylea Regulatory Post Marketing Surveillance(rpMS). Observacional. Korea, republico f. Inicio 06/2013. 3600 pacientes previstos.
- VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Chinese Subjects With Wet AMD (Age-Related Macular Degeneration). Fase III.China. 300 pacientes. Iniciado 12/2011.
- Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Aflibercept Injection in Subjects With Exudative Macular Degeneration Previously Treated With Ranibizumab or Bevacizumab. Observacional. Estados Unidos. 06/2012. 25 pacientes.
- Study for Recalcitrant Age Related Macular Degeneration (TURF). NCT01543568.Fase IV. Completado. Estudio de aflibercept en pacientes no respondedores a ranibizumab. Estados Unidos. 46 pacientes, iniciado en 02/2012.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1. Variables empleadas en los ensayos clínicos VIEW-1 y VIEW-2.

- Criterios de eficacia primaria y secundaria idénticos en ambos estudios.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual.	Pérdida de <15 letras de MAVC (52 semanas) 4m.	Variable final.
Variable secundaria	Cambio medio en la MAVC.	Cambio medio en la MAVC (medida mediante la puntuación de letras del ETDRS) desde el inicio de los estudios.	Variable final.
Variable secundaria	Porcentaje de sujetos que ganan MAVC	Porcentaje de pacientes que ganaron \geq de 15 letras (criterios NEI VFQ-25).	Variable final.
Variable secundaria	Medidas anatómicas.	Cambio medio en el área CNV respecto a valores basales (mm ²).	Variable intermedia.
Variable secundaria	Calidad de vida, visual y morfológica.	Cambio en el valor inicial según el cuestionario visual NEI VFQ-25 (valor 0-100) a la semana 52.	Variable final.

MAVC: Mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).

NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional).

CNV: neovascularización coroidea.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 2. Resultados de eficacia VIEW-1 y VIEW-2⁶.

-Nº de pacientes: 2412 (1817 con aflibercept).

-Diseño: Son dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, de diseño doble ciego y controlados con ranibizumab como comparador activo en pacientes con DMAE exudativa.

VIEW-1. Vascular Endothelial Growth Factor VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD). Phase III, active controlled study of efficacy, safety, and tolerability. Realizado entre agosto de 2007 y septiembre de 2010 en 154 centros en los Estados Unidos [EE.UU.] y Canadá.

VIEW-2. Phase III, active controlled study of efficacy, safety, and tolerability. Se llevó a cabo en 186 centros en Asia, Europa y América Latina y del Sur, desde abril 2008 hasta 16 septiembre 2010.

Año 1: dosis fijas en función de los hallazgos obtenido en los ensayos fase I y fase II distribuidos al azar entre los 4 regímenes.

Año 2: los pacientes recibieron la inyección intravítrea del fármaco según criterios específicos de redosificación (entre 4 y 12 semanas). Pacientes evaluados cada 4 semanas.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: en cada ensayo se aleatorizaron pacientes en cuatro grupos en proporción 1:1:1:1 con las siguientes pautas de administración:

- 1) Aflibercept administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 3 dosis mensuales (1 dosis cada mes) iniciales (Eylea 2Q8).
- 2) Aflibercept administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Eylea 2Q4).
- 3) Aflibercept administrado a la dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (Eylea 0,5Q4).
- 4) Ranibizumab administrado a dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4) (pautas similares a las utilizadas en los estudios MARINA y ANCHOR).

Criterios de inclusión y exclusión idénticos en los dos estudios

-Criterios de inclusión:

Pacientes ≥ 50 años (entre 49 y 99) de edad con DMAE exudativa con NVC subfoveal, incluyendo lesiones yuxtafoveales. Lesiones primarias o recurrentes.

AV de 25 a 73 letras.

Elegibilidad determinada mediante angiografía con fluoresceína.

-Criterios de exclusión:

Cirugía ocular o periocular previa (3 meses).

Tratamiento anterior para DMAE neovascular, excepto suplementos alimenticios o vitaminas.

Cualquier tratamiento previo con agentes anti-VEGF en el ojo del estudio (se está estudiando, aún no hay resultados).

Cualquier tratamiento previo o concomitante con otro agente en fase de investigación para el tratamiento de la DMAE neovascular en el ojo de estudio.

DMAE de tamaño total de > 12 áreas de disco (30,5 mm²).

Hemorragia subretinal. Cicatrices, fibrosis o atrofia.

Antecedentes de enfermedades de la retina.

Antecedentes de trasplante de córnea o distrofia corneal en el ojo de estudio.

Cataratas, evidencia de retinopatía diabética, edema macular diabético y/o enfermedad vascular retiniana distinta de DMAE.

-Pérdidas:

Pacientes que no recibieron mínimo 9 dosis de medicación y no acudieron a 9 visitas.

Pacientes que perdieron dos dosis consecutivas antes de la novena dosis.

Incumplimiento del protocolo.

El número de pacientes que interrumpió bruscamente el tratamiento fue de 16(5,3%), 30(9,9%), 30(9,9%) y 27(8,8%) en los grupos 2q4, 0,5q4, 2q8 y rq4 en VIEW-1 y 37(11,8%), 45(14,5%), 33(10,5%) y 33(10,9%) en VIEW-2.

-Tipo de análisis:

Análisis por protocolo (análisis conjunto) y por intención a tratar según la variable estudiada: se utilizaron un análisis por protocolo y por intención a tratar para la variable principal y un análisis por intención a tratar para las variables secundarias.

Diseño de no inferioridad utilizando un margen del 10%.

FDA propone un margen de un 5% para cada estudio y la EMA un 7% para el análisis integrado de ambos estudios.

Resultados VIEW 1

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			P (A2q8 vs R0,5q4)	Diferencia (A2q8 vs R0,5q4)
		2q4	0,5q4	2q8 (pauta aprobada)		
Resultado principal N (por protocolo) Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	269 94,4%(254)	285 95,1 %(271)	270 95,9% (259)	265 95,1% (252)	>0,05	-0,7 (-4,5;3,1)

N (análisis completo) Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC), % (n)	304 93,8% (285)	304 95,1% (289)	301 95,0% (286)	301 94,4% (284)	>0,05	-0,4
Resultados secundarios de interés:						
N (análisis completo)	304	304	301	301	>0,05	0,26 (-1,97;2,49)
-Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRSA desde el inicio de los estudios (media ± SD) *LS entre aflibercept y ranibizumab (95% CI)	8,1±15,3	10,9±13,8 3,15 (0,92;5,37) *p<0,005	6,9 ±13,4 -0,80 (-3,03;1,43)	7,9 ±15,0 0,26 (-1,97;2,49)		
-Porcentaje de sujetos que ganan ≥15 letras de visión respecto al inicio de los estudios,% (n) LS (95%CI)	30,9% (94)	37,5% (114) 6,58(-0,98;14,4)	24,9% (75) -6,00 (-13,17;1,16)	30,6% (92) -0,36 (-7,74;7,03)	>0,05	-0,36 (-7,74;7,03)
-Cambios en el área de neovascularización coroidal, mm2 (CNV) (media ± SD) LS (95% CI)	-4,2±5,6	-4,6 5± ,5 -0,33 (-1,04;0,38)	-3,5 ± 5,3 0,71 (-0,01;1,42)	-3,4 ± 6,0 0,86 (0,15;1,58)	<0,05	0,86 (0,15;1,58)
-Cambios NEI VFQ-25 (media ± SD) LS (95%CI)	4,9 ±14,0	6,7±13,5 1,28 (-0,73;3,28)	4,5 ± 11,9 -0,67 (-2,69;1,35)	5,1±14,7 -0,60 (-2,61;1,42)	> 0,05	-0,60 (-2,61;1,42)
-Cambios en el grosor de la retina,µm (media ± SD)	-116,8±109,0	-116,5±98,4	-115,6±104,1	-128±108,5		
LS=least-squares =mínimos cuadrados *p 2q4 vs 0,5q4						
Resultados VIEW-2						
Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5q4	Aflibercept			P (A2q8 vs R0,5q4)	Diferencias (A2q8 vs R0,5q4)
		2q4	0,5q8	2q8 (pauta aprobada)		
Resultado principal						
N (por protocolo) Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC),% (n)	269 94,4% (254)	274 95,6% (262)	268 96,3% (258)	270 95,6%(258)	>0,05	-1,2(-4,81;2,55)
N (análisis por intención a tratar) Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC), % (n)	291 94,8% (276)	309 95,5% (292)	296 95,3%(282)	306 95,4%(292)	>0,05	-0,6

Resultados secundarios de interés:						
<i>N (por protocolo)</i>	291	309	296	306		
-Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETD RSA desde el inicio de los estudios (media ± SD) *LS entre aflibercept y ranibizumab (95% CI)	9,4 ±13,5	7,6 ±12,6 -1,95(-4,10;0,20)	9,7 ±14,1 -0,06(-2,24;2,12)	8,9 ±14,4 -0,90(-3,06;1,26)	>0,05	-0,90(-3,06;1,26)
-Porcentaje de sujetos que ganan ≥15 letras de visión respecto al inicio de los estudios,% (n) LS (95%CI)	34,0% (99)	29,4% (91) -4,57(-12,02;2,88)	34,8% (103) 0,78(-6,91;8,46)	31,4% (96) -2,65(-10,18;4,88)	>0,05	-2,65(-10,18;4,88)
-Cambios en el área de neovascularización coroïdal, mm ² (CNV) (media ± SD) LS (95% CI)	-4,2 ±4,8	-6,0 ±6,1 -1,18(-1,98;-0,38)	-4,2 ±6,1 0,17(-0,63;0,97)	-5,2 ±5,9 -0,73(-1,53;0,07)	>0,05	-0,73(-1,53;0,07)
-Cambios NEI VFQ-25 (media ± SD) LS (95%CI)	6,3 ± 14,8	4,5 ±5,0 -2,79(-4,90;-0,68)	5,1 ±13,7 -0,93(-3,07;1,20)	4,9 ±14,7 -1,95(-4,07;0,17)	>0,05	-1,95(-4,07;0,17)
- Cambios en el grosor de la retina,µm (media ± SD)	-138,5 ±122,2	-156,8±122,8	- 129,8±114,8	-149,2±119,7		

Eylea 2Q8= aflibercept 2mg cada 8 semanas tras 3 dosis iniciales mensuales.
 Ranibizumab 0,5Q4=ranibizumab 0,5mg cada 4 semanas.
 *LS=least-squares =mínimos cuadrados (se utiliza únicamente para calcular la diferencia en las variable secundarias entre el grupo control y el grupo de estudio)
 AMAVC: Mejor agudeza visual corregida
 ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).
P tanto en view-1 como en view-2 demuestra no inferioridad para la variable principal.

Análisis agrupado de ambos estudios:

Aflibercept ha demostrado ser tan eficaz como ranibizumab en el mantenimiento de la visión: las proporciones de pacientes que mantuvieron la visión fueron el 96% (517 de 538), 95,4% (533 de 559), 95,3% (510 de 535) para 0,5mg de aflibercept cada cuatro semanas, 2 mg de aflibercept cada cuatro semanas y 2 mg de aflibercept cada ocho semanas, respectivamente, en comparación con 94,4% (508 de 538) de los pacientes tratados con ranibizumab cada cuatro semanas⁵.

Segundo año de estudio^{7 y 5}:

Durante el segundo año de estudio los pacientes se mantuvieron con el mismo fármaco y dosis, pudiendo variar los intervalos de administración entre 4 y 12 semanas máximo en base a criterios de re-tratamiento pre-especificados. Un pequeño número (2-4%) de pacientes precisó administraciones mensuales de aflibercept.

Los pacientes fueron evaluados cada mes para determinar la necesidad de re-tratamiento.

El autor, en la discusión final del artículo, justifica el uso de ranibizumab 0,5mg mensual basándose en el estudio EXCITE⁸ que describe la ganancia media de 2-4 letras menos en los pacientes tratados con ranibizumab de manera individualizada en comparación con los pacientes tratados con ranibizumab mensual.

El estudio consta de tres brazos de pacientes aleatorizados de ranibizumab 0,3mg trimestral, ranibizumab 0,5mg trimestral y ranibizumab 0,3mg mensual en proporción 1:1:1 El objetivo de este estudio es demostrar la no inferioridad de un régimen de tratamiento trimestral frente a un régimen de tratamiento mensual en pacientes con neovascularización coroïdea subfoveal y concluye que no se logró la no inferioridad del tratamiento trimestral (margen de 5 letras), siendo

el grupo tratado con ranibizumab 0,3mg mensual el que mejores resultados consiguió en cuanto a agudeza visual tras 12 meses de tratamiento (ganancia de 8,3 letras frente a 4,9 y 3,8 en los grupos tratados con 0,3mg trimestrales y 0,5mg trimestrales respectivamente).

Por tanto, en el estudio EXCITE no se ha estudiado la pauta de ranibizumab 0,5mg mensual utilizada en los ensayos VIEW-1 y VIEW-2.

Otros estudios que demuestran la no inferioridad de ranibizumab a demanda frente a ranibizumab administrado mensualmente. Consideramos ranibizumab a demanda cuando se administran 3 dosis durante los tres primeros meses y su posterior administración en función de la pérdida de agudeza visual del paciente, suponiendo un mínimo de 6 dosis anuales hasta un máximo de 12 dosis anuales.

Existen dos estudios, publicados en el NEJM por el grupo de investigación CATT, son dos ensayos clínicos de no inferioridad que ponen de manifiesto la equivalencia en el efecto de ranibizumab y bevacizumab tanto si se administran mensualmente como a demanda; uno expone los resultados al año y otro a los dos años. Es importante señalar que ranibizumab administrado a demanda mostró la misma eficacia que administrado mensualmente, sin embargo en el caso del bevacizumab, los resultados respecto a la administración a demanda o mensual fueron inconcluyentes. Los resultados de ambos ensayos quedan reflejados en la tablas² siguientes.

Tabla 3. The CATT Research Group 2011²

-**Nº de pacientes:** 1208 pacientes.
 -**Diseño:** Ensayo multicéntrico (44 centros), simple ciego, de no inferioridad (pero con la capacidad de demostrar superioridad si se encuentra no inferioridad) en el que los pacientes son aleatorizados mediante un método de permutación por bloques (seleccionado el tamaño del mismo al azar) y estratificados por centro clínico.
 -**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes son aleatorizados en 4 grupos:
 - Ranibizumab 0,50 mg cada 28 días.
 - Bevacizumab 1,25 mg cada 28 días.
 - Ranibizumab 0,50 mg cuando hay signos de neovascularización activa.
 - Bevacizumab 1,25 mg cuando hay signos de neovascularización activa.
 -**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 50 años, con un ojo con neovascularización coroidal activa debida a DMAE no previamente tratada y con agudeza visual entre 20/25 y 20/320 en un test electrónico de agudeza visual.
 -**Pérdidas:** 23 pacientes de un centro de estudio fueron excluidos por serio incumplimiento del protocolo. Así, quedaron 1185 pacientes correspondientes a 43 centros.
 -**Tipo de análisis:** ITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab mensual (n=284)	Bevacizumab mensual (N=265)	Ranibizumab a demanda (N=285)	Bevacizumab a demanda (N=271)	P*
Resultado principal - Cambio medio entre el valor basal y al año del tto en la agudeza visual (nº letras ± SE).	8,5±14,1	8±15,8	6,8±13,1	5,9 ±15,7	0,16
Resultados secundarios de interés - Proporción de pacientes .con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras.	97 (34,2%)	83 (31,3%)	71 (24,9%)	76 (28,0%)	
- Número de inyecciones ± SD.	11,7±1,5	11,9±1,2	6,9±3	7,7±3,5	<0,001
- Disminución total del grosor de la fovea (cambio medio respecto al valor basal ± SD).	-196±176	-164±181	-168±186	-152±178	0,03
- Disminución del grosor de la fovea + del fluido subfoveal (cambio medio respecto al valor basal ± SD).	-100±130	-79±132	-81±134	-79±123	0,18
- Cambio en el tamaño de la lesión respecto al valor basal ± SD (angiografía fluoresceína).	0,0±2.1	0,1±1,9	0,2±2,5	0,5±2,6	0,047
- Ausencia de fluido (OCT)	124 (43,7%)	69 (26%)	68 (23,9 %)	52 (19,2 %)	<0,001
- Ausencia de fuga de colorante (angiografía)	167 (58,8%)	153 (57,7%)	133 (46,7%)	111 (41%)	<0,001

*Valores de p para la hipótesis de igualdad entre los 4 grupos.

Tabla 4. The CATT Research Group 2012²

-**Nº de pacientes:** 1107 pacientes.
 -**Diseño:** Ensayo multicéntrico (44 centros), simple ciego, de no inferioridad (pero con la capacidad de demostrar superioridad si se encuentra no inferioridad) en el que los pacientes son aleatorizados mediante un método de permutación por bloques (seleccionado el tamaño del mismo al azar) y estratificados por centro clínico.
 -**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes son aleatorizados en 4 grupos:
 - Ranibizumab 0,50 mg cada 28 días.
 - Bevacizumab 1,25 mg cada 28 días.
 - Ranibizumab 0,50 mg cuando hay signos de neovascularización activa.
 - Bevacizumab 1,25 mg cuando hay signos de neovascularización activa.
 Al año del comienzo del estudio, los pacientes inicialmente asignados a la administración mensual de un fármaco u otro son reasignados a la administración a demanda del mismo fármaco.
 -**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 50 años, con un ojo con neovascularización corooidal activa debida a DMAE no previamente tratada y con agudeza visual entre 20/25 y 20/320 en un test electrónico de agudeza visual.
 -**Pérdidas:** De los 1185 pacientes incluidos inicialmente, 1107 fueron seguidos hasta los dos años.
 -**Tipo de análisis:** ITT.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab mensual (n=134)	Bevacizumab mensual (N=129)	Ranibizumab a demanda (N=264)	Bevacizumab a demanda (N=251)	P fármaco	P régimen
Resultado principal - Cambio medio entre el valor basal y al año del tto en la agudeza visual (nº letras ± SD).	8,8±15,9	7,8±15,5	6,7±14,6	5,0±17,9	0,21	0,046
Resultados secundarios de interés - Proporción de pacientes .con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras. - Número de inyecciones ± SD. - Disminución total del grosor de la fovea (cambio medio respecto al valor basal ± SD). - Disminución del grosor de la fovea + del fluido subfoveal (cambio medio respecto al valor basal ± SD). - Cambio en el tamaño de la lesión respecto al valor basal ± SD (angiografía fluoresceína). - Ausencia de fluido (OCT) - Ausencia de fuga de colorante (angiografía)	44 (32,8%) 22,4±3,9 -190±172 -91±152 -0,4±6,8 61 (45,5%) 102 (76,1%)	41 (31,8%) 23,4±2,8 -180±196 -84±133 1,6±5,9 39 (30,2%) 97(75,2%)	81 (30,7%) 12,6±6,6 -166±190 -78±131 1,9±6,5 59 (22,3 %) 183(69,3%)	71 (28,3%) 14,1±7 -153±189 -84±145 3,0±7 35 (13,9 %) 161(64,1%)	0,01* 0,38 0,86 0,006 0,0003 0,24	0,08 0,54 0,0003 0,002

La agudeza visual a los 2 años cambia poco para los pacientes que se administran el fármaco mensualmente mientras que el cambio medio en los grupos en los que se cambia de tratamiento mensual a demanda al año ésta varía -1.8 letras para ranibizumab y -3,6 para bevacizumab.
 Tanto para bevacizumab como para ranibizumab, la variable principal es similar para los grupos en los que se administra el fármaco a demanda y para los grupos en los que se reasigna el tratamiento de mensual a demanda.

Otros estudios:

Estudio PIER:

El estudio PIER es un estudio prospectivo, randomizado, simple ciego y multicéntrico que compara la administración de dos dosis diferentes de ranibizumab 0,3 mg y 0,5 mg frente a placebo, administrados mensualmente durante los tres primeros meses y después cada cuatro meses en proporción 1:1:1. Los resultados reflejan una eficacia mantenida para los pacientes tratados con ranibizumab, con resultados ligeramente favorables para el grupo tratado con ranibizumab 0,5mg⁹.

Estudio PRONTO:

El ensayo PRONTO es un estudio de 2 años de duración en el que participaron 40 pacientes, abierto, no enmascarado que evaluó la eficacia, durabilidad y seguridad del régimen variable de dosis de ranibizumab intravítrea en pacientes con DMAE neovascular. Los pacientes recibieron 3 inyecciones intravítreas consecutivas mensuales de ranibizumab 0,5mg, con reinyecciones en caso de presentar pérdida de 5 letras de agudeza visual, líquido en la mácula o aumento de grosor de la retina central de 100µm. Los resultados muestran que tras 12 meses la media de agudeza visual mejoró en 9,3 letras, la media del grosor de la retina central medido por OCT disminuyó en 178µm y el 35% de los pacientes mejoró la agudeza visual en 15 o más letras. Por

tanto el estudio PRONTO demuestra que es posible conseguir los resultados obtenidos en los estudios MARINA y ANCHOR con un número medio de inyecciones de ranibizumab de 5,6 en 12 meses¹⁰.

Estudio SUSTAIN:

Ensayo de doce meses de duración, fase III, multicéntrico, abierto y de un solo brazo. Se administraron tres inyecciones iniciales mensuales de ranibizumab a todos los pacientes y posteriormente fueron tratados durante 9 meses en función de criterios preestablecidos de retratamiento. Los pacientes recibieron un promedio de 2,7 inyecciones durante estos 9 meses. Se mantuvieron los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes MARINA y ANCHOR que utilizan ranibizumab a una dosis mensual. Estos hallazgos refuerzan la indicación de ranibizumab, que recomienda la utilización de una dosis de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas, seguidos de una monitorización mensual y un régimen individualizado para cada paciente en función de la evolución de la enfermedad¹¹.

Los estudios PRONTO y SUSTAIN, demuestran que una monitorización mensual y un régimen individualizado para cada paciente tratado con ranibizumab mantienen los resultados en los pacientes diagnosticados de DMAE exudativa.

Con esto podemos concluir que no se han encontrado estudios que demuestren la superioridad de pautas de ranibizumab 0,5mg mensuales frente a la administración de ranibizumab 0,5mg a demanda (respetando el margen de 4-12 semanas) por lo que no está justificado el uso de ranibizumab 0,5mg mensual en los ensayos clínicos VIEW-1 y VIEW-2 pudiendo condicionar la obtención de resultados favorables (en seguridad y costes) hacia el fármaco objeto de estudio, aflibercept.

Aflibercept en pacientes previamente tratados con otros anti-VEGF:

No existen ensayos clínicos que demuestren la eficacia de aflibercept en pacientes previamente tratados con otros anti-VEGF. Sólo se dispone de datos extraídos de estudios presentados como comunicaciones a congresos:

Estudio 1: Estudio de 43 pacientes. Único estudio en el cual se observa una mejora estadísticamente significativa¹².

Estudio 2 : Estudio que describe una mejora en la agudeza visual pero no aporta significación estadística¹³.

Estudio 3 : En este estudio la mejora de la agudeza visual no fue estadísticamente significativa¹⁴.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

1-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

Evaluación del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane. Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones y se presentan en forma de anexo, al final del informe de evaluación.

1. Asignación aleatoria: aleatorización de los pacientes en proporción 1:1:1:1.

2. Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos

Todos los pacientes fueron examinados el día de inicio del tratamiento y cada 4 semanas a partir de entonces, así como a los 7 días de recibir la primera dosis para evaluar la seguridad.

Se evaluaron la MAVC y la presión intraocular antes y después de la inyección en cada visita.

El VFQ-25 del NEI se midió a las 12, 24,36 y 52 semanas.

Se registraron eventos adversos en cada visita.

En general, la cumplimentación fue buena en ambos ensayos, con más del 90% de los pacientes tratados según el protocolo en cada una de las visitas durante el primer año y entre 80-90% durante los 12 meses restantes.

3. Análisis por intención a tratar o por protocolo: la variable primaria evalúa mediante un análisis por protocolo (que es lo más adecuado en estudios de no inferioridad o equivalencia terapéutica) y por intención a tratar. El análisis de las variables secundarias de ambos ensayos se hace por intención a tratar.

Aspectos secundarios:

1. Enmascaramiento: Ensayo doble ciego.

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron diagnosticados mediante angiografía con fluoresceína, esta prueba fue confirmada por un tribunal independiente.

No hubo un estricto cegamiento. Un investigador no ciego fue el responsable de la recepción, preparación y destrucción del fármaco de estudio.

La inyección del fármaco fue realizada por personal médico no enmascarado, así como la evaluación de la seguridad a los 30-60 minutos después de la inyección. Un médico enmascarado fue asignado para la posterior evaluación de la agudeza visual y de la eficacia.

Para mantener el enmascaramiento se administraron inyecciones simuladas cada 4 semanas a los pacientes pertenecientes a los grupos 0,5q8 y 2q8.

Se mantuvo el doble enmascaramiento respecto al nivel de dosis, pero no hubo inyecciones simuladas durante el segundo año para la dosificación a intervalos prolongados.

2. Comparabilidad inicial de los grupos: se parte de grupos similares en todo exceptuando el tratamiento que reciben, eligiendo como comparador ranibizumab. Los datos demográficos fueron equilibrados entre los grupos de tratamiento excepto para el sexo, diferencia más acentuada en el grupo 2Q4 (50-60% eran mujeres)

Los pacientes eran blancos, hispanos o latinos (58% mujeres). La edad media fue de 78,1 años (rango: de 49 a 99 años). La media global de IMC fue de 27,40 kg/m², el peso medio fue de 75,39 kg y la altura media fue de 165,60 cm.

Las características de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos.

Un 26% de los pacientes presentaba lesiones predominantemente clásicas, el 33%, mínimamente clásicas, un 36% lesiones ocultas y un 5% lesiones yuxtafoveales. El tamaño medio de la lesión fue de 7,6 mm²., la AV media según la escala ETDRS era de 53,8 letras, el grosor medio retiniano fue de 324,50 µm y el valor basal medio según el cuestionario NEI VFQ-25 fue de 71,5.

3. Comparabilidad de los grupos mantenida a lo largo de todo el seguimiento.

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los distintos grupos.

4. Variables intermedias

La variable objetivo primario de estudio es una variable final.

Para valorar los riesgos de sesgo de ambos ensayos se cumplimentan las tablas que se exponen a continuación..

Tabla 5.CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	En los métodos se describe que el estudio está diseñado como de no inferioridad.
-¿El comparador es adecuado?	SI/NO	Ranibizumab es el comparador adecuado para aflibercept. Ranibizumab es el comparador adecuado pero no se ha administrado en condiciones reales de uso en los pacientes del ensayo.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	SI	El valor delta es de un 10% para establecer la no inferioridad y de un 5% para establecer la equivalencia clínica.
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	El seguimiento realizado es equilibrado entre los distintos grupos de pacientes.

-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	SI	Se realiza un análisis por protocolo y por intención a tratar para la variable principal.
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	SI	El IC95% está completamente por encima del límite de equivalencia (-10%).
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	

2- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Los pacientes incluidos en el ensayo tienen el mismo perfil que los pacientes que surgen en la práctica habitual.

Las variables clínicas seleccionadas para evaluar los resultados son las mismas que se emplean en condiciones reales.

Pauta de tratamiento comparador: ranibizumab no se utiliza en práctica habitual del hospital en las mismas condiciones que en los ensayos VIEW-1 y VIEW-2. En los ensayos se administran 0,5mg mensualmente y en la práctica clínica se usan tres dosis de carga y posteriormente dosis de 0,5mg administradas de manera individualizada en función de la agudeza visual del paciente.

Tiempo de seguimiento adecuado, pero no se dispone de estudios más a largo plazo.

No se dispone aún de resultados de ensayos en pacientes tratados con aflibercept no respondedores a ranibizumab.

En curso ensayo prolongación del ensayo VIEW-1 que evalúa eficacia y seguridad a largo plazo: Study to Assess Best Corrected Visual Acuity (BCVA) in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Who Are Administered VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection) (RE-VIEW). Fase IV. Estados Unidos, 150 pacientes reclutados. Iniciado en 11/2012.

3-Relevancia clínica de los resultados:

1- Valorar la magnitud del efecto, si hay evidencias de superioridad y si ésta es de relevancia clínica.

En nuestro estudio se define el valor delta de relevancia clínica en un 10% para evaluar la no inferioridad, todos los resultados obtenidos están dentro del límite de no inferioridad predefinido. En el análisis integrado que se realiza en el EPAR observamos que se cumple el 7% que propone la EMA.

2- Valorar si hay evidencias de equivalencia terapéutica, de acuerdo con los estudios publicados. Grado de evidencia: elevado, puesto que disponemos de estudios directos de equivalencia y no inferioridad. Los ensayos clínicos disponibles en fase III View-1 y View-2 son ambos de no inferioridad y equivalencia terapéutica.

3- Valorar si son Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE), de acuerdo con la evaluación propia o con estudios de ATE publicados

De acuerdo con los estudios publicados, ambas alternativas, se consideran alternativas terapéuticas equivalentes puesto que todos los resultados obtenidos están dentro de los márgenes de irrelevancia clínica preestablecidos.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas (farmacogenéticas, biomarcadores)

Validez analítica (precisión diagnóstica): La precisión con la que una característica particular puede ser identificada mediante una prueba.

La exploración de fondo de ojo y las pruebas complementarias son fundamentales para el diagnóstico y seguimiento del paciente afectado de DMAE. Las técnicas diagnósticas utilizadas para esta patología son las siguientes:

- Exploración del fondo ocular bajo midriasis farmacológica: permite identificar DMAE atrófica.
- Retinografía: permite documentar las características clínicas del paciente en el momento del diagnóstico, muy útil para el registro de la evolución clínica.
- Angiografía fluoresceínica (AGF): prueba clave en la clasificación y por tanto en el seguimiento del tratamiento de la neovascularización coroidea.
- Verde de indocianina (AVI): prueba de gran utilidad para el estudio de las membranas neovasculares ocultas.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT): prueba de vital importancia en el diagnóstico y seguimiento de la DMAE que permite de forma rápida y no invasiva un análisis cuantitativo de los signos de actividad y de la respuesta al tratamiento. Imprescindible en el manejo de estos pacientes. Permite cuantificar el grosor macular central previo y posterior al tratamiento.
- Autofluorescencia: técnica muy utilizada en el estudio de DMAE atrófica debido a que es rápida, no invasiva y de bajo coste.

El seguimiento postratamiento será diferente en función del tratamiento elegido pero siempre con la realización de algunas de las siguientes pruebas a juicio del médico:

- Escala AREDS (Age Related Eye Disease Study): define el riesgo de un paciente a desarrollar DMAE avanzada y está basada en la presencia o ausencia de drusas y/o cambios pigmentarios en cada ojo.
- Medida de la agudeza visual en idénticas condiciones a lo largo del seguimiento, utilizando a ser posibles optotipos ETDRS (0-1) (la pérdida de 5 letras se asocia a fluido en la mácula detectado por OCT).
- Medida del GCR por retinografía.
- Biocromatopsia de la mácula con lentes de contacto.
- AGF y OCT.
- Autocontroles: rejilla de Amsler.

Los ensayos clínicos descritos anteriormente utilizaron como métodos diagnósticos y de cribado los descritos en las guías de práctica clínica³.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

La literatura científica muestra diversidad de opiniones en cuanto a la equivalencia de aflibercept y ranibizumab en DMAE:

Browning DJ et al. 2012: revisión de la literatura científica y publicaciones en internet junto con el análisis de estudios clave del fármaco estudiado que concluye que aflibercept es una alternativa eficaz para el tratamiento de DMAE con mayor coste por dosis que ranibizumab, pero menor coste por tratamiento global de cada paciente¹⁵.

Virgili G. et al. 2012: metaanálisis que combina 11 estudios, que no pudo demostrar diferencias significativas entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept sobre el resultado primario pero que concluye que la potencia era baja para detectar una diferencia. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a eventos tromboembólicos arteriales, pero se requieren estudios más a largo plazo puesto que la mayoría de los datos fueron obtenidos en un año¹⁶.

5.3.b Comparaciones indirectas

5.3.b.1 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Realizamos una comparación indirecta para evaluar la eficacia de aflibercept frente a bevacizumab utilizando como comparador común ranibizumab.

1) Búsqueda bibliográfica:

Disponemos de los ensayos pivotaes que comparan aflibercept 2mg cada 8 semanas frente a ranibizumab 0,5mg mensual, VIEW-1 y VIEW-2.

Realizamos una búsqueda bibliográfica para localizar ensayos clínicos controlados comparando ranibizumab 0,5mg mensual frente a bevacizumab 1,25mg mensual. Como criterios de selección utilizamos:

- 1) Ensayos clínicos aleatorizados fase III.
- 2) Pacientes tratados con ranibizumab 0,5mg intravítreo frente a bevacizumab 1,25mg intravítreo.
- 3) Pacientes con DMAE de características análogas.
- 4) Ensayos con similitud desde el punto de vista metodológico.

Tras realizar la búsqueda localizamos los siguientes estudios que cumplían los criterios de selección establecidos: CATT 2011, CATT 2012, Manta (Australia), Ivan y GEFAL (Francia), de los cuales fueron comparables frente a los estudios VIEW-1 y VIEW-2 los estudios CATT-1 y CATT-2 en la variable de efectividad: proporción de pacientes con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras tras 52 semanas de tratamiento con ranibizumab 0,5mg o bevacizumab 1,25 mg, ambos administrados de forma mensual.

2) Realizamos un metaanálisis para combinar los ensayos clínicos CATT-1 y CATT-2 utilizando el modelo de efectos fijos para variables dicotómicas de Mantel-Haenszel.

3) Comparación indirecta entre aflibercept y bevacizumab utilizando resultados obtenidos del metaanálisis y análisis combinado de los estudios VIEW-1 y VIEW- 2 (datos obtenidos de la ficha técnica de aflibercept⁵). Etapas de la comparación indirecta:

- Aplicamos el método Bucher utilizando la calculadora ITC (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health).
- Se estima si hay diferencias estadísticas de eficacia utilizando los resultados del RAR para la variable: proporción de pacientes con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras tras 52 semanas de tratamiento con ranibizumab 0,5mg o bevacizumab 1,25 mg, ambos administrados de forma mensual.
- Para valorar la relevancia clínica de los resultados utilizamos como valores de referencia los mismos utilizados en los ensayos pivotaes VIEW-1 y VIEW-2 para demostrar la no inferioridad (consideramos un margen del 7% recomendado por la EMA).

Resultados obtenidos:

Tabla 6. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto (N)	Eventos control (N)	RAR (IC 95%)	p
Proporción de pacientes con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras. Aflibercept vs ranibizumab (análisis combinado VIEW-1 y VIEW-2)	188 (607) 31%	193 (595) 32,44%	1,5% (-3.79 , 6.73)	>0,05
Proporción de pacientes con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras. Bevacizumab vs ranibizumab (metaanálisis CATT-1 y CATT-2)	124 (394) 31,47%	141(418) 33,73%	- 2% (-9 , 4)	0,49

Comparación indirecta ajustada		
	DR (IC 95%)	p
Proporción de pacientes con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras. Aflibercept vs bevacizumab	3% (-4.906 , 10.906)	>0,05
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.		

Conclusiones:

Teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio de comparación indirecta, no se encontraron diferencias clínicamente significativas en cuanto a eficacia en la variable comparada entre aflibercept y bevacizumab. La diferencia de riesgo fue de un 3% para bevacizumab, con un IC 95% de -4.906 a 10.906.

Desde el punto de vista clínico aflibercept y bevacizumab muestran una eficacia similar para la variable estudiada. Para definir equivalencia terapéutica habría que comparar otras variables de eficacia y datos de seguridad

Valoración de la validez interna y la aplicabilidad de los resultados: ver anexos.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Consultadas diferentes guías de práctica clínica. En la NGC no se han encontrado guías de práctica clínica para el tratamiento de DMAE que incorporen aflibercept. Se consultó <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home> pero tampoco se obtuvieron resultados. En las guías de practica clínica de la SERV (Sociedad Española de Retina y Vítreo) aún no se ha incorporado el fármaco.

Recientemente se ha publicado la guía 294 elaborada por el comité de expertos del NICE para el tratamiento de DMAE neovascular incluyendo aflibercept¹⁷.

Tanto en esta guía como en el informe preliminar elaborado por el comité de expertos del NICE publicado en Mayo de 2013¹⁸ se concluye, tras revisar los ensayos pivotaes VIEW-1 Y VIEW-2, que aflibercept es una opción clínicamente eficaz para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad habiendo demostrado la no inferioridad frente a ranibizumab a la dosis autorizada en ficha técnica. Ambos fármacos poseen la misma seguridad y efectividad a corto plazo, pero no existe elevada evidencia de aflibercept utilizado a largo plazo.

Destacando que en la práctica clínica habitual ranibizumab se usa según la evolución del paciente en función de controles de agudeza visual realizados mensualmente. Los pacientes reciben una media de 6 inyecciones anuales de ranibizumab en lugar de las 12 utilizadas en los ensayos clínicos.

Los costes de ambos tratamientos oscilarían en función de los costes de adquisición, administración y monitorización presentando pequeñas diferencias en cuanto a los costos totales. Se recomienda aflibercept como una posible alternativa en el tratamiento de DMAE siempre que sea utilizado según las recomendaciones de la guía 155 elaborada por el comité de expertos del NICE³⁰. Pendiente la inclusión de aflibercept en la guía 155 para el tratamiento de DMAE junto con ranibizumab, pegaptanib y la incorporación de bevacizumab debido a la evidencia recientemente publicada de eficacia del fármaco (no incluido actualmente en la guía 155 publicada en mayo 2012).

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

AETSA no ha incorporado aún el fármaco a evaluar en sus guías de práctica clínica para el tratamiento de DMAE.

El North East Treatment Advisory Group del NHS, en diciembre de 2012 ha emitido un informe donde propone aflibercept como posible alternativa a ranibizumab coste efectiva en el tratamiento de DMAE basandose en la eficacia y seguridad adecuadamente demostradas mediante los ensayos pivotaes VIEW-1 y VIEW-2 y a la espera de su posicionamiento por el NICE y resultados obtenidos de estudios a largo plazo ¹⁹.

Otras evaluaciones:

Revisión realizada por el London New Drugs Group basada en los dos ensayos clínicos pivotaes que concluye que aflibercept es una alternativa eficaz para el tratamiento de DMAE con mayor coste por dosis que ranibizumab pero menor coste por tratamiento global de cada paciente. Pendientes del posicionamiento del fármaco por el comité de expertos del NICE²⁰.

5.4.3 Opiniones de expertos. Se han encontrado varios artículos en pubmed:

Ohr M. et al. Mar 2012. Concluye que los resultados obtenidos en los estudios fase III demuestran eficacia de aflibercept, dosificado cada 8 semanas tras 3 dosis mensuales iniciales, y muestran que este régimen es clínicamente equivalente a la terapia con ranibizumab mensual²¹.

Dixon JA. Et al. 2009 Oct. Revisión de la literatura actual y los datos de los ensayos clínicos que concluye que estos aportan resultados favorables para aflibercept ²².

Frampton JE. Et al. 2013. Esta revisión concluye que a pesar de que aflibercept, ranibizumab y bevacizumab han demostrado ser igual de eficaces, ranibizumab sigue siendo el tratamiento estándar en DMAE por poseer amplia evidencia científica ²³.

Golik P.et al. 2012. Esta revisión concluye que aflibercept y ranibizumab no pueden ser considerados equivalentes debido a las diferencias en el mecanismo de acción, propiedades bioquímicas y biofísicas a menos que estudios a largo plazo demuestren lo contrario ²⁴.

Veritti D,et al.2012 Apr. Artículo que tras revisar la literatura científica disponible concluye que los datos de los ensayos clínicos realizados demuestran que los fármacos anti-VEGF pegatinib, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept son eficaces y bien tolerados en el tratamiento de DMAE²⁵.

Chong V. et al.2012.Análisis comparativo de los cuatro fármacos anti-VEGF disponibles. En esta revisión se discuten las diferencias entre los cuatro fármacos anti-VEGF conocidos: pegabtanib, ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, concluyendo que hay diferencias entre ellos en base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en cuanto a eficacia, duración de acción, efectos adversos locales y sistémicos ²⁶.

Lally DR, et al. 2012 May. Este informe realiza un análisis de las estrategias actuales de tratamiento y los ensayos clínicos más recientes en el tratamiento de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad y concluye que la monoterapia sigue siendo de elección para esta patología y que se requieren estudios a largo plazo para establecer los regímenes óptimos de dosificación para cada fármaco ²⁷.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de aflibercept se han utilizado los resultados de los ensayos View-1 y View-2 obtenidos de la ficha técnica, del EPAR y de la revista ⁶.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La inyección intravítrea de aflibercept, al igual que el resto de intravítreas utilizadas en el tratamiento de DMAE, lleva asociada distintos efectos adversos sobre todo a nivel local, siendo los más frecuentes: trastornos del SNC, infección e inflamación en el interior del ojo, trastornos oculares y aumento temporal de la presión intraocular. Los más frecuentes para aflibercept son hemorragia y dolor ocular.

Resumen del perfil de seguridad:

Del total de 1.824 pacientes que conformaron la población de seguridad de los dos estudios de fase III (VIEW-1 y VIEW-2), con hasta 96 semanas de exposición a aflibercept, 1.223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección se produjeron en menos de 1 de cada 1.000 inyecciones intravítreas de aflibercept, e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular.

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), partículas flotantes en el vítreo (7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%).

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF.

Las reacciones adversas se listan según un sistema de clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando el criterio siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desprendimiento de retina, Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Catarata, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo Edema corneal Desprendimiento de vítreo, Dolor en el lugar de inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de inyección, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**, Desgarro retiniano, Hemorragia vítrea, Catarata cortical, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Erosión corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Irritación palpebral, Vitritis, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Células flotantes en la cámara anterior	Hipopion
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	

* Incluye reacciones alérgicas

** Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos de fase III en DMAE exudativa se observó un aumento de la incidencia de hemorragia conjuntival en los pacientes en tratamiento con medicamentos antitrombóticos. Este aumento de la incidencia fue comparable entre los pacientes tratados con ranibizumab o con aflibercept.

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) son acontecimientos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales.

Los ATA, según definiciones en los criterios del *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), incluyen infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte vascular (incluidas muertes por causa desconocida). La incidencia observada en los ensayos de fase III en DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) durante las 96 semanas de duración de los mismos, fue del 3,3% (60 de 1.824) en el grupo combinado de pacientes tratados con aflibercept, frente al 3,2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab⁵.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos en los ensayos clínicos seleccionados como de referencia. Los datos descritos en las tablas 7 y 8 reflejan la exposición a aflibercept y ranibizumab en pacientes para la indicación de DMAE durante 56 semanas en estudios controlados.

Tabla 7.

Ensayo fase III VIEW-1.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5q4	Aflibercept intravítreo			RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto 0,5q4 vs 2q8	NNH o NND (IC 95%)*
		2q4	0,5q4	2q8		
N	304	304	304	303		
Pacientes con al menos efecto adverso serio (SAE) ocular n (%)	10(3,3)	7 (2,3)	6 (2,0)	3 (1,0)	2,3 %	43(0,01 ; 4,59)
Efectos adversos oculares serios n (%)						
- Endoftalmitis	3 (1,0)	3 (1,0)	0	0	1%	100(-0,12 ; 2,10)
- Reducción de agudeza visual	2 (0,7)	1(0,3)	2 (0,7)	0	0,7%	143(-0,25 ; 1,57)
- Hemorragia retiniana	2 (0,7)	0	0	2 (0,7)	0	--
- Opacificación de la cápsula posterior	----	----	---	---		
Eventos arteriotrombóticos						
- Cualquier evento arteriotrombótico	5 (1,6)	2 (0,7)	7 (2,3)	6 (2,0)	- 0,4%	250(2,46 ; 1,79)
- Muerte vascular	1 (0,3)	0	1 (0,3)	4 (1,3)	-1%	100(-2,43 ; 0,45)
- Infarto de miocardio	4 (1,3)	1 (0,3)	4 (1,3)	1 (0,3)	1%	100(-0,45 ; 2,42)
-Accidente cerebrovascular no fatal	0	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	0,3%	333(-0,98 ; 0,32)
Episodios de hipertensión	29 (9,5)	25 (8,2)	26 (8,6)	31 (10,2)	-0,7%	147(-5,44 ; 4,06)
Efecto adverso sistémico grave (no ocular)	57 (18,8)	40 (13,2)	50 (16,4)	51 (16,8)	2%	50(-4,16 ; 8,00)
SAE de interés en cualquier paciente						
- Tromboembolismo venoso	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	0	--
- Insuficiencia cardíaca congestiva	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	-0,3%	333(-1,77 ; 1,1)
- Perforación GI	0	0	0	0	0	--
- Evento hemorrágico no ocular	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	3 (1,0%)	-0,7%	147(-1,95 ; 0,63)
- Retraso en la curación de heridas	0	0	0	0	0	--
Aumento de la presión intraocular (Dato obtenido de EPAR) *						

0,5q4 = 0,5 mg aflibercept cada 4 semanas.

2q4 = 2 mg aflibercept cada 4 semanas.

2q8 = 2 mg aflibercept cada 8 semanas.

Tabla 8.

Ensayo fase III VIEW-2.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ranibizumab	Aflibercept			RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	NNH o NND (IC 95%)*
		2q4	0,5q4	2q8		
N	291	309	297	307		
Pacientes con al menos efecto adverso serio (SAE) ocular n (%)	9 (3,1)	6 (1,9)	5 (1,7)	9 (2,9)	0,2%	500(-2,58 ; 2,90)
Efectos adversos oculares serios n(%)						
- Endoftalmitis	0	0	0	0	0	--
- Reducción de agudeza visual	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	5 (1,6)	-1,3%	76(-2,85 ; 0,28)
- Hemorragia retiniana	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	--
- Opacificación de la cápsula posterior	2 (0,7)	0	0	0	0,7%	142(-0,26 ; 1,64)
Eventos arteriotrombóticos						
- Cualquier evento arteriotrombótico	5 (1,7)	4 (1,3)	5 (1,7)	8 (2,6)	-0,9%	
- Muerte vascular	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	--
- Infarto de miocardio	2 (0,7)	2 (0,6)	2 (0,7)	5 (1,6)	-0,9%	111(-2,65 ; 0,76)
-Accidente cerebrovascular no fatal	2 (2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,39)	2 (0,7)	0	--
Episodios de hipertensión	29 (10,0)	31(10,0)	22 (7,4)	28 (9,1)	0,9%	111(-3,87 ; 5,56)
Efecto adverso sistémico grave (no ocular)	26 (8,9)	36 (11,7)	37 (12,5)	38 (12,4)	-3,5%	28(-8,37 ; 1,49)
SAE de interés en cualquier paciente						
- Tromboembolismo venoso	0	0	0	0	0	--
- Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)	0	--
- Perforación GI	0	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	-0,3%	333(-0,96 ; 0,31)
- Evento hemorrágico no ocular	0	2 (0,6%)	0	1 (0,3%)	-0,3%	333(-0,96 ; 0,31)
- Retraso en la curación de heridas	0	0	0	0	0	--
N	595	613	601	610		
Aumento de la presión intraocular, n, % (Dato obtenido de EPAR)*	64(10,8%)	48(7,8%)	37(6,2%)	47(7,7%)	3,1%	32,5(-0,22 ; 6,32)

0,5q4 = 0,5 mg aflibercept cada 4 semanas.

2q4 = 2 mg aflibercept cada 4 semanas.

2q8 = 2 mg aflibercept cada 8 semanas.

* Datos procedentes de un análisis combinado de los dos ensayos VIEW-1 y VIEW-2 obtenido del EPAR.

Según estos dos estudios la frecuencia de los efectos adversos oculares graves en el ojo de estudio fue baja y similar en todos los grupos de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos graves eran atribuibles al procedimiento de inyección o a la progresión de la enfermedad subyacente. Los efectos adversos graves más frecuentes al comparar ranibizumab frente a aflibercept 2q8 fueron reducción de la agudeza visual (0,5% frente a 0,5%), hemorragia retiniana (0,3% frente a 0,5%) y endoftalmitis (0,2% frente a 0,5%) respectivamente. Tampoco hubo desequilibrio importante en cuanto a los acontecimientos adversos a nivel sistémico. La incidencia de muerte y retiro por efectos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Se desarrollará, solo en el caso de que los objetivos del ensayo (sean principales o secundarios), incluyan algún aspecto de seguridad.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- Evaluaciones previas por organismos independientes:

En España no se han encontrado evaluaciones.

- Opiniones de expertos:

Csaky K. et al.2009. Revisión sistemática que propone la utilización de métodos de detección de reacciones adversas producidas por los fármacos anti- VEGF a nivel sistémico, que son poco frecuentes pero importantes ²⁸.

Virgili G, et al.2012. . Revisión sistemática que concluye que se requieren estudios a largo plazo para poder concluir que no existen diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre los distintos factores de crecimiento endotelial utilizados en DMAE ²⁹.

- Otras fuentes: Alertas de la AEMPS, Centros de Farmacovigilancia, FDA, EMA...

No se han encontrado datos adicionales.

- Hay actualmente varios estudios activos, aún sin resultados cuyo fin es la evaluar la seguridad del fármaco a largo plazo:

(información obtenida de Clinical Trials)

Extension Study of the Use of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye in Wet Age-Related Macular Degeneration. Estudio fase III, con 323 pacientes reclutados cuyo objetivo es evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo. Se prevé que finalice en Julio 2013.

VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Chinese Subjects With Wet AMD (Age-Related Macular Degeneration). Fase III.China. 300 pacientes. Iniciado 12/2011.Estudio comparativo de seguridad y eficacia de aflibercept frente a terapia fotodinámica.

Estudio: "EYLEA Age-Related Macular Degeneration (AMD) Post-marketing Surveillance in Japan". Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de cohortes, iniciado en diciembre de 2012 para evaluar la seguridad y eficacia de pacientes que han recibido aflibercept para DMAE. 4000 pacientes reclutados. Aún no hay datos de seguridad, se prevé que finalice en junio de 2018.

Ensayo fase IV: "Study to Assess Best Corrected Visual Acuity (BCVA) in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Who Are Administered VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection) (RE-VIEW)". El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia seguridad y tolerabilidad del fármaco a largo plazo. Actualmente reclutando pacientes.

Ensayo fase IV: "On-label tReatment With Intravitreal Aflibercept injectiOn for Patients With Persistent Pigment epitheliaL Detachments in Neovascular Age Related Macular Degeneration (AMD) (ROLL)". Actualmente reclutando pacientes, su objetivo es evaluar seguridad y eficacia en pacientes previamente tratados con aflibercept para DMAE.

Ensayo fase IV:"To Evaluate tHe rOlE of Intravitreal Aflibercept Injection (2.0 mg) in the Management of previousLy Treated Patients With Exudative AMD". Actualmente reclutando pacientes.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Poblaciones especiales:

- **Embarazo:** no hay experiencia con el uso de aflibercept en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar aflibercept durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.
- **Lactancia:** no se recomienda el uso de aflibercept durante la lactancia, se desconoce si aflibercept pasa a la leche materna.
- **Niños y adolescentes:** no se ha estudiado el uso de aflibercept en niños y adolescentes menores de 18 años, porque la DMAE exudativa es una enfermedad que ocurre únicamente en personas de edad avanzada.
- **Pacientes de edad avanzada:** no es necesario ajuste de dosis.
- **Insuficiencia renal y hepática:** no se han realizado estudios especiales de seguridad y eficacia en este tipo de pacientes. Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de aflibercept en estos pacientes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Precaución en pacientes con glaucoma.
- Infección ocular o periocular activa o sospecha de éstas.
- Inflamación intraocular activa grave.

Interacciones:

- Precaución en caso de administración concomitante de anticoagulantes orales. En los ensayos clínicos se observó un aumento de la incidencia de sangrado de los vasos sanguíneos pequeños en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival) en pacientes que recibían tratamiento con medicamentos anticoagulantes. Este aumento de la incidencia fue comparable en los pacientes tratados con ranibizumab y con aflibercept.
- No se ha estudiado el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y aflibercept, por lo que no se ha establecido un perfil de seguridad.

Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.

- Antes de la inyección, su médico utilizará un colirio desinfectante para limpiarle el ojo cuidadosamente para prevenir una infección. Se debe administrar un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera aparecer durante la inyección.
- Aflibercept le será administrado por un médico con experiencia en la administración de inyecciones oculares, en condiciones asépticas (de limpieza y estériles).
- Los 12 primeros meses de tratamiento con aflibercept, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse hasta cada tres meses, en función de la agudeza visual. El tratamiento se debe aplazar en pacientes con desprendimiento de retina. En caso de rotura retiniana, se debe aplazar la dosis y el tratamiento no se debe reanudar hasta que se haya reparado la rotura.
- La dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.
- La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.
- Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la administración de una inyección intravítrea, incluidas las de aflibercept. Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar aflibercept cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Se debe monitorizar y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.
- Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con aflibercept. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, p. Ej. dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y aflibercept, por lo que no se ha establecido un perfil de seguridad.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Debido al riesgo de infección que suponen los tratamientos intravítreos, se requiere el cumplimiento de forma estricta de los estándares de administración de inyecciones oftálmicas.

El vial es para un solo uso. Cada jeringa precargada debe utilizarse para el tratamiento de un solo ojo. No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento con aflibercept aplicado en los dos ojos a la vez.

No abrir el blíster con la jeringa precargada estéril fuera de la sala limpia.

Dado que el vial contiene más volumen (100 microlitros) que la dosis recomendada (50 microlitros), antes de la administración se desechará una parte del volumen contenido en el vial.

Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o cambio de color o cualquier otro cambio del aspecto físico. En caso de observar alguna alteración, no utilizar el medicamento.

Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste del tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental

Tabla 9.
Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas

	Medicamento		
	Aflibercept 40 mg/ml jeringa precargada	Ranibizumab 10 mg/ml vial 0,23ml	Bevacizumab 25 mg/ml jeringa intravítrea
Precio unitario (PVL+IVA)	1.029,68 € *	891,49 €	355,37 €
Posología	2 mg/mes**	0,5 mg/mes ***	1,25 mg/mes
Coste sesión	1.029,68 €	891,49 € (297,16 € si se fracciona)	Fraccionando el vial 4,44 €
Nº de sesiones/año	7-8 (11 meses-13 meses)	6-12 (a demanda****)	12
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	7.207,76-8.237,44 € (12 meses: 7.722,6 €)	5.348,94 – 10.697,88 € (1.782,97-3.565,95 € si se fracciona)	53,30 €
Coste incremental (diferencial) ***** respecto a la terapia de referencia	4.156,65 € (vs ranibizumab mensual) 5.939,63 € (vs ranibizumab a demanda) 7.669,3 € (vs bevacizumab)		

* Precio de adquisición como medicamento extranjero mas IVA, aún no tiene precio en España.

** Las 3 primeras dosis. Después 2mg cada dos meses.

*** Las 3 primeras dosis. Después valorar agudeza visual del paciente. Según ficha técnica si éste experimenta una pérdida de más de 5 letras se puede administrar una dosis adicional sin que el intervalo de administración sea inferior a un mes. Algunos autores indican que tras las tres primeras inyecciones se podría administrar una inyección adicional cada 4 meses.

**** Utilizamos un mínimo de administraciones a demanda de 6 según estudio pivotal, hasta un máximo de 12 inyecciones anuales recomendadas según ficha técnica.

*****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado: para calcular el coste incremental de aflibercept frente a ranibizumab se ha utilizado el precio obtenido tras fraccionar los viales de ranibizumab.

7.2. a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Dado que el ensayo pivotal demuestra no inferioridad de aflibercept frente a ranibizumab no procede un cálculo del coste de eficacia incremental. Se trata de un caso de minimización de costes dada la no inferioridad en la eficacia.

7.2. B-Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de varios estudios farmacoeconómicos publicados que comparan el fármaco evaluado con ranibizumab:

1) Artículo publicado por el LNDG en marzo de 2013, que resume la situación actual en farmacoterapéutica de DMAE, y hace una descripción detallada de los ensayos clínicos pivotaes VIEW-1 y VIEW-2 previos a la comercialización de aflibercept, aportando varias tablas con estudios económicos que concluyen que el precio del tratamiento varía en función de la frecuencia de administración y de las monitorizaciones, así como de los organismos evaluadores a nivel local. Concluyen que aflibercept podría ser una alternativa coste-efectiva sobre ranibizumab durante un año de tratamiento, pero es difícil concluir si existen ventajas económicas a largo plazo.

Los costes asociados al tratamiento de DMAE húmeda y posterior seguimiento fueron altos. La siguiente tabla refleja los costes del NHS asociados al tratamiento durante los dos primeros años, sin incluir los costes de administración, ambulatorios y de monitorización.

Tabla n ° 10

	Basic NHS Cost per vial	Cost for 1st year	Cost per year after 1st year
Aflibercept	2mg vial = £816	7 vials* = £5712	4-6 vials* = £3264-4896
Ranibizumab (NICE data)	2.3mg vial = £742.17	8 vials* = £5937.36	6 injections* = £4453.02
*Frequency of injections are based on information from the VIEW trials/ manufacturer data for aflibercept; NICE TA for ranibizumab (see further discussion under section 4.3.1 convenience)			

Al final de este artículo se adjuntan dos tablas (tablas 11 y 12) aportadas por Bayer Healthcare que comparan el coste de un fármaco frente a otro durante 2 años de tratamiento, se calcularon los costes por paciente y para 100.000 habitantes.

Suponiendo el tratamiento de unos 100.000 habitantes en dos años Bayer estima un ahorro de 239.000£²⁰, esto es debido a la reducción del número de inyecciones y de visitas para seguimiento de los pacientes tratados con aflibercept.

Tabla n º 11

Drug, administration and monitoring cost PER EYE PER YEAR

Injections	Year 1	Cost per eye	Difference	Year 2	Cost per eye	Difference	Difference over 2 years
Aflibercept	7	£7,514.15	Cost saving	4	£4,293.80	Cost saving	Cost saving
Ranibizumab	8	£7,996.96	+£482.81	6	£5,997.72	+£1,703.92	+£2,186.73
Monitoring	Year 1			Year 2			
Aflibercept	7 total (no additional visits)	£0	Cost saving	6 total (4 separate visits)	£318.96 visits £469.04 OCT	Cost saving	Cost saving
Ranibizumab	12 total (8 separate visits)	£637.92 visit £938.08 OCT	+£637.92 (visits) +£938.08 (OCT)	12 total (9 separate visits)	£717.66 visits £1,055.34 OCT	+£398.70 (visits) +£586.30 (OCT)	+£1,036.62 (visits) +£1,524.38 (OCT)
Aflibercept vial £816; Ranibizumab vial £742.17; Administration cost £257.45; Visual acuity visit £79.74; OCT 117.26							

Tabla n º 12

Drug, administration and monitoring cost PER 100,000 population over TWO YEARS

Injections	Year 1	Difference per eye	Year 2	Difference per eye	Per 100,000 – new patients only years 1 and 2	Additional costs per 100,000 for continuing patients year 2 (85%=29)
Aflibercept	7	Cost saving	4	Cost saving	Cost saving	Cost saving
Ranibizumab	8	+£482.81	6	+£1,703.92	+£74,348.82	+£49,413.68
Monitoring	Year 1		Year 2			
Aflibercept	7 total (no additional visits)	Cost saving	6 total (4 separate visits)	Cost saving	Cost saving	Cost saving
Ranibizumab	12 total (8 separate visits)	+£637.92 (visits) +£938.08 (OCT)	12 total (9 separate visits)	+£398.70 (visits) +£586.30 (OCT)	+£35,245.08 (visits) +£51,828.92 (OCT)	+£11,562.30 (visits) +£17,002.70 (OCT)
Per 100,000 population, 34 wet AMD eyes eligible for treatment based on NICE treatment criteria						

2) Revisión realizada por el NHS publicada en diciembre de 2012 que describe los tratamientos actuales disponibles para DMAE húmeda y los ensayos pivotaes previos a la comercialización de aflibercept VIEW-1 y VIEW-2. El análisis de costes realizado concluye que aflibercept, al igual que otras terapias autorizadas en DMAE, resulta una alternativa muy costosa por dosis a pesar de los posibles descuentos aplicados. Los costes oscilarían en función del intervalo entre cada dosis, costes de monitorización, revisiones periódicas entre cada dosis y descuentos aplicados por el fabricante, requiriéndose estudios a largo plazo para poder establecer diferencias económicas entre las distintas opciones de tratamiento. Se estima un coste medio por paciente de 15.000 £ para aflibercept y de 14.000 £ para ranibizumab durante los dos primeros años de tratamiento, pero actualmente no existen resultados de estimación de costes más a largo plazo por falta de datos¹⁹.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

La prevalencia de la DMAE, según el estudio europeo EUREYE, es del orden del 3,3 % para pacientes mayores de 65 años. En España, se acepta que un 10% aproximadamente de los pacientes con DMAE presentan esta forma neovascular.

Según una estimación mediante contacto personal entre los servicios de farmacia andaluzes se calcula se tratan del orden de 4000 pacientes/año con fármacos antiangiogénicos por DMAE. Teniendo en cuenta que la población andaluza es del orden de 8.400.000 habitantes y que la española es de unos 45.000.000 habitantes, podríamos extrapolar que se tratan unos 21.400 pacientes/año en España ².

Estimación para un Hospital con una prevalencia de 100 pacientes/año (área de 210.000 habitantes):

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
100	4.156,65 € (vs.ranibizumab mensual)	415.665 €
	5.939,63 € (vs.ranibizumab a demanda)	593.963 €
	7.669,3 € (vs.bevacizumab)	7.669.300 €

Se estima que si durante un año son tratados en el hospital un total de 100 pacientes con el nuevo fármaco, el coste anual adicional para el hospital será de 415.665-593.963 euros si se compara con el uso de ranibizumab y de 7.669.300 euros si se compara con bevacizumab.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede. El medicamento es de uso hospitalario.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico

Estimación para la Comunidad Autónoma de Andalucía:

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
4000	4156,65 € (vs.ranibizumab mensual)	16.626.600 €
	5939,63 € (vs.ranibizumab a demanda)	23.758.520 €
	7.669,3 € (vs.bevacizumab)	30.677.200 €

El uso de aflibercept en DMAE neovascular supondría un gasto adicional para el sistema sanitario del orden de 16.626.600 - 30.677.200 €. No se han tenido en cuenta los costes indirectos asociados a la administración del fármaco (monitorización, revisiones periódicas,...)

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Ambos fármacos presentan la misma vía de administración, difieren en la frecuencia de administración y la periodicidad de los controles/monitorización.

Para ambos fármacos se administran en una fase previa tres inyecciones mensuales, posteriormente aflibercept se administraría cada dos meses y ranibizumab a demanda en función de la agudeza visual de cada paciente.

La administración intravítrea de aflibercept proporciona al paciente un control de la enfermedad similar al esperado por ranibizumab mensual; la administración bimestral disminuiría notablemente la falta de cumplimiento y un menor riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con la inyección. Aunque los estudios VIEW-1 y VIEW-2 no han sido diseñados para ver las diferencias en las complicaciones intraoculares infrecuentes pero graves (p. Ej., endoftalmitis y desprendimiento de la retina), es probable que un número menor de administraciones puede disminuir sustancialmente el riesgo acumulativo de tales acontecimientos en la población teniendo en cuenta el número de inyecciones que se administran cada año⁵. Esto no está demostrado. Además entre 2-4% pacientes requirieron dosis mensuales de aflibercept.

El tratamiento comparador, ranibizumab, se ha utilizado en los estudios VIEW-1 y VIEW-2 de forma mensual y no en las condiciones recomendadas según ficha técnica (una dosis mensual durante los tres primeros meses y posteriormente una dosis en función de la agudeza visual).

Además de la frecuencia de administración, aflibercept y ranibizumab difieren en la periodicidad de las monitorizaciones: ranibizumab requiere seguimiento mensual frente a un seguimiento cada dos meses para aflibercept.

Esto es debido a que la vida media de aflibercept es mayor que la de ranibizumab. La actividad biológica depende, además de la vida media, de la afinidad de la molécula al VEGF. La afinidad de aflibercept al VEGF-A es sustancialmente mayor que la de los otros tres fármacos anti-VEGF. Se ha calculado que una sola inyección intravítrea de aflibercept de 2mg podría permanecer entre 48 y 83 días (comparado con 30 días para ranibizumab)³⁰.

Tanto la guía 155 elaborada por el comité de expertos del NICE³¹ como las guías de la SERV recomiendan controles visuales cada 4 semanas en pacientes tratados con ranibizumab o bevacizumab, independientemente de que el paciente reciba tratamiento de forma mensual o más espaciada. Sin embargo estas recomendaciones no son las utilizadas en el seguimiento de pacientes tratados con aflibercept en los ensayos clínicos, que han acudido para controles visuales cada dos meses. El comité de expertos del NICE considera que sería razonable considerar el mismo número de visitas en ambos grupos de tratamiento. El fabricante justifica la reducción de visitas se debe a las características del producto, esto conllevaría a una subestimación en los costes reales por visita de tratamiento¹⁸.

El seguimiento de los pacientes cada dos meses supondría una ventaja para los pacientes pues se evitarían 6 visitas al año, así como un ahorro importante en costes indirectos. A pesar de este importante ahorro, ranibizumab resulta más coste efectivo.

El fraccionamiento del vial de ranibizumab supone un ahorro importante en el coste total del tratamiento. En caso de usar ranibizumab, se plantea la conveniencia de preparar ranibizumab en cabinas de flujo laminar y realizar un máximo aprovechamiento de los viales como estrategia de minimización de costes.

9.- AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Tanto aflibercept como bevacizumab y ranibizumab son fármacos obtenidos por tecnología DNA recombinante dirigidos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A).

Aflibercept y ranibizumab se consideran alternativas terapéuticas equivalentes en cuanto a seguridad y eficacia según han demostrado los ensayos clínicos pivotaes VIEW-1 y VIEW-2. Aún no se dispone de ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad del fármaco en estudio frente a bevacizumab.

La evidencia de ranibizumab es superior a la de aflibercept. Los principales estudios confieren a aflibercept una eficacia sostenida a dos años, no se dispone aún de datos de eficacia y seguridad a más largo plazo.

Tampoco se dispone aún de los resultados de los ensayos realizados en pacientes tratados con aflibercept no respondedores a ranibizumab. Habría que esperar hasta disponer de datos de mayor consistencia para aprobar el uso de aflibercept en pacientes que han fracasado previamente en el tratamiento anterior con otros anti-VEFG.

Para bevacizumab existen numerosos ensayos clínicos controlados, pero su uso para esta indicación sigue siendo "off label". Sin embargo, se postula como el tratamiento de mejor coste/efectividad para el tratamiento de DMAE exudativa.

En caso de usar ranibizumab, se plantea la conveniencia de preparar ranibizumab en cabinas de flujo laminar y realizar un máximo aprovechamiento de los viales como estrategia de minimización de costes. Se podría considerar la dosis de 0,3mg de ranibizumab ya que no existen diferencias relevantes en cuanto a eficacia pero sí en cuanto a efectos adversos y en coste.

Podemos concluir que aflibercept no posee un balance beneficio/riesgo superior a sus alternativas y no ofrece ventajas en cuanto a uso más eficiente de recursos.

B) Aspectos relacionados con la evaluación económica

El coste provisional de importación de aflibercept es mayor que el de ranibizumab.

El coste incremental anual por paciente para un régimen posológico bimestral de aflibercept y mensual de ranibizumab (fraccionando éste) sería de 4.156,65 € más para aflibercept.

El impacto presupuestario para un Hospital que atienda 100 pacientes/año es de 415.665 € más con aflibercept que con ranibizumab. El impacto presupuestario para el Sistema Andaluz de Salud sería del orden de 16.626.600 € -23.758.520 €.

No se han tenido en cuenta los costes indirectos al ser costes difícilmente tangibles, pero incluso en el caso de que los pacientes tratados con aflibercept pasaran controles únicamente cada dos meses, se consideraría ranibizumab una alternativa más coste efectiva que aflibercept. El análisis de costes debe ser revisado una vez se disponga del precio oficial del fármaco.

9.2 Decisión

Decisión adoptada: **Categoría C-2**. Aflibercept es de una eficacia y seguridad comparable en la indicación propuesta. Por tanto se incluye en la Guía como **Alternativa Terapéutica Equivalente**

(ATE) a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Se considera **ATE**, en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No aplica.

9.4 Plan de seguimiento

10. Bibliografía

1. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México DF: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2009.
2. Informe técnico de evaluación de bevacizumab en DMAE. Grupo Génesis de la SEFH. 2012. http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/BEVACIZUMAB_DM AE_DEF_GENESIS_SEFH_22_1_2013.doc
3. Tratamiento de la Degeneración Macular asociada a la Edad (DMAE) exudativa. Guías de práctica clínica de la SERV. Disponible en: https://www.serv.es/pdf/Guia_SERV.pdf. (acceso 27/05/2013).
4. Ficha técnica Lucentis. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf. (acceso 27/05/2013).
5. Ficha técnica Eylea. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf.
En: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125387s004lbl.pdf
6. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirshof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):209-10.
7. Informe de Aflibercept European Assesment Report de la EMA. En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf. (acceso 12/04/2013).
8. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831-9
9. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.

10. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.e1.
11. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurengi G; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 118(4):663-71.
12. Sharma AG et al. Resolution of persistent macular edema, SRF and/or RPE detachment after single injection of aflibercept in patients with neovascular AMD. ASRS 30th Annual Meeting. August 25-29, 2012. Las Vegas (Usa).
13. Shah CP et al. Aflibercept for exudative AMD suboptimally responsive to ranibizumab and bevacizumab. ASRS 30th Annual Meeting. August 25-29, 2012. Las Vegas (Usa).
14. Wheatley HM et al. Intravitreal aflibercept in eyes with active choroidal neovascularization (CNV) secondary to AMD after multiple ranibizumab or bevacizumab injections. ASRS 30th Annual Meeting. August 25-29, 2012. Las Vegas (Usa).
15. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012 Aug;154(2):222-6.
16. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD007419.
17. Aflibercept solution for injection for treating wet-age related macular degeneration. Issued: July 2013. NICE technology appraisal guidance 294. En: guidance.nice.org.uk/ta294.
18. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related. Final appraisal determination. NICE. Issue date: May 2013. En <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13720/63978/63978.pdf>
19. Stephen Erhorn. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. North East Treatment Advisory Group. NHS. December 2012.
20. Aflibercept (Eylea ®) for wet age-related macular degeneration. London New Drugs Group. March 2013.
21. Ohr M, Kaiser PK. Intravitreal aflibercept injection for neovascular (wet) age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Mar;13(4):585-91.
22. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009. Oct;18(10):1573-80.
23. Frampton JE. Ranibizumab: A Review of Its Use in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drugs Aging*. 2013 May;30(5):331-58.
24. Golik P, Tońska K. [Comparison of the biological principles underlying the action of monoclonal antibody (mAb) and decoy receptor anti-VEGF agents--on the example of ranibizumab (anti-VEGF-A mAb) and aflibercept (decoy VEGFR1-2 receptor)]. *Klin Oczna*. 2012;114(1):79-83.
25. Veritti D, Sarao V, Lanzetta P. Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012;227 Suppl 1:11-20.
26. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica*. 2012;227 Suppl 1:2-10.

27. Lally DR, Gerstenblith AT, Regillo CD. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 May;23(3):182-8.

28. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):647-56.

29. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular edema. *Base de datos de Cochrane de Revisiones sistemáticas 2012*. Art. Nº CD007419.

30. M.W. Stewart, P.J. Rosenfeld Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*, 92 (5) (2008), pp. 667–668.

31. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age related macular degeneration Issued: August 2008 last modified: May 2012. NICE technology appraisal guidance 155. En: guidance.nice.org.uk/ta155.

Otras fuentes bibliográficas consultadas:

- Product Information: EYLEA® intravitreal injection solution, aflibercept intravitreal injection solution. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (per manufacturer), Tarrytown, NY, 2012.micromedex.
- AusPAR: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-aflibercept-120730.pdf>.
- Dirección General del SAS. Resolución SC 0246/11 de 2 de septiembre de 2011, de autorización de la utilización de bevacizumab, con carácter excepcional, en una indicación no autorizada en ficha técnica.

EVALUACIÓN:**Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: 04/11/2013

Decisión adoptada por el Comité: Categoría C-2:

Aflibercept es de una eficacia y seguridad comparables en la indicación propuesta. Por tanto se incluye en la Guía como **Alternativa Terapéutica Equivalente (ATE)** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Se considera ATE, en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: No aplica.

ANEXOS

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/tutores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

**María Teresa Moreno Carvajal, Miguel Ángel Calleja Hernández, Emilio Alegre del Rey.
Octubre de 2013**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

APARTADO 5.2.b.1

Análisis de validez interna de un ensayo clínico

Referencia del ensayo evaluado: Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, NguyenQD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48.

Tabla 5.2.b1			
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)			
Evaluaciones del riesgo de sesgo			
		Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	La secuencia de aleatorización fue generada al azar.		Bajo riesgo.
Ocultación de la asignación	Dato no encontrado.		
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	No hubo un estricto cegamiento. Un investigador no ciego fue el responsable de la recepción, preparación y destrucción del fármaco de estudio.		Riesgo poco claro.
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	La inyección del fármaco fue realizada por personal médico no enmascarado, así como la evaluación de la seguridad a los 30-60 minutos después de la inyección.		Riesgo poco claro.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Un médico enmascarado fue asignado para la posterior evaluación de la agudeza visual y de la eficacia.	Para mantener el enmascaramiento se administraron inyecciones simuladas cada 4 semanas a los pacientes pertenecientes a los grupos 0,5q8 y 2q8. Se mantuvo el doble enmascaramiento respecto al nivel de dosis, pero no hubo inyecciones simuladas durante el segundo año para la dosificación a intervalos prolongados.	Riesgo poco claro.
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se aportan datos de pérdidas, abandonos y retiradas.		Riesgo poco claro.
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	En la publicación de los resultados se omite la incidencia de aumento de presión intraocular en la evaluación de la eficacia, únicamente mencionada en el texto.		Riesgo poco claro.
Otros sesgos			

APARTADO 5.2.b.2

Análisis de aplicabilidad (Validez externa) de un ensayo clínico

5.2.b2 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI/NO	Se considera ranibizumab un comparador adecuado para aflibercept. Ranibizumab se ha administrado mensualmente en los ensayos VIEW-1 y VIEW-2, no tenemos datos comparativos de aflibercept frente a ranibizumab utilizado según indica ficha técnica.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los resultados obtenidos para la variable principal se encuentran dentro del límite definido como de no inferioridad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Las variables clínicas seleccionadas para evaluar los resultados corresponden a las que se emplean en condiciones reales.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los pacientes incluidos en ambos ensayos (VIEW-1 y VIEW-2) poseen el mismo perfil que los pacientes incluidos en la práctica habitual.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El perfil de los pacientes incluidos, el diseño de los estudios, las dosis y la pauta de aflibercept empleadas, así como las variables de eficacia y seguridad avalan la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	

APARTADO 5.3.b.1.3

a) Análisis de validez interna de una comparación indirecta

Tabla 5.2.b.1.3 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta?	SI	Se realiza una comparación indirecta ajustada utilizando el método Bucher.
-¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?	SI	Se realiza una búsqueda exhaustiva y se describen correctamente los criterios de selección de los ensayos clínicos encontrados.
-¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia? Manejo de sesgos		No se han descrito.
-¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos?	SI	Todo los ensayos responden a la misma pregunta clínica en relación con el tipo de pacientes estudiado y los tratamientos comparados
-¿Existe consistencia de los resultados?	SI	El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo.
-Si existe una comparación directa ¿se observa concordancia en los resultados?		No existe comparación directa entre aflibercept y bevacizumab.
-Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras?	SI	Los resultados obtenidos son concluyentes.No se han encontrado diferencias significativas en tre bevacizumab y aflibercept.
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

APARTADO 5.3.b.1.4

b) Análisis de Aplicabilidad de la comparación indirecta

Tabla 5.3.b.1.4 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?	SI	Ranibizumab es un comparador común adecuado, y actualmente el único disponible.
¿Son importantes clínicamente los resultados?		En cuanto a la variable comparada, no se han encontrado diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable utilizada es adecuada para cuantificar los resultados de eficacia, dando respuesta a uno de los objetivos principales definidos en el método.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)	SI	Se han utilizado criterios de inclusión y de exclusión similares tanto en los ensayos VIEW-1 y VIEW-2 como en los ensayos realizados por el grupo CATT.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados obtenidos demuestran la no inferioridad de bevacizumab frente a aflibercept. Se requiere un ensayo clínico aleatorizado para comparar otras variables de eficacia y seguridad de aflibercept frente a ranibizumab intravítreo.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>DR. FRANCISCO JAVIER BAUTISTA PALOMA</p> <p>FEA FARMACIA HOSPITALARIA HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO</p> <p>DIRECTOR PLAN DE FARMACIA ANDALUCIA</p>	<p>Comentario 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Realizar, si es posible, una comparación indirecta de Aflibercept frente a Bevacizumab (ambos tienen ensayos clínicos frente a Ranibizumab que demuestran la no inferioridad de cada uno de ellos frente al comparador común). - No queda suficientemente claro que el antiangiogénico intravitreo de elección es Bevacizumab. La Tabla 8 debe tomar como referencia, para el cálculo del coste incremental, Bevacizumab, al ser la alternativa más eficiente (en lugar de Ranibizumab). Del mismo modo, el coste incremental por paciente y el impacto económico anual (pag 29) deben referirse a Bevacizumab. - El punto 8 (Evaluación de la conveniencia) se refiere solo a Aflibercept y Ranibizumab, y no se menciona Bevacizumab. - El área de "conclusiones" debería tener otro enfoque (según lo comentado con anterioridad). <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta: Resolución SAS 0246/11. Autorización de la utilización de bevacizumab con carácter excepcional en una indicación no autorizada en ficha técnica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se establece una comparación indirecta de los estudios VIEW-1, WIEW-2 y CATT Reseach Group (2011) de la variable cambio medio en la agudeza visual. - En las condiciones de la práctica clínica no siempre se utiliza bevacizumab; se considera el uso de ranibizumab y bevacizumab. - Se modifica redacción.

<p>DR. RICARDO ELGARRISTA ESCANDON</p> <p>HOSPITAL ACCOUNT MANAGER</p> <p>BAYER HISPANIA SL</p>	<p>Comentario 2: Consideración sobre la descripción del medicamento objeto del informe y su comparación con otros medicamentos con la misma indicación (apartados 3.1 y 3.3)</p> <p>- Presentación de Eylea: Actualmente la jeringa precargada de 90 µl no está disponible. La presentación que se comercializará es la de solución inyectable en vial, que contiene un volumen suficiente y en exceso, que facilita la extracción de 100 microlitros utilizable para una dosis única de 50 microlitros que contiene 2 mg de aflibercept. Asimismo, cabe comentar aquí, que el volumen total contenido en el vial de Eylea¹ no es inferior al contenido en un vial de Lucentis, pero en cualquier caso y según se especifica en la ficha técnica de ambos productos, los viales de Lucentis y Eylea son para una dosis única. Por consiguiente y teniendo en cuenta estos dos aspectos mencionados, entendemos que este punto deberá tenerse en consideración al hacer una comparativa entre ambos fármacos.</p> <p>- Posología para Eylea y Lucentis: comentar que la posología para Eylea es de 7 inyecciones el primer año, mientras que la posología indicada en el caso de Lucentis no define un número de inyecciones previstas. Consideren que la Agencia Europea del Medicamento (AEM), emitió un informe² en el que mediante un modelo matemático concluye que siguiendo la posología de su ficha técnica, el número medio de inyecciones de Lucentis por paciente y año debe ser de 8,4 para poder mantener la agudeza visual en la medida de lo posible, en los niveles de la que se consigue con el tratamiento mensual. Cabe considerar que la posología de Lucentis, además de las 8,4 inyecciones, implica la realización de visitas de control mensuales con sus pruebas diagnósticas consiguientes, sus costes asociados y la carga asistencial adicional que ello supone para el sistema de salud. Eylea no requiere de visitas de control entre inyecciones.</p> <p>- Mecanismo de acción: Lucentis y Avastin son anticuerpos monoclonales (o fracción) que inhiben todas las isoformas del factor VEGF-A. Comentar para su consideración que Eylea es una proteína de fusión que inhibe todas las isoformas del Factor VEGF-A, VEGF-B y PIGF. El PIGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular. Así pues, Eylea presenta un mecanismo de acción diferente, con un abanico de inhibición de la vía proangiogénica más amplio y por consiguiente, significa una alternativa eficaz al tratamiento actual de la DMAE exudativa.</p>	<p>-La jeringa precargada de 90 µl no está comercializada en España, pero si puede tramitarse como medicamento extranjero. El vial de 100 µl aún no está comercializado, aunque se prevé próxima comercialización, por ello la comparación se realiza con la jeringa precargada.</p> <p>-La posología de Eylea es de 7-8 sesiones/año y Lucentis de 8,4 según el informe de la AEM; en la práctica clínica se está utilizando a demanda, por lo que es conveniente compararlo también con estas condiciones.</p> <p>-Eylea presenta un mecanismo de acción diferente y supone alternativa eficaz para el tratamiento actual con DMAE teniendo que valorar su eficacia con respecto a las alternativas existentes.</p>
---	---	---

	<p>- Coste: Tal y como se menciona en el informe, actualmente el precio de Eylea es el de medicación por vía extranjera, ya que todavía no se dispone de precio nacional para este medicamento. Rogamos que tengan en cuenta que el precio actual de esta medicación por esta vía excepcional mencionada, es de 857,21/949,64 € (PVL/PVL+IVA), que coincide con el precio de lista actual de Lucentis. Entendemos que el precio de 990,08 € para Eylea es un error. Teniendo en cuenta pues el coste por vial actual y la presentación en vial comentada anteriormente, nos encontramos ante un tratamiento que tendrá como máximo (a falta del precio definitivo adjudicado para su comercialización en España) el mismo coste por dosis que Lucentis.</p> <p>En resumen pues, consideramos que el tratamiento con Eylea, por sus características de presentación, precio y posología, implica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La utilización de un vial que contiene volumen suficiente y en exceso para la correcta administración de una única dosis de 2mg, siendo el volumen total contenido en el vial no inferior al que presenta el vial de Lucentis. - A pesar de no tener precio de comercialización en España, el precio actual por medicación extranjera es de paridad con la presentación actual de Lucentis, y por consiguiente no aumenta los costes por dosis - El seguimiento de las fichas técnicas de Eylea³ y Lucentis⁴ según especifica la AEM implican la administración de 7 y 8,4 inyecciones respectivamente, siendo pues Eylea una opción con menor número de procedimientos asociados al tratamiento de la DMAE. Adicionalmente en este sentido, Lucentis requiere de visitas de control mensual, es decir 12 vistas al año, mientras que Eylea solamente requiere de visitas coincidentes con las de administración, es decir 7 visitas el primer año. - Eylea, por su mecanismo de acción, ofrece una alternativa diferente al tratamiento actual. <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Eylea EMA/CHMP/268813/2012; 20 September 2012</p> <p>2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP variation assessment report Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023. 21 July 2011</p> <p>3 Ficha técnica de Eylea.</p>	<p>- El precio de las jeringas precargadas de Eylea 990,08 € (precio actualmente consultado en la AEMyPS) tramitado como medicamento extranjero. El del vial de Eylea aún no se dispone del precio de comercialización. Por lo que no podemos establecer que es el mismo que Lucentis.</p>
--	--	--

DR. RICARDO
ELGARRISTA
ESCANDON

HOSPITAL
ACCOUNT
MANAGER

BAYER
HISPANIA SL

Comentario 3: Consideración sobre la descripción de los ensayos clínicos disponibles del fármaco para la indicación evaluada (apartados 3.3 Y 5.1).

Diseño de los estudios VIEW; elección de ranibizumab mensual como grupo control¹: la finalidad de estos estudios en fase 3 era evaluar la capacidad de aflibercept para ofrecer una **eficacia no inferior al tratamiento existente**, ranibizumab, y sus ventajas potenciales en términos de disminución de frecuencia de administración, manteniendo su efecto clínico beneficioso. La autorización de comercialización de ranibizumab se basó en los resultados de dos ensayos clínicos pivotaes, estudios MARINA² y ANCHOR³ en los que se demostró el gran beneficio clínico de la administración mensual de ranibizumab durante dos años de tratamiento en comparación con inyección simulada o terapia fotodinámica respectivamente. Por la carga asistencial y económica que la administración mensual supone, se intentó comprobar en los estudios EXCITE⁴ y PIER⁵ si la administración trimestral podía conseguir el mismo efecto clínico que las dosis mensuales, pero se comprobó que la eficacia de esta posología no alcanzaba la conseguida con la administración mensual. En el estudio EXCITE se demostró que la administración mensual era superior a las dosis trimestrales, y en el estudio PIER se demostró que la eficacia de las dosis trimestrales era superior a no tratar pero sin alcanzar el beneficio demostrado en los estudios con administración mensual. Posteriormente, y teniendo en cuenta los resultados de un primer y pequeño estudio con un régimen a demanda (estudio PRONTO⁶), se ha intentado demostrar si el régimen a demanda es no inferior al tratamiento mensual con lo que ello conllevaría de ahorro en términos de número de tratamientos/año. En el momento del diseño del estudio VIEW no había datos confirmatorios sobre la eficacia del régimen a demanda comparado con el mensual, y por consiguiente se asumió el tratamiento estándar de referencia la administración mensual de ranibizumab, tal y como estaba autorizado en muchos países del mundo como es el caso de Estados Unidos de América.

Comparación con el régimen a demanda de ranibizumab

Recientemente, se han dado a conocer los resultados de diferentes estudios que comparan ambas formas de administración de ranibizumab:

Estudio CATT⁷: concluye que tras dos años de tratamiento la administración mensual de anti VEGF-A es superior a la administración a demanda.

Estudio IVAN⁸: concluye que tras dos años de tratamiento la administración mensual de anti VEGF-A es superior a la administración a demanda.

Estudio HARBOR⁹: Concluye que tras un año de tratamiento, la administración a demanda de ranibizumab no alcanza la no inferioridad respecto a la dosificación mensual

Teniendo en cuenta estos resultados, podemos concluir que tal y como también se comenta en las guías para el tratamiento de la DMAE de la Sociedad Española de Retina y Vítreo¹⁰, en las cuales Eylea está incluido, el tratamiento que obtiene los **máximos niveles de eficacia es el tratamiento mensual**. También se considera así en la ficha técnica autorizada por la FDA, donde se especifica que el tratamiento a demanda no es tan efectivo como el mensual. Así pues, todavía hoy, la elección del grupo control en los estudios VIEW parece ser el adecuado para poder comparar la máxima eficacia de ambos fármacos.

En cualquier caso, tal y como también se comenta en las guías para el tratamiento de la DMAE de la SERV, y en las conclusiones de los citados estudios, la eficacia del tratamiento a demanda, si se sigue un control estricto del paciente, permite alcanzar una recuperación visual aproximada al tratamiento mensual. En este caso pues, el determinante para el éxito de este régimen es el control mensual del paciente, que conlleva asociado una carga asistencial y de pruebas diagnósticas que deben ser contempladas en el análisis de utilización de recursos por el sistema sanitario. En la siguiente tabla se muestran los datos relacionados en este sentido para el régimen a demanda estudiado en dichos estudios.

ESTUDIO	Esquema a demanda estudiado	Visitas de control con pruebas diagnósticas	Nº medio de tratamientos administrados 1er año
CATT	Sin dosis de carga inicial	Mensual (12/año)	6,9
IVAN	Dosis de carga de tres meses y retratamiento con tres dosis según criterios	Mensual (12/año)	7 (mediana)
HARBOR	Dosis de carga de tres meses y retratamiento con una dosis según criterios	Mensual (12/año)	7,7

Recordar también que la EMA estima que el seguimiento de la última ficha técnica de Lucentis autorizada, requiere una media de 8,4 inyecciones/año para intentar mantener la eficacia del producto de una forma más óptima que con el régimen a demanda clásico recogido en versiones anteriores de la ficha técnica¹¹.

En conclusión pues, les agradeceríamos que consideraran en el informe que:

- El esquema mensual de ranibizumab sigue siendo el que ofrece mayores beneficios clínicos para el paciente y por consiguiente el control adecuado para comprobar la eficacia de Eylea cada dos meses tras una dosis inicial de tres inyecciones mensuales. La comparación con la dosis a demanda no estaba justificada en el momento del diseño del estudio, y además hubiera podido ser considerada como una elección favorable para los intereses del producto en investigación por obtener una menor eficacia que el régimen mensual.
- Considerando que el régimen a demanda de ranibizumab con un seguimiento muy estricto del paciente, y sus consiguientes pruebas diagnósticas, ofrece unos resultados aproximados al régimen mensual, se debería considerar que el número de inyecciones por año (6,9 – 7,7) es similar en comparación con el número de tratamientos indicados para Eylea, pero con mayor número de visitas de control y pruebas diagnósticas que conllevan un incremento del coste asociado al tratamiento y a la posible saturación de la carga asistencial actual. Eylea no requiere de controles entre inyecciones y por consiguiente supone un ahorro en este aspecto.
- La comparación de los costes asociados a los regímenes según la ficha técnica de ambos fármacos, supone no solamente un ahorro en visitas y pruebas diagnósticas con la utilización de Eylea, si no el ahorro de 1,4 inyecciones el primer año de tratamiento.

- En condiciones de práctica clínica se está utilizando la posología de a demanda por lo que cabe considerarla.
- En el informe no se han considerado los costes asociados al seguimiento y así se especifica en la tabla de costes comparativos. Se añade además en el apartado de conclusiones una mención a ello.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

1. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2537-48.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14):1419-1431.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355(14):1432-1444.
4. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011; 118(5):831-9.
5. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-48.
6. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al. [A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study](#). *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58
7. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
8. Harding SP, Rogers CA, Downes SM et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization (IVAN): 2-year results. Disponible en: <http://www.prolibraries.com/player/?embed=4f24e70fb86805a2009c5b47a4a5d025#>. Última consulta: 12 de septiembre 2013.
9. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer JJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Jan 23. doi:pii: S0161-6420(12)00986-4.
10. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Enero 2012
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP variation assessment report Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023. 21 July 2011

DR. RICARDO
ELGARRISTA
ESCANDON

HOSPITAL
ACCOUNT
MANAGER

BAYER
HISPANIA SL

Comentario 4: Consideración sobre los aspectos económicos del tratamiento con aflibercept y su comparación con otros medicamentos con la misma indicación (apartado 7).

En relación a la comparación de costes entre Eylea y Lucentis en régimen de tratamiento a demanda, les adjuntamos un análisis de costes según ficha técnica y otro análisis según el régimen utilizado en el estudio CATT, ambos con los datos actualizados de precio, volumen total del vial asumiendo la utilización en dosis única, número de tratamientos estimados, y número de visitas de control y pruebas diagnósticas utilizadas.

- Análisis de costes según ficha técnica

Para realizar el análisis nos basamos en la ficha técnica de Eylea y de Lucentis, y atendiendo al modelo matemático utilizado por esta agencia que calculó en 8,4 el número de inyecciones con este último fármaco, para minimizar al máximo la pérdida de agudeza visual con respecto a las dosis mensuales. Considerando el precio actual de Eylea y la dosificación bimestral tras dosis de carga indicada en la FT de Eylea para los dos primeros años de tratamiento, obtenemos la siguiente tabla, en la que cabe destacar que en espera de aprobación de precio y reembolso por parte del Ministerio de Sanidad, actualmente el precio del vial de Eylea es el mismo que el del vial de Lucentis:

Tabla 1 Frecuencia de dosis a partir de las fichas técnicas

Fármaco	Dosis	Frecuencia 1 ^{er} año	Frecuencia seguimiento	Precio (PVP+IVA)
Eylea	2 mg	7	6	949,64 € ¹
Lucentis	0,5 mg	8,4	8,4	

Por otra parte, a partir de los estándares de tratamiento de la DMAE se obtiene la siguiente tabla en relación a las visitas de control y pruebas diagnósticas necesarias para el seguimiento de estos pacientes:

-Necesario considerar los costes de Eylea y Lucentis actuales (990,08 Euros sin IVA para Eylea y 857,21 sin IVA para Lucentis)

NO consideramos que los precios de ambos fármacos sean iguales. SI consideramos que los costes asociados al seguimiento son menores en el caso de Eylea que en Lucentis, sin embargo, habría que considerar los costes de tratamiento+costes asociados al seguimiento para establecer qué alternativa es la más económica.

Tabla 2 Procedimientos realizados para el control y seguimiento de la DMAE

Fármaco	Tratamiento	1ª visita especialista	Visitas sucesivas (con inyección)	AGF	TCO	Fotografía del fondo del ojo
Eylea	1 ^{er} año	1	6	1	7	7
	Seguimiento	n/a	6	1	6	6
Lucentis	1 ^{er} año	1	11	1	12	12
	Seguimiento	n/a	12	1	12	12

Y asumiendo los siguientes costes directos asociados a los procedimientos:

Tabla 3 Coste asociado a los procedimientos para el control y seguimiento de la DMAE

Procedimiento	Coste
1ª visita especialista (incluye la administración de la inyección intravítrea)	234,99 €
Visitas sucesivas especialista (con administración de inyección intravítrea)	117,38 €
Visitas sucesivas especialista (sin administración de inyección intravítrea)	29,97 €
Angiografía con Fluoresceína (AGF)	118,41 €
Tomografía de coherencia óptica (TCO)	121,55 €
Fotografía del fondo del ojo	61,18 €

De la información anteriormente presentada se desprende el siguiente análisis de costes, en el que se calculan los costes directos (coste de procedimientos para el control y seguimiento de la DMAE) y el coste farmacológico para un paciente en el primer y en el segundo año de tratamiento con Eylea y con Lucentis:

1er año								
Nombre comercial	Costes directos	Diferencia costes directos	Coste farmacológico	Diferencia coste farmacológico	Costes totales 1er año	Diferencia costes totales 1er año	% por visitas	% por fármaco
Eylea	2.336,79 €	39,1%	6.647,48 €	16,7%	8.984,27 €	24,0%	12,7%	11,3%
Lucentis	3.837,34 €		7.976,98 €		11.814,32 €			

2do año								
Nombre comercial	Costes directos	Diferencia costes directos	Coste farmacológico	Diferencia coste farmacológico	Costes totales seguimiento	Diferencia costes totales seguimiento	% por visitas	% por fármaco
Eylea	1.800,66 €	50,0%	5.697,84 €	28,6%	7.499 €	35,2%	15,6%	19,7%
Lucentis	3.601,32 €		7.976,98 €		11.578 €			

Total de 2 años de tratamiento							
Nombre comercial	Costes directos	Coste farmacológico	Coste total	Diferencia coste farmacológico	Diferencia coste total	% por visitas	% por fármaco
Eylea	4.137,45 €	12.345,32 €	16.482,77 €	22,6%	29,5%	14,1%	15,4%
Lucentis	7.438,66 €	15.953,95 €	23.392,61 €				

De este análisis de costes se infiere que la introducción de Eylea en los hospitales españoles supone un ahorro de costes a expensas de una menor frecuencia de inyecciones y de un menor número de visitas, lo que comporta un ahorro global entorno al 29% después de dos años de tratamiento.

- Análisis de costes según estudio CATT

En las conclusiones del estudio CATT tras dos años de tratamiento, los autores concluyen que la eficacia del tratamiento a demanda fue inferior al tratamiento mensual, y que dicha conclusión viene reforzada por la misma conclusión del estudio IVAN tras dos años de tratamiento y la no demostración de no inferioridad en el estudio HARBOR del tratamiento a demanda frente al mensual, consideramos que la comparación de este régimen con la posología indicada en la ficha técnica de Eylea debe ser realizada y valorada con cautela.

Teniendo presentes el número de inyecciones observado en el brazo ranibizumab del estudio CATT y el precio máximo de Eylea en España (a la espera de aprobación de precio y reembolso por parte del Ministerio de Sanidad), se construye la siguiente tabla, para los dos primeros años de tratamiento con estos fármacos:

Tabla 4 Frecuencia de dosis a partir de la FT de Eylea y el estudio CATT para ranibizumab

Fármaco	Dosis	Frecuencia 1 ^{er} año	Frecuencia seguimiento	Precio (PVP+IVA)
Eylea	2 mg	7	6	949,64 €
Lucentis	0,5 mg	6,9	5,7	

Con la información de las tablas 2, 3 y 4 se construye el siguiente análisis de costes:

1er año								
Nombre comercial	Costes directos	Diferencia costes directos	Coste farmacológico	Diferencia coste farmacológico	Costes totales 1er año	Diferencia costes totales 1er año	% por visitas	% por fármaco
Eylea	2.336,79 €	39,1%	6.647,48 €	-1,4%	8.984,27 €	13,5%	14,4%	-0,9%
Lucentis	3.837,34 €		6.552,52 €		10.389,86 €			

2do año								
Nombre comercial	Costes directos	Diferencia costes directos	Coste farmacológico	Diferencia coste farmacológico	Costes totales seguimiento	Diferencia costes totales seguimiento	% por visitas	% por fármaco
Eylea	1.800,66 €	50,0%	5.697,84 €	-5,3%	7.499 €	16,8%	20,0%	-3,2%
Lucentis	3.601,32 €		5.412,95 €		9.014 €			

Total de 2 años de tratamiento							
Nombre comercial	Costes directos	Coste farmacológico	Coste total	Diferencia coste farmacológico	Diferencia coste total	% por visitas	% por fármaco
Eylea	4.137,45 €	12.345,32 €	16.482,77 €	-3,2%	15,1%	17,0%	-2,0%
Lucentis	7.438,66 €	11.965,46 €	19.404,12 €				

Este escenario económico representa que el número de inyecciones con Lucentis es marginalmente inferior que el de Eylea. No obstante, el número de procedimientos permanece igual y por esta razón el ahorro global continúa siendo positivo para los pacientes tratados con Eylea, y se sitúa en torno al 15% al cabo de dos años de tratamiento.

Cabe destacar que el análisis de impacto presupuestario propuesto en el informe asume que el 100% de los pacientes con DMAE serán tratados con Lucentis o con Eylea, lo que implica una simplificación de la realidad ya que al tratarse de una nueva tecnología, el grado de adopción es gradual y debe tenerse en cuenta a la hora de estimar el impacto económico de esta o de otras innovaciones terapéuticas.

	<p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>¹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP variation assessment report Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023. 21 July 2011</p> <p>¹ BOT Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Versión 2.0; Septiembre 2013</p> <p>¹ Guías de Práctica Clínica de la SERV. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Enero 2012</p> <p>¹ La calidad en la atención a pacientes con degeneración macular asociada a la edad, edema macular y retinopatía diabética, y oclusión vascular venosa de la retina. Sociedad Española de Calidad Asistencial, Sociedad Española de Retina y Vítreo, Oftared. ISBN – 10: 84-616-1234-5. 2012. Disponible en: http://www.calidadasistencial.es/images/gestion/biblioteca/395.pdf</p> <p>¹ Gisbert R, Brosa M, Oblikue Consulting. Spanish Health Costs Database 2012. Consulta realizada en enero de 2013</p> <p>¹ Harding SP, Rogers CA, Downes SM et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization (IVAN): 2-year results. Disponible en: http://www.prolibraries.com/player/?embed=4f24e70fb86805a2009c5b47a4a5d025#. Última consulta: 12 de septiembre 2013.</p> <p>¹ Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2013 Jan 23. doi:pii: S0161-6420(12)00986-4.</p>	
<p>DR. IGNACIO VINUESA SILVA</p> <p>PRESIDENTE SOCIEDAD ANDALUZA DE OFTALMOLOGIA</p>	<p>- El precio de Eylea que aparece en el documento es de 990,08 euros, siendo en realidad de 857,21 PVL o de 949,64 € con IVA (precio del producto por medicación extranjera, ya que todavía no hay precio de comercialización en España). Es pues, el mismo precio que Lucentis.</p> <p>- La presentación de Eylea disponible no es la jeringa precargada si no la de vial, que contiene 278 microlitros, que según ficha técnica son para una sola dosis, como la de Lucentis.</p> <p>- La pauta a demanda de Lucentis requiere de visita mensual para mantener un buen nivel de agudeza visual, y sin embargo Eylea ha demostrado su eficacia en inyecciones cada dos meses y ello debería tenerse en cuenta en el análisis de costes.</p>	<p>-El precio de Eylea con IVA es de 1029,68 Euros y de Lucentis con IVA 891,49 Euros.</p> <p>- La presentación disponible como medicamento extranjero actualmente es Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada (90ul). La presentación Eylea 40 mg/ml solución inyectable en vial (100 ul) está en próxima comercialización.</p> <p>- Ambas posologías, mensual y a demanda, se han tenido en cuenta en el análisis.</p>

