

BEVACIZUMAB EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Fecha de realización: Noviembre de 2018

Fecha de publicación: Noviembre de 2019

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento “Manual de Estructura y Funcionamiento”, y siguiendo los lineamientos dispuestos en el “Manual metodológico para el desarrollo de reportes de evaluación de tecnologías sanitarias”.

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud - CONETEC. Bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°02, Buenos Aires, República Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.

Los intervinientes en la elaboración de este informe a través de las diferentes mesas de la CONETEC declararon no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento, y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés para los participantes en las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

www.argentina.gob.ar/salud/conetec

RESUMEN EJECUTIVO

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una patología que afecta la mácula (zona central de la retina) y evoluciona frecuentemente a una disminución de la agudeza visual, constituyendo la principal causa de ceguera en mayores de 50 años en países desarrollados. Existen dos formas de presentación, la seca y la húmeda o exudativa, que representan el 90% y 10% de los casos respectivamente. La húmeda se caracteriza por la formación anormal de nuevos vasos coroideos (neovascularización), exudación y edema de la retina. Esta forma es la responsable del 90% de los casos de pérdida grave de la visión y se estima que el 70% de los ojos con signos de neovascularización evolucionarán a pérdida severa de la visión a los dos años del diagnóstico. Por lo cual es fundamental el inicio temprano del tratamiento y su mantenimiento adecuado para limitar la progresión de la pérdida de la agudeza visual.

En la actualidad, el tratamiento de primera línea de la DMAE húmeda lo constituyen tres anticuerpos monoclonales: ranibizumab, aflibercept y bevacizumab. El bevacizumab fue aprobado originalmente para el tratamiento de distintos cánceres. El bevacizumab endovenoso no cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicines Agency) ni por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para uso intravítreo en DMAE. Hasta el momento sólo se encuentra aprobado para su uso intravítreo por las agencias regulatorias de Brasil y Canadá, países que regulan y financian su uso para esta indicación. En Argentina, la ANMAT autorizó el uso de Lumiere®, una fracción de Bevax® que es un biosimilar de bevacizumab, para uso oftalmológico.

A pesar de la limitada aprobación para esta indicación, su uso off label se encuentra mundialmente extendido para DMAE debido a que ha demostrado beneficios similares a los otros antiangiogénicos a un costo mucho menor. Estas circunstancias motivaron que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluyera en el listado de medicamentos esenciales luego de conocerse los resultados de los estudios independientes CATT e IVAN realizados en Estados Unidos y Reino Unido, comparando bevacizumab versus ranibizumab.

Al no ser elaborado y acondicionado para esta indicación, bevacizumab habitualmente es fraccionado para obtener dosis menores en farmacias o laboratorios, o bien se utiliza un vial para varias aplicaciones en el consultorio. El fraccionamiento para uso ocular ha generado controversias con respecto a la estabilidad de la solución resultante, y al riesgo de contaminación y consecuentemente endoftalmitis. Sin embargo, el riesgo de endoftalmitis reportado en países donde el fraccionamiento se realiza en condiciones adecuadas es una complicación infrecuente, con una incidencia aproximada de un evento cada 1.700 aplicaciones (0,06%), tasa similar a la de otros antiangiogénicos.

La evidencia hallada no mostró diferencias entre bevacizumab y ranibizumab en lo que respecta a la agudeza visual a uno y dos años de seguimiento. Asimismo, mostró que la mejoría en la calidad de vida y los eventos adversos serían similares entre estos tratamientos. En lo

que se refiere específicamente a la endoftalmítis, la incidencia también resultó similar en ambos grupos.

El costo de bevacizumab para el tratamiento de la DMAE es notablemente inferior al de los otros angiogénicos disponibles (ranibizumab y aflibercept) y su uso representa un ahorro de hasta \$AR 40.000 por dosis. Teniendo en cuenta que se recomiendan al menos 16 dosis durante los dos primeros años, el uso de bevacizumab implicaría, en Argentina, un ahorro de \$AR 640.000 por ojo tratado.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una enfermedad multifactorial degenerativa de la porción central de la retina (la mácula) que resulta principalmente en la pérdida de la visión central.¹ Existen dos formas de presentación, la seca que representa el 90% de los casos y la húmeda o exudativa que representa el 10% restante. La forma húmeda se caracteriza por la formación anormal de nuevos vasos coroideos (neovascularización), exudación y edema de la retina. Se estima que el 90% de los casos de pérdida grave de la visión corresponden a la forma húmeda, y que el 70% de los ojos con signos de neovascularización evolucionarán a una pérdida severa de la visión a los dos años del diagnóstico.²⁻⁴

En base a una revisión sistemática del 2014 se estimó que la DMAE afecta al 8,69% de la población mundial de entre 45 y 84 años (IC 95%: 4,26 a 17,4). Donde también se calculó que en Argentina habría 1.133.813 casos de DMAE, de los cuales 113.381 corresponderían a DMAE húmeda.³

La DMAE es un serio problema de salud pública en adultos que evoluciona frecuentemente a una pérdida de la agudeza visual, pudiendo ser causa de ceguera y disminución significativa de la calidad de vida.¹ Esta pérdida de la agudeza visual es irreversible dado que existe fibrosis asociada a la inflamación macular por lo que es esencial iniciar el tratamiento precozmente para detener la progresión en fases tempranas. La pérdida de calidad de vida, medida en años de vida ajustados a calidad (AVAC), debido a la afectación por DMAE es comparable a la insuficiencia renal con dependencia de diálisis en los casos de pérdida visual moderada y comparable a las secuelas de un accidente cerebro vascular (ACV) en la pérdida visual severa.⁵

En la actualidad, el tratamiento de primera línea de la DMAE húmeda lo constituyen tres anticuerpos monoclonales: ranibizumab, aflibercept y bevacizumab.⁴ Originalmente el bevacizumab fue aprobado para el tratamiento de tumores de pulmón, colon y riñón, para uso oftalmológico se realiza un fraccionamiento del mismo. El fraccionamiento para este uso ha generado controversias con respecto a la estabilidad de la solución resultante, y al riesgo de contaminación y consecuentemente endoftalmítis. Los primeros reportes ocurrieron en Estados Unidos en donde se identificaron cuatro brotes separados de endoftalmítis infecciosa a streptococcus asociados con la inyección de bevacizumab. En respuesta a estas series de casos, la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) emitió una advertencia a los profesionales de la salud

acerca del reenvasado de medicamentos estériles, uno de esos reportes incluyó 12 pacientes tratados con bevacizumab fraccionado en Estados Unidos y otro, más reciente, incluyó 21 casos en Irán.⁶

El presente informe se propone evaluar la seguridad, eficacia y costos del bevacizumab para DMAE en relación con los comparadores disponibles, a fin de determinar su eventual incorporación al conjunto de prestaciones en salud con la intención de ampliar el acceso a la medicación y reducir los costos en el manejo de esta enfermedad sin afectar la eficacia y seguridad.

INTRODUCCIÓN

La DMAE es producida por una serie de alteraciones a nivel de la mácula que pueden causar una disminución de la agudeza visual y progresar finalmente a ceguera. Las formas precoces se caracterizan por la presencia de geodas y áreas de hiper y/o hipopigmentación del epitelio pigmentario, siendo estos cambios benignos y su presencia no implicar la evolución a estadios más avanzados.¹ Entre las formas más avanzadas de la DMAE se describen una forma seca o atrófica y otra húmeda o exudativa, que representan aproximadamente el 90 y el 10% de los casos totales respectivamente. Pese a esta prevalencia, el 90% de los casos de pérdida grave de la visión corresponden a la forma húmeda. La forma seca es de evolución muy lenta y se caracteriza por la presencia de áreas atróficas sobre la retina, mientras que en la forma húmeda se observa una neovascularización a nivel de las coroides que producen exudados, que conllevan un aumento del riesgo de sangrado subretinal y posterior respuesta cicatrizal.^{1,4,7} La pérdida de la agudeza visual debido a la DMAE es irreversible dado que existe fibrosis asociada a la inflamación macular. Se estima que el 70% de los ojos con signos de neovascularización evolucionarán a una pérdida severa de la visión a los dos años del diagnóstico. Es de tener en cuenta que ambas formas pueden coexistir o evolucionar de una forma a la otra en un mismo paciente, siendo su pronóstico muy diferente dependiendo la presentación.¹

La pérdida de calidad de vida, medida en años de vida ajustados por calidad (AVAC), debido a la afectación por DMAE es comparable a la insuficiencia renal con dependencia de diálisis en los casos de pérdida visual moderada y comparable a las secuelas de un accidente cerebro vascular (ACV) en la pérdida visual severa. Por lo tanto, es esencial iniciar el tratamiento precozmente para detener la progresión en fases tempranas.⁵

Para la mayoría de los pacientes con forma seca no existe tratamiento efectivo y su manejo suele enfocarse en retrasar la progresión de la enfermedad. En las formas húmedas, los tratamientos tienen como objetivo la destrucción de los vasos sanguíneos neoformados.^{4,8-10} El tratamiento de primera línea para la forma húmeda son los fármacos inhibidores de la angiogénesis: ranibizumab, aflibercept, bevacizumab y pegaptanib; este último no se encuentra disponible en Argentina. Estos compuestos están dirigidos a inhibir la acción del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular humano (FCEV), el cual se encuentra aumentado a nivel de estas lesiones y se cree que es responsable de estimular el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos. Estos tratamientos son de inyección intravítrea y tienen la capacidad de

unirse al FCEV inhibiendo su acción estimulante sobre la neovascularización.^{4,8,9,11,12} Otros tratamientos que se describen para esta forma son la fotocoagulación láser, la terapia fotodinámica y la inyección intravítrea de triamcinolona, pero no se los consideran como tratamiento de primera elección y sólo se indican ante la imposibilidad de utilizar medicamentos antiangiogénicos.^{4,8-11}

Se postula el uso de bevacizumab para DMAE húmeda debido a que podría tener beneficios similares a los demás fármacos inhibidores de la angiogénesis con un menor costo.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

En una revisión sistemática del 2014 realizada sobre 39 estudios que incluyeron 129.664 individuos de 30 a 97 años, se estimó que la prevalencia global en personas de 45 a 85 años de DMAE es de 8,69% (IC 95%: 4,26 a 17,40) sin diferencias significativas entre géneros. La misma revisión proyectó que el número de personas con DMAE para 2020 a nivel mundial sería de 196 millones (IC 95%: 140 a 261), aumentando a 288 millones para 2040 (IC 95%: 205 a 399). Entre las distintas áreas geográficas los casos de degeneración macular temprana y a cualquier edad fueron más prevalentes en Europa y América del Norte.³

Según las estimaciones del año 2018 realizadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC), en nuestro país hay 44.494.502 habitantes, de los cuales 13.047.336 corresponden a personas entre 45 y 84 años. A continuación, se presenta la distribución de dicha población por rango etario (tabla 1).¹³

Tabla 1. Población entre 45 y 84 años en Argentina, 2018.¹³

Edad	Población
45-49	2.500.862
50-54	2.216.535
55-59	2.063.845
60-64	1.856.108
65-69	1.603.203
70-74	1.272.577
75-79	918.063
80-84	616.143
TOTAL	13.047.336

Fuente: elaboración propia a partir de datos del INDEC.

En base a los resultados de este estudio y de prevalencia de la enfermedad podemos estimar que en Argentina habría entre 555.816 y 2.270.236 personas con DMAE, de los cuales 113.381 corresponderían a la forma húmeda o exudativa, con un rango entre 55.582 y 227.024.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante, se une al FCEV e inhibe su interacción con los receptores Flt1 y KDR en la superficie de las células endoteliales. En el proceso, previene la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos.¹⁴

Hoy en día existe una forma comercial específica para uso intravítreo en Argentina, aprobada por ANMAT, pero previo a esta el bevacizumab, al no ser elaborado y acondicionado para esta indicación, requería en todos los casos ser preparado en farmacias con capacidad para realizar específicamente estos preparados.¹¹ El vial de bevacizumab 100mg/4ml de uso endovenoso puede ser dividido y utilizado hasta en 30 inyecciones intravítreas. Sin embargo, existen ciertas controversias con respecto a la estabilidad y seguridad del bevacizumab cuando se lo fracciona y almacena en jeringas de una sola dosis (en farmacias o laboratorios) o cuando se utiliza un vial entero para varias aplicaciones en el consultorio. Debido a estas controversias, numerosos estudios han evaluado su comportamiento al ser fraccionado en laboratorios o farmacias en ambientes controlados (ambiente estéril y con flujo laminar) y han demostrado que su estabilidad es aceptable. Por ejemplo, un estudio de Estados Unidos del año 2006 encontró que el bevacizumab dividido en jeringas de plástico se degradó mínimamente (15,9%) durante seis meses de almacenamiento a 4° C sin haber mediado transporte del medicamento.¹⁵ Otro estudio llevado a cabo en clima tropical (Tailandia) reportó que no existió degradación significativa (máximo 11%) luego de fraccionar los viales en jeringas de plástico, almacenarlas por 6 meses y luego transportarlas refrigeradas durante 30 minutos simulando condiciones de transporte habituales.¹⁶ Los estudios que reportaron inestabilidad del bevacizumab han encontrado que la causa fue la contaminación con aceite de silicona de las jeringas de plástico utilizadas, no por el proceso de fraccionamiento y almacenaje en sí. El principal efecto adverso potencial relacionado con el fraccionamiento está relacionado con un mayor riesgo de contaminación y posterior endoftalmitis. Sin embargo, cuando se manipula correctamente en condiciones estériles, ésta es una complicación rara, con una incidencia de un evento en 1.700 inyecciones (0,06%).¹⁷⁻²⁰ También es para destacar que el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, su sigla del inglés The National Institute for Occupational Safety and Health) de Estados Unidos propuso al bevacizumab endovenoso para su inclusión de su listado de sustancias biopeligrosas para los trabajadores de la salud por haber presentado insuficiencia ovárica en pacientes en ensayos clínicos y toxicidad embrionaria en conejos. Esto quiere decir que para su manipulación recomienda, entre otros cuidados especiales, el empleo de cabinas de seguridad biológicas (flujo laminar).²¹

Se proponen distintos esquemas de tratamiento: dosis mensuales fijas o PRN (Pro Re Nata o "según necesidad") en el que se administra retratamiento si se observan signos de actividad. En general se emplean ocho inyecciones (IC 95%: 5 a 17) durante los primeros 12 meses y 16 (IC 95%: 10 a 36) en los primeros 24 meses de tratamiento como mínimo. El tratamiento más

allá de los 24 meses debe ajustarse a cada paciente, ya que algunos podrán reducir o prescindir del tratamiento mientras que otros lo requerirán en forma crónica para mantener la máxima agudeza visual posible.¹ En Argentina, la administración de la formulación intravítrea (Lumiere®) aprobada por la ANMAT, está recomendada en 1,25ml por ojo, con un intervalo entre dosis para un mismo ojo de cuatro semanas, y como esquema recomendado se sugiere iniciar con una inyección al mes durante tres meses continuando hasta que no se observen signos de actividad de la enfermedad.²²

Bevacizumab no se encuentra aprobado por la FDA ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicines Agency) para esta indicación.^{23,24} En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó la comercialización de Avastín® (bevacizumab 100mg/4ml), Bevax® (biosimilar de bevacizumab 100mg/4ml) los cuales NO están aprobados para uso ocular y Lumiere® (biosimilar de bevacizumab 5mg/0,2ml) aprobado para uso intravítreo.²⁵

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, los costos asociados al uso de bevacizumab para degeneración macular húmeda asociada a la edad, en comparación con ranibizumab.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Becavizumab tiene la misma eficacia que ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular exudativa asociada a la edad?
- ¿Becavizumab tiene la misma seguridad que ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular exudativa asociada a la edad?
- ¿Los pacientes que reciben bevacizumab tienen la misma frecuencia de endoftalmitis que los que reciben ranibizumab?
- ¿Cuál es el costo estimado del uso de bevacizumab para DMAE en Argentina?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar bevacizumab para el tratamiento de DMAE húmeda al conjunto de prestaciones de salud cubiertas?
- ¿Con qué grado de cobertura y para qué pacientes?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: PubMed, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de Julio de 2018.

Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Macular Degeneration[Mesh] OR Macular Degenerat*[tiab] OR Maculopath*[tiab] OR Macular Dystroph*[tiab] OR Retinal Artery Occlusion[Mesh] OR Retinal Arter*[tiab] OR Artery Occlusion*[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Avastin[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Población	Pacientes con degeneración macular asociada a la edad
Intervención	Bevacizumab
Comparador	Ranibizumab
Resultados	<i>Eficacia:</i> agudeza visual, calidad de vida, espesor central de la retina (medido por OCT) <i>Seguridad:</i> Efectos adversos oculares (trombosis, endoftalmitis, uveítis, desprendimiento de retina, cataratas, desprendimiento del epitelio pigmentario), eventos adversos sistémicos graves, accidente cerebro vascular (ACV), eventos trombóticos arteriales, trombosis venosa, infarto de miocardio, desordenes gastrointestinales, número de muertes asociadas al tratamiento
Diseño	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohorte, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La calidad de la evidencia científica analizada se evaluó utilizando el sistema GRADE.²⁶⁻²⁸

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Para el punto final endoftalmitis, dado que es un evento adverso muy poco frecuente, se realizó un metaanálisis (utilizando RevMan 5.3).²⁹

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Se incluyeron cuatro RS con metaanálisis, un metaanálisis de elaboración propia, cuatro GPC y cinco informes de ETS de bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad.

Todos los estudios incluidos fueron realizados con la administración de bevacizumab de marca comercial Avastin®.

Eficacia

Nguyen y cols. publicaron en 2018 una RS con metaanálisis, con fecha de búsqueda hasta junio de 2016, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad de los tratamientos antiangiogénicos en DMAE.³⁰ Se incluyeron 15 ECAs (n=8.320), de los cuales dos estudios compararon pegaptanib y tres ranibizumab versus control, ocho estudios compararon la eficacia de bevacizumab frente a ranibizumab, y dos estudios compararon el efecto del aflibercept frente a ranibizumab.

No se encontraron diferencias en agudeza visual a uno y dos años entre bevacizumab y ranibizumab. Mientras que ranibizumab fue más efectivo que bevacizumab en reducir el espesor macular central a un año (diferencia de medias ponderada: 4,49; IC 95%: 1,13 a 7,84; P = 0,009).

Solomon y cols. publicaron en 2016 una RS con metaanálisis que incluyó seis ECAs (n=2.809) con el objetivo de evaluar los efectos oculares y sistémicos y la calidad de vida asociados a los tratamientos anti-FCEV (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) en comparación con ningún tratamiento anti-FCEV en DMAE neovascular.³¹ También se evaluaron los efectos relativos de un agente anti-FCEV en comparación con otro cuando se administra en dosis y regímenes comparables. La eficacia del bevacizumab fue similar a la del ranibizumab: proporción de ojos con ≥ 15 letras ganadas a un año en la mejor agudeza visual corregