

AFLIBERCEPT

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

(Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia)
Febrero 2015

ÍNDICE

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	2
3.1 Área descriptiva del medicamento	2
3.2 Área descriptiva del problema de salud	2
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	2
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	3
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	4
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	4
4.1 Mecanismo de acción	4
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	5
4.3 Posología, forma de preparación y administración.	5
4.4 Utilización en poblaciones especiales	5
4.5 Farmacocinética	5
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	5
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	5
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	6
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	6
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	9
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....	9
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	10
C. Relevancia clínica de los resultados	11
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	11
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	11
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	11
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	12
5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas	12
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	12
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	14
5.4.1 Guías de Práctica clínica	14
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	15
5.4.3 Opiniones de expertos	15
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	16
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	16
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	16
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	16
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	18
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	18
7. AREA ECONÓMICA	19
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	19
8.1 Descripción de la conveniencia	19
9. AREA DE CONCLUSIONES	20
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	20
9.2 Propuesta de decisión	20
9.3 Condiciones de uso propuestas	21
9.4 Plan de seguimiento	21
10. BIBLIOGRAFÍA	21

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0¹.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

Fármaco: AFLIBERCEPT

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

Tipo de informe: Adaptado del informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.²

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia.

3.- AREA 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. Denominación: Agentes oftalmológicos. Agentes antineovascularización.

Código ATC: S01LA05

Vía de administración: Vía intravítrea.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

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

3.2 Área descriptiva del problema de salud

Para describir el problema de salud se han consultado la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)³ en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. También consultamos el texto de Medicina Interna de Harrison⁴ para complementar la información.

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud ^{3,4}	
Definición	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. 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>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 de drusas en el fondo de ojo. 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/s.</p>

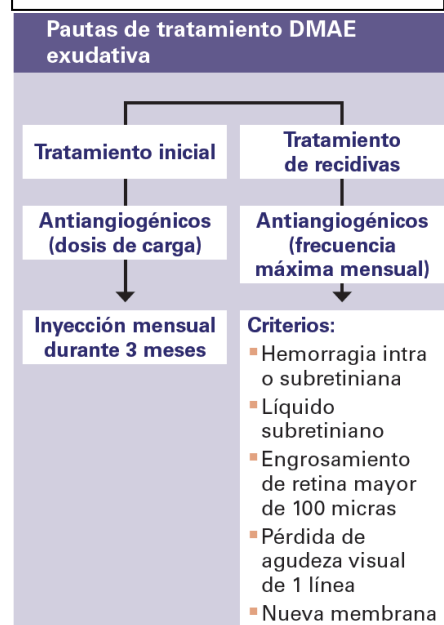
Incidencia y prevalencia	<p>Principal causa de pérdida de visión grave en la población de más de 65 años. Se asocia a la edad avanzada y a diversos factores de riesgo: edad, tabaco, hipertensión, estilo de vida y predisposición genética. Es una de las principales causas de ceguera irreversible en países 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.</p> <p>Datos obtenidos del estudio EUREYE sugieren una prevalencia del orden del 3,3% para mayores de 65 años, de los cuales un 10% aproximadamente corresponden a pacientes con DMAE neovascular (húmeda).</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<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.</p> <p>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.</p> <p>Clasificación de DMAE neovascular en función de la localización de las membranas neovasculares coroideas: subfoveales (oculta o clásica), juxtafoveales, 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 a 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: evidencias

Los tratamientos para la DMAE 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.

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

Algoritmos de decisión en la práctica clínica según la Sociedad Española de Retina y Vítreo:³



La **finalidad** del tratamiento sería la mejora en la agudeza visual.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Aflibercept (Eylea®) ⁵	Ranibizumab (Lucentis®) ⁶	Bevacizumab (Avastin®) ⁷
Presentación	Eylea 40mg/mL Vial de 0,1 mL	Lucentis 10 mg/ml 1 vial 0,23 ml (2,3 mg)	Avastin 25 mg/ml Vial de 4 mL (100 mg)
Posología	2 mg/mes (3 dosis) 2 mg/cada 2 meses (Valoración al año)	0,5 mg (0,05ml)/mes los 3 primeros meses; después controlar la agudeza visual mensualmente*	1,25 mg (0,05 ml) mensual
Indicación aprobada en FT	- DMAE neovascular (exudativa) - Alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena central retiniana (OVCR) - Edema macular diabético (EMD)	- DMAE neovascular exudativa) - Alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR - Alteración visual debida al EMD - Alteración visual debida a la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a la miopía patológica (MP).	- Carcinoma metastásico de colon recto. - Cáncer de mama metastásico - Cáncer de pulmón no microcítico. - Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico - Cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio, o peritoneal primario.
Efectos adversos	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Dolor ocular Hiperemia ocular, Aumento de la presión intraocular	Hipertensión Hemorragia (como agente quimioterápico)
Utilización de recursos	Redosificación en farmacia Quirófanos programados	Redosificación en farmacia Quirófanos programadas	Redosificación en farmacia Quirófanos programados
Otras características diferenciales	Mayor afinidad. Mayor permanencia en el ojo.	Menor permanencia dentro del ojo, mayor penetración en capas profundas de la retina.	No tiene indicación aprobada en DMAE

*La dosis recomendada de ranibizumab es de 0,5 mg 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 mes.

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. Se produce en células K1 de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante.

Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A) y al factor de crecimiento placentario (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 VEGF-A y el 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 quinasas, 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 vascular.⁵

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA.⁵

- degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa).
- alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena central retiniana (OVCR).
- alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)

Fechas de aprobación: 22/11/2012, 26/08/2013 y 06/08/2014, respectivamente.

FDA.⁸

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

Fecha de aprobación: noviembre de 2011.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

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, 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.

Se administra exclusivamente por inyección intravítrea. Debe ser administrado únicamente por un médico cualificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.⁵

4.4 Utilización en poblaciones 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.

Pacientes de edad avanzada: No se necesitan consideraciones especiales.

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.⁵

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

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA⁵ y del informe CDER de la FDA⁸. 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 utilizando los términos aflibercept AND macular degeneration no se han encontrado más ensayos comparativos de aflibercept, únicamente los dos ensayos pivotaes en fase III View-1 y View-2 cuyos resultados se publicaron conjuntamente a las 52⁹ y a las 96 semanas.^{9,10}

Además, se dispone de varios estudios **no comparativos** en los que se estudia el efecto de aflibercept en pacientes que ya han recibido previamente ranibizumab o bevacizumab.

No se encuentran estudios en los que se haya utilizado ranibizumab o bevacizumab tras aflibercept.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en los ensayos clínicos VIEW-1 y VIEW-2.			
Eficacia	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal	Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual	Pérdida de <15 letras de MAVC (52 semanas).	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 \geq 15 letras de 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 NVC 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).
 NVC: neovascularización coroidea.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Resultados de eficacia VIEW-1 y VIEW-2. ⁹
<p>-Nº de pacientes: 2412 (1817 con aflibercept).</p> <p>-Diseño: Ensayos multicéntricos, aleatorizados, fase III, doble ciego y controlados con ranibizumab como comparador activo en pacientes con DMAE exudativa: VIEW-1, realizado en los Estados Unidos y Canadá y VIEW-2 en Asia, Europa y América Latina y del Sur. Estudio de no inferioridad.</p> <p>-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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aflibercept 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). <p>-Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes \geq 50 años con DMAE exudativa con NVC subfoveal, incluyendo lesiones juxtafoveales. - Lesiones primarias o recurrentes. - AV de 25 a 73 letras. - Elegibilidad determinada mediante angiografía con fluoresceína. <p>-Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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.

VIEW-1: 16 (5,3%), 30 (9,9%), 30 (9,9%) y 27 (8,8%) en los grupos 2q4, 0,5q4, 2q8 y rq4

VIEW-2: 37(11,8%), 45 (14,5%), 33 (10,5%) y 33 (10,9%) en VIEW-2 en los grupos 2q4, 0,5q4, 2q8 y rq4

-Tipo de análisis: se realizó 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%.

La 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 a 52 semanas

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			Diferencia (R 0,5q4 vs A 2q8)
		2 q4	0,5 q4	2 q8	
Resultado principal					
N (por protocolo)	269	285	265	265	
% de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	94,4% (254)	95,1% (271)	95,1% (252)	95,1% (252)	RAR= 0,7% (+4,5 a -3,1)
N (análisis completo)	304	304	301	301	
Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC), % (n)	93,8% (285)	95,1% (289)	95,0%(286)	94,4% (284)	RAR=0,6% (-3,2 a 4,4)
Resultados secundarios de interés:					
N (análisis completo)	304	304	301	301	
-Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRSA desde el inicio de los estudios (media ± SD)	8,1±15,3	10,9±13,8	6,9 ±13,4	7,9 ±15,0	0,26 (-1,97 a 2,49)
-Porcentaje de sujetos que ganan ≥15 letras de visión respecto al inicio de los estudios,% (n)	30,9% (94)	37,5% (114)	24,9% (75)	30,6% (92)	RAR=-0,36% (-7,7 a 7,03)
-Cambios en el área de neovascularización coroidal, mm ² (CNV) (media ± SD)	-4,2±5,6	-4,6 5± ,5	-3,5 ± 5,3	-3,4 ± 6,0	0,86 (0,15 a 1,58)
-Cambios NEI VFQ-25 (media ± SD)	4,9 ±14,0	6,7±13,5	4,5 ± 11,9	5,1±14,7	-0,60 (-2,61 a 1,42)

Resultados VIEW 2 a 52 semanas

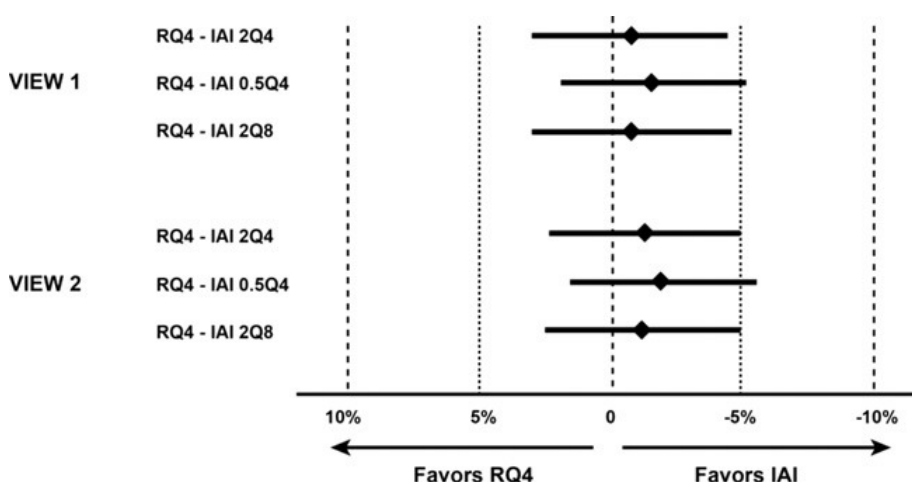
Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			Diferencia (R 05q vs A2 q8)
		2q4	0,5q4	2q8	
Resultado principal					
N (por protocolo)	269	274	268	270	
Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	94,4%(254)	95,6% (262)	96,3% (258)	95,6% (258)	RAR= 1,1% (-2,6 a 4,8)
N (análisis por intención a tratar)	291	309	296	306	
Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC), % (n)	94,8% (276)	95,5% (292)	95,3%(282)	95,4%(292)	RAR= 0,6% (-2,9 a 4,0)
Resultados secundarios de interés:					
N (análisis completo)	291	309	296	306	
-Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRSA desde el inicio de los estudios (media ± SD)	9,4 ±13,5	7,6 ±12,6	9,7 ±14,1	8,9 ±14,4	-0,90 (-3,06 a 1,26)
-Porcentaje de sujetos que ganan ≥15 letras de visión respecto al inicio de los estudios,% (n)	34,0% (99)	29,4% (91)	34,8% (103)	31,4% (96)	RAR=-2,65% (-10,2 a 4,6)
-Cambios en el área de neovascularización coroidal, mm ² (CNV) (media ± SD)	-4,2 1±4,8	-6,0 6±,1	-4,2 ±6,1	-5,2 ±5,9	-0,73 (-1,53 a 0,07)
-Cambios NEI VFQ-25 (media ± SD)	6,3 ± 14,8	4,5 1±5,0	5,1 ±13,7	4,9 ±14,7	-1,95 (-4,07 a 0,17)

Tanto en view-1 como en view-2 se demuestra no inferioridad para la variable principal.

Resultados VIEW 1 + VIEW-2 agrupados a 52 semanas					
Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			Diferencia (R 05q vs A2 q8)
		2q4	0,5q4	2q8	
Resultado principal					
N (por protocolo)	538	559	538	535	
Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	94,42%(508)	95,35%(533)	96,1% (517)	95,33% (510)	RAR= 0,9% (-1,7 a 3,5)

Aflibercept ha demostrado ser tan eficaz como ranibizumab en el mantenimiento de la visión a las 52 semanas, demostrando no inferioridad en la variable principal en las tres dosis, tanto en el ensayo VIEW-1 como en el VIEW-2, como en análisis agrupado, y tanto en la población analizada por protocolo como por intención de tratar.

Resultados de la variable principal analizada por protocolo:



A partir de la semana 52, los pacientes se mantuvieron con el mismo fármaco y dosis, pudiendo variar los intervalos de administración entre 4 y 12 semanas en base a criterios de retratamiento pre-especificados. Los pacientes fueron evaluados cada mes para determinar la necesidad de retratamiento. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia y seguridad de un intervalo de tratamiento extendido después de un año de administración de tratamientos fijos rigurosamente programados.

Resultados VIEW 1 + VIEW-2 agrupados a 96 semanas. ¹⁰				
Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept		
		2q4	0,5q4	2q8
Resultado principal				
N (población completa)	595	613	597	607
Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual a la semana 96 (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	91,6% (545)	92,2% (565)	91,5% (546)	92,4% (561)
Diferencia con ranibizumab (95% IC)	--	0,6% (-2,5 a 3,6)	-0,2% (-3,3 a 3,0)	0,8% (-2,3 a 3,8)

Resultados VIEW 1 + VIEW-2 agrupados a 96 semanas: número de inyecciones recibidas en el 2º año				
Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4 (N=557)	Aflibercept		
		2q4 (N=571)	0,5q4 (N=549)	2q8 (N=558)
Media de inyecciones recibidas (SD)	4,7 (±2,2)	4,1 (±1,8)	4,6 (±2,2)	4,2 (±1,7)
Mediana de inyecciones recibidas (min-max)	4,0 (2-11)	3,0 (2-11)	4,0 (2-11)	4,0 (2-11)
Pacientes que recibieron retratamiento al menos una vez cada 4 semanas en el año 2. n (%)	231 (41,5%)	166 (29%)	219 (40%)	201 (36%)
Pacientes que recibieron retratamiento a intervalos de 8-12 semanas en el año 2. n (%)	291 (52%)	373 (65%)	297 (54%)	326 (58%)

Pacientes que recibieron retratamiento a intervalos de 12 semanas en el año 2. n (%)	218 (39%)	285 (50%)	217 (39,5%)	245 (44%)
--	-----------	-----------	-------------	-----------

Todos los grupos de aflibercept y ranibizumab fueron igualmente eficaces mejorando y previniendo la pérdida de agudeza visual a las 96 semanas. La pauta de aflibercept 2 mg cada 8 semanas obtuvo los mismos resultados que ranibizumab 0,5 mg cada 4, pero con una media de 5 inyecciones menos en los dos años.

Aflibercept en pacientes previamente tratados con otros anti-VEGF:

Se dispone de varios estudios **no comparativos**, en los que se estudia el efecto de aflibercept en pacientes que ya han recibido previamente ranibizumab o bevacizumab.

Estudios prospectivos no comparativos.

Autor	Año	n	Terapia previa	Duración	Resultados
Rishhi P Siggh ¹¹	2014	26	Ranibizumab o bevacizumab	6 meses	MAVC + 5,9 letras 15% ≥ 15 letras 84,6% mejoran agudeza visual 0% pierden ≥ 3 líneas
Charles C Wykoff ¹²	2014	46	Ranibizumab	6 meses	MAVC +0,2 letras 2% ≥ 10 letras 0% pierden > 15 letras
Kawashima Y ¹³	2014	15	Ranibizumab	6 meses	No mejoría
Chang ¹⁴	2014	49	Ranibizumab ± bevacizumab	6 meses	MAVC + 6,9 ± 8,12 letras, p<0,001

Estudios retrospectivos.

Autor	Año	n	Terapia previa	Duración	Resultados
Fassnacht-Riederle, H ¹⁵	2014	96	Ranibizumab o bevacizumab	3 meses	MAVC + 1,9 letras (p=0,061)
Cho ¹⁶	2014	249	Ranibizumab o bevacizumab	1 mes	MAV log MAR de 0,60 (20/80) a 0,54 (20/70); p=0,01
Yonekawa ¹⁷	2013	102	Ranibizumab o bevacizumab	---	MAVC log MAR de 0,44 a 0,38 (no mejora)
Ho ¹⁸	2013	85	Ranibizumab o bevacizumab	4 meses	MAV log MAR -0,004 Ganan 2 líneas: 7% Estabilización: 84 % Pierden 2 líneas: 9%
Heussen ¹⁹	2014	65	Ranibizumab	4 dosis	MAV log MAR de 0,67 a 0,25
Cho ²⁰	2013	28	Ranibizumab o bevacizumab	6 meses	MAVC log MAR de 0,52 a 0,57; p=0,49
Kumar ²¹	2013	33	Ranibizumab	6 meses	MAVC log MAR de 0,57 a 0,47; p=0,04
Hall ²²	2014	30	Ranibizumab o bevacizumab	6-12 meses	MAVC log MAR de 0,506 a 0,521; p=0,836
Bakall ²³	2013	31	Ranibizumab y bevacizumab	3 meses	Sin cambios significativos en la agudeza visual

No se han realizado estudios en los que se haya utilizado ranibizumab o bevacizumab tras aflibercept.

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

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

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

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

Seguimiento: 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.

Análisis por intención a tratar y por protocolo: la variable primaria se 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.

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.

Comparabilidad 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. La edad media fue de 78,1 años (rango: de 49 a 99 años). La media global de IMC fue de 27,4 kg/m², el peso medio fue de 75 kg y la altura media fue de 165 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. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los distintos grupos.

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

B. 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 0,5 mg mensualmente (que era la pauta que había demostrado mayor eficacia en el momento de realización de los estos ensayos) y en la práctica clínica se usan tres dosis de carga y

posteriormente dosis de 0,5 mg administradas de manera individualizada en función de la agudeza visual del paciente.

Tampoco hay comparación con bevacizumab.

El tiempo de seguimiento puede considerarse adecuado, con resultados a 96 semanas.

No se dispone aún de resultados de ensayos **comparativos** en pacientes tratados con aflibercept no respondedores a ranibizumab y/o bevacizumab.

C. Relevancia clínica de los resultados

En los dos ensayos 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.

Ambas alternativas (ranibizumab y aflibercept), podrían considerarse 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

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 de 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 VIEW-1 y VIEW-2 utilizaron como métodos diagnósticos y de cribado los descritos en las guías de práctica clínica.

La elección de aflibercept en lugar de ranibizumab o bevacizumab no supondría modificación de las pruebas de cribado.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Browning DJ et al. 2012:²⁴ revisión de la literatura científica que concluye que **afibercept** 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.

Virgili G. et al. 2012:²⁵ metaanálisis que combina 11 estudios, que no pudo demostrar diferencias significativas entre **bevacizumab**, **ranibizumab** y **afibercept** 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 año.

Lanzetta P, et al. 2013:²⁶ revisión de los estudios en DMAE húmeda publicados desde 2008. Se incluyeron siete estudios con **ranibizumab 0,5 mg**, **bevacizumab 1,25 mg** o **afibercept 2,0 mg** durante un máximo de 2 años.

Para ranibizumab y bevacizumab, los resultados visuales y anatómicos a 1 y 2 años fueron superiores utilizando dosis regulares mensuales en comparación con la pauta a demanda o programada trimestralmente. Los resultados del tratamiento fueron generalmente mejores cuando se utilizaron criterios de retratamiento más agresivos, lo que resulta en inyecciones más frecuentes.

Bevacizumab se asoció con una elevada tasa de 30-35% de eventos adversos serios sistémicos en comparación con ranibizumab, independientemente del intervalo de dosificación aunque se requieren más estudios en poblaciones de pacientes más grandes para determinar la validez de este hallazgo.

Afibercept cada 8 semanas no fue inferior a ranibizumab cada 4 en todos los puntos finales visuales y anatómicos en la semana 52, tuvo un perfil de seguridad similar y requirió cinco inyecciones menos.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas

No disponibles comparaciones indirectas publicadas entre afibercept y bevacizumab..

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Realizamos una comparación indirecta ajustada para evaluar la eficacia de afibercept frente a bevacizumab utilizando como comparador común ranibizumab. Disponemos de los ensayos pivotaes que comparan afibercept 2 mg cada 8 semanas frente a ranibizumab 0,5 mg mensual, VIEW-1 y VIEW-2.

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

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

Se encuentran los estudios CATT 2011²⁷ y CATT 2012²⁸, publicados en el NEJM que cumplían los criterios de selección establecidos y compartían al menos una variable de eficacia: proporción de pacientes con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras tras 52 semanas de tratamiento con ranibizumab 0,5 mg o bevacizumab 1,25 mg, ambos administrados de forma mensual.

Estos dos estudios 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 tablas siguientes.

The CATT Research Group 2011²⁷

-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 tratada previamente 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.
- 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 - Proporción de pacientes con mejora en la agudeza visual de 15 o más letras.	97 (34,2%)	83 (31,3%)	71 (24,9%)	76 (28,0%)	
- Nº 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.

The CATT Research Group 2012²⁸

- Nº de pacientes: 1107 pacientes fueron seguidos hasta los dos años.

Resultados de los pacientes que fueron tratados con el mismo regimen durante los 2 años.

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 mejora en la agudeza visual de 15 o más letras.	44 (32,8%)	41 (31,8%)	81 (30,7%)	71 (28,3%)		
- Número de inyecciones ± SD.	22,4±3,9	23,4±2,8	12,6±6,6	14,1±7	0,01 (entre los grupos a demanda)	0,08
- Disminución total del grosor de la fovea (cambio medio respecto al valor basal ± SD).	-190±172	-180±196	-166±190	-153±189	0,38	0,08
- Disminución del grosor de la fovea + del fluido subfoveal (cambio medio respecto al valor basal ± SD).	-91±152	-84±133	-78±131	-84±145	0,86	0,54
- Cambio en el tamaño de la lesión respecto al valor basal ± SD (angiografía fluoresceína).	-0,4±6,8	1,6±5,9	1,9±6,5	3,0±7	0,006	0,0003
- Ausencia de fluido (OCT)	61 (45,5%)	39 (30,2%)	59 (22,3 %)	35 (13,9 %)	0,0003	<0,0001
- Ausencia de fuga de colorante (angiografía)	102 (76,1%)	97(75,2%)	183(69,3%)	161(64,1%)	0,24	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.

RESULTADOS DE LAS COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA

Variable principal estudiada	Intervención A	Intervención B	RAR (IC 95%)
Proporción de pacientes con mejora en la	A2q8	Rq4	

agudeza visual de 15 o más letras. Aflibercept vs Ranibizumab. Estudio VIEW-1 y VIEW-2 agrupados	607 30,97%	598 32,44%	-1,5% (-6,7 a 3,8)
Variable principal estudiada	Intervención C	Intervención B	RAR (IC 95%)
Proporción de pacientes con mejora en la agudeza visual de 15 o más letras. Bevacizumab vs Ranibizumab. Estudio CATT-1	Bq4 265 31,3% (83)	Rq4 284 34,2% (97)	-2,8% (-10,7 a 5,0)
COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA			
Variable principal estudiada	RAR (IC 95%)		
Proporción de pacientes con mejora en la agudeza visual de 15 o más letras. Aflibercept vs Bevacizumab	1,3% (-8,9 a 11,5)		

Conclusiones de la Comparación Indirecta Ajustada:

Teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio de comparación indirecta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia en la variable comparada entre aflibercept y bevacizumab. La diferencia de riesgo fue de un 1,3% favorable a aflibercept, con un IC 95% de -8,9 a 11,5 en el primer año de estudio.

Otros estudios:

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 0,5 mg, 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 OTC 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 meses²⁹.

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 enfermedad³⁰.

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 0,5 mg mensuales frente a la administración de ranibizumab 0,5 mg a demanda (respetando el margen de 4-12 semanas) por lo que no está justificado el uso de ranibizumab 0,5 mg 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.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Se dispone de las últimas guías **de tratamiento de la SERV para el tratamiento de la DMAE**, en las que ya se incluye aflibercept como tratamiento antiangiogénico junto a ranibizumab, bevacizumab y pegaptanib (ver apartado 3.2.b).³

En estas guías se indica que, aunque en los EECC se midió la eficacia de todos ellos administrados cada mes, cada mes y medio o cada dos meses, la tendencia es intentar espaciar las inyecciones ya que, en la mayor parte de los casos, éstas deben prolongarse durante años.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE. Julio 2013.³¹

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.

Como aspecto a destacar, se indica 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 NICE en mayo de 2012³²:

- La mejor agudeza visual corregida esté entre 6/12 y 6/96.
- No exista daño permanente en la fovea.
- El área afectada por DMAE no sea mayor que 12 veces el tamaño del área dentro del ojo donde el nervio óptico se conecta a la retina.
- Haya indicios de que la situación ha empeorado.
- El tratamiento debe interrumpirse si la visión de una persona empeora y hay cambios en el interior del ojo, que muestran que el tratamiento no está funcionando.

North East Treatment Advisory Group. Diciembre 2012.³³

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

London New Drugs Group. Marzo 2013.³⁴

En la revisión realizada por el London New Drugs Group basada en los dos ensayos clínicos pivotaes se 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.

5.4.3 Opiniones de expertos

Up To Date. Tratamiento DMAE húmeda.³⁵

- En los pacientes con DMAE húmeda, el tratamiento con suplementos puede disminuir la progresión: se sugiere que los pacientes sean tratados con suplementos orales diarios consistentes con la formulación AREDS2 (que contiene vitamina C 500 mg, vitamina E 400 UI, luteína 10 mg, 2 mg de zeaxantina, zinc 80 mg, y 2 mg de cobre) (Grado 2B). Los pacientes que son no fumadores o ex fumadores pueden usar la formulación AREDS estándar, que contiene beta caroteno en lugar de luteína o zeaxantina.

- Otras terapias eficaces para DMAE exudativa o húmeda son la inyección intravítrea de un inhibidor de VEGF, posiblemente la fotocoagulación con láser térmica (en pacientes seleccionados), y la terapia fotodinámica. La decisión sobre las terapias específicas debe tener en

cuenta la probabilidad de recuperación visual, que es mayor con lesiones recientes más pequeñas, así como los riesgos de las distintas terapias.

Las recomendaciones siguientes se aplican a la enfermedad activa:

- En los pacientes con lesiones agudas que afectan a la fovea, recomendamos bevacizumab intravítreo, aflibercept o ranibizumab (Grado 1B).
- En pacientes con lesiones muy pequeñas agudas, y bien definidas extrafoveales, sugerimos tratamiento con fotocoagulación con láser térmico, con o sin bevacizumab intravítreo, aflibercept o ranibizumab (Grado 2B).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se dispone de informe EPAR⁵ de la EMA y CEDER⁸ de la FDA, además de los ensayos View-1 y View-2 con resultados a uno y dos años.^{9,10}

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Aflibercept.⁵

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos 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%) y los más graves estuvieron relacionados con el procedimiento de inyección y 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.

Ranibizumab.⁶

Las reacciones adversas oculares tras la inyección de Lucentis notificadas más frecuentemente son: dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, y prurito ocular.

Bevacizumab.

La FDA emitió en 2011 una alerta en la que se comunicaban 16 casos de infecciones oculares graves causadas por *Streptococcus* en pacientes que habían recibido inyecciones intravítreas con bevacizumab. En todos los casos, bevacizumab había sido reenvasado en la misma farmacia, que posteriormente distribuía el fármaco a varias clínicas diferentes. Algunos de los pacientes afectados por la infección oftálmica perdieron totalmente la visión.³⁶

A raíz de esta alerta, se incluyeron en la ficha técnica de bevacizumab los efectos adversos oculares de bevacizumab en administración intravítrea:

“Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de Avastin formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.”⁷

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

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 reflejan la exposición a aflibercept y ranibizumab en pacientes para la indicación de DMAE durante 56 semanas en estudios controlados.

VIEW-1

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			RAR (IC 95%) 0,5q4 vs 2q8	NNH o NND (IC 95%) 0,5q4 vs 2q8
		2q4	0,5q	2q8		
N	304	304	304	303		
Pacientes con al menos efecto adverso serio ocular	10 (3,3%)	7 (2,3%)	6 (2,0%)	3 (1,0%)	2,3 % (0 a 4,6)	-
Efecto adverso sistémico grave (no ocular)	57 (18,8%)	40 (13,2%)	50 (16,4%)	51 (16,8%)	2%	-
Efectos adversos oculares serios						
- Endoftalmitis	3 (1,0%)	3 (1,0%)	0	0	1%	-
- Reducción de agudeza visual	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	0	0,7%	-
- Hemorragia retiniana	2 (0,7%)	0	0	2 (0,7%)	0	-
Eventos arterotrombóticos						
- Cualquier evento ateriotrombótico	5 (1,6%)	2 (0,7%)	7 (2,3%)	6 (2,0%)	-0,4%	-
- Muerte vascular	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	4 (1,3%)	-1%	-
- Infarto de miocardio	4 (1,3%)	1 (0,3%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	1%	-
-ACV no fatal	0	1 (0,3%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0,3%	-
-Episodios de hipertensión	29 (9,5%)	25 (8,2%)	26 (8,6%)	31 (10,2%)	-0,7%	-
Otre EA graves de interés en cualquier paciente						
- Tromboembolismo venoso	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	0	-
- Insuficiencia cardiaca congestiva	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	-0,3%	-
- 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%	-

0,5q4=0,5 mg aflibercept cada 4 semanas.
2q4=2 mg aflibercept cada 4 semanas.
2q8=2 mg aflibercept cada 8 semanas.

VIEW-2						
Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			RAR (IC 95%) 0,5q4 vs 2q8	NNH o NND (IC 95%) 0,5q4 vs 2q8
		2q4	0,5q	2q8		
N	291	309	297	307		
Pacientes con al menos efecto adverso serio ocular	9 (3,1%)	6 (1,9%)	5 (1,7%)	9 (2,9%)	0,2%	-
Efecto adverso sistémico grave (no ocular)	26 (8,9%)	36 (11,7%)	37 (12,5%)	38 (12,4%)	-3,5%	-
Efectos adversos oculares serios						
- Endoftalmitis	0	0	0	0	0	-
- Reducción de agudeza visual	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	5 (1,6%)	-1,3%	-
- 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%	-
Eventos arterotrombóticos						
- Cualquier evento ateriotrombótico	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%	-
-ACV no fatal	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%	-
Otre EA graves 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%	-
- Evento hemorrágico no ocular	0	2 (0,6%)	0	1 (0,3%)	-0,3%	-

0,5q4=0,5 mg aflibercept cada 4 semanas.
2q4=2 mg aflibercept cada 4 semanas.
2q8=2 mg aflibercept cada 8 semanas.

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 en ranibizumab 0,5q4 y aflibercept 2q8 fueron reducción de la agudeza visual, hemorragia retiniana y endoftalmitis. Tampoco hubo

desequilibrio importante en cuanto a los acontecimientos adversos a nivel sistémico. La incidencia de muerte y retirada por efectos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Revisión Cochrane 2012 en edema macular diabético³⁷.

En esta revisión sistemática se incluyeron 11 estudios que comparaban el uso de antiangiogénicos con otras terapias (fotocoagulación o tratamiento simulado) en **edema macular**. En nueve de ellos (2159 pacientes) se evaluaron los efectos adversos sistémicos y oculares, que fueron raros. No aparecieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la aparición de acontecimientos aterotrombóticos arteriales (RR=0,85 IC95% de 0,56 a 1,28). Del mismo modo, tampoco se sugirió ninguna diferencia respecto a la mortalidad general (53 eventos); RR=0,95 IC95% de 0,52 a 1,74). Sin embargo, este metanálisis no permite descartar que existan diferencias clínicamente significativas.

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, por ejemplo 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.

7. AREA ECONÓMICA

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Tanto aflibercept como ranibizumab se administran vía intravítrea, tres dosis mensuales en una fase previa y 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 podría disminuir la falta de cumplimiento y producir 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 pueda disminuir sustancialmente el riesgo acumulativo de tales acontecimientos en la población teniendo en cuenta el número de inyecciones que se administran cada año.

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. Tanto la guía NICE 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 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.

El fraccionamiento de los viales de ranibizumab y bevacizumab y las jeringas de aflibercept supone un ahorro importante en el coste total del tratamiento. En cualquiera de los tres casos se plantea la conveniencia de preparar las dosis en cabinas de flujo laminar y realizar un máximo aprovechamiento de los viales como estrategia de minimización de costes (3 dosis por vial de ranibizumab y aflibercept y 23 por vial de bevacizumab).

No se dispone de datos acerca de la estabilidad fisico-química de aflibercept y ranibizumab una vez redosificados, por lo que se recomienda la administración dentro de las 24 horas siguientes a la preparación en cabina de flujo laminar. En cambio, si que se dispone de estudios de estabilidad fisico-química de bevacizumab una vez redosificado, con un periodo de validez de 3 meses refrigerado, lo que supone una ventaja a la hora de organizar la programación de los pacientes.³⁸

9. AREA DE CONCLUSIONES.

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Aflibercept, bevacizumab y ranibizumab son fármacos obtenidos por tecnología DNA recombinante dirigidos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A). Aflibercept, además, también actúa a través del PIGF.

Aflibercept y ranibizumab pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en cuanto a eficacia y seguridad, según han demostrado los ensayos clínicos pivotaes VIEW-1 y VIEW-2.

Bevacizumab ha demostrado ser no inferior a ranibizumab en un estudio comparativo (CATT) a uno y dos años, aunque su uso en DMAE sigue sin estar aprobado por la EMA.

Aún no se dispone de ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia y seguridad de aflibercept frente a bevacizumab, pero en la comparación indirecta ajustada no aparecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en la proporción de pacientes con mejora en la agudeza visual de 15 o más letras.

Los principales estudios confieren a aflibercept una eficacia sostenida a dos años aunque, no se dispone aún de datos de eficacia y seguridad a más largo plazo.

En pacientes que reciben aflibercept tras haber recibido previamente ranibizumab o bevacizumab, solo existen datos de pequeños estudios no comparativos y/o retrospectivos.

Tanto aflibercept, como ranibizumab, como bevacizumab se preparan en cabinas de flujo laminar para lograr el máximo aprovechamiento de los viales como estrategia de minimización de costes.

Aunque en los ensayos VIEW 1 y 2 se utiliza ranibizumab mensualmente y aflibercept bimensualmente a partir de la tercera dosis, en la práctica, se utiliza siempre a demanda a partir de la cuarta dosis, sea cual sea el fármaco elegido.

9.2 Propuesta de decisión

El medicamento es de eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes (ranibizumab y bevacizumab) para la indicación propuesta (DMAE). No aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas de gestión. Por lo tanto, el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

C-2: SE INCLUYE COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO

9.3 Condiciones de uso propuestas

Se podría utilizar como **tratamiento de inicio** el fármaco más eficiente (actualmente bevacizumab) con periodicidad mensual durante al menos tres dosis. A partir de entonces se administraría a demanda mientras siga teniendo efecto.

Si es necesario un **cambio de fármaco** por pérdida de eficacia o efectos adversos, se seleccionará como segunda opción el antiangiogénico que presente un menor coste por dosis según negociación (ranibizumab o aflibercept).

Deberá optimizarse la utilización de los viales o jeringas de los tres fármacos, realizándose la redosificación en cabina de flujo laminar.

9.4 Plan de seguimiento

Se realizará un seguimiento mensual del número de pacientes con DMAE y tratamiento dispensado.

10. BIBLIOGRAFÍA

¹ Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos-Ramos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012 [en línea]. Disponible en:

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

² Moreno, MT. Alegre, E. Calleja, MA. Aflibercept en Degeneración Macular Asociada a la Edad. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 03/10/2013.

³ Tratamiento de la Degeneración Macular asociada a la Edad (DMAE) exudativa. Guías de Práctica clínica de la SERV. Enero 2014.

⁴ Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México DF: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2009.

⁵ Eylea EPAR EMA. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf

⁶ Ficha técnica Lucentis. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.

⁷ Ficha técnica Avastin. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

⁸ Eylea Label FDA. En:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125387s043lbl.pdf

⁹ Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, 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. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):209-10.

¹⁰ Ursula Schmidt-Erfurth, et al. Neovascular Age-related Macular Degeneration Ninety-SixWeek Results of the VIEW Studies *Ophthalmology* 2014;121:193-201.

¹¹ Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat AP, Kaiser PK. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jun;98 Suppl 1:i22-27. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304798.

¹² Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98(7):951-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304736. Epub 2014 Feb 11.

¹³ Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ueda-Arakawa N, Yoshikawa M, Takahashi A, Yoshimura N. Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-

related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Nov 13. [Epub ahead of print]

¹⁴ Chan AA et al. Intravitreal Aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1):188-192.

¹⁵ Fassnacht-riederle, H., Becker, M., Graf, N., & Michels, S. (2014). Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(11), 1705-9. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00417-014-2589-3

¹⁶ Cho et al. Initial utilization of aflibercept in exudative age-related macular degeneration. *European Journal of Ophthalmology*. 2014; 24 (4):576-581.

¹⁷ Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:29–35.e2.

¹⁸ Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23–8.e2.

¹⁹ Heussen et al. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014; 252: 909-915.

²⁰ Cho et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *British Journal of Ophthalmology*. 2013; 97 (8): 1032-35.

²¹ Kumar et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013; 121 (1): 188-92.

²² Hall Lb, et al. Aflibercept in the treatment of neovascular of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 30 (4): 346-52.

²³ Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15–22.e1.

²⁴ Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*. 2012 Aug;154(2):222-6.

²⁵ 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.

²⁶ Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different anti-vascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. *Br J Ophthalmol*. 2013 Dec;97(12):1497-507.

²⁷ CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908. Epub 2011 Apr 28.

²⁸ CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98.

²⁹ 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.

³⁰ Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi 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.

³¹ Aflibercept solution for injection for treating wet age-related. Final appraisal determination. NICE. Issue date: July 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta294/resources/guidance-aflibercept-solution-for-injection-for-treating-wet-age-related-macular-degeneration-pdf>

³² Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age related macular degeneration Issued: August 2008 last modified: May 2012. NICE technology appraisal guidance 155. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta155>

-
- ³³ Stephen Erhorn. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. North East Treatment Advisory Group.NHS. December 2012. Disponible en: <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Aflibercept%20for%20AMD%20-%20NETAG%20appraisal%20report%20-%20Jan2013-%20-%20WEB%20VERSION.pdf>
- ³⁴ Aflibercept (Eylea ®) for wet age-related macular degeneration. London New Drugs Group.March 2013. Disponible en: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Aflibercept_wetAMD_%20March13.pdf
- ³⁵ Jorge G Arroyo, MD, MPH. Age-related macular degeneration: Treatment and prevention. Uptodate. Última actualización: diciembre 2014. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- ³⁶ U.S. Food and Drug Administration. FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections. En: www.fda.gov/MedWatch/report.htm
- ³⁷ Gianni Virgili, et al. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub3.
- ³⁸ Paul M, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration. *Ann Pharm Fr* (2012), doi:10.1016/j.pharma.2012.03.006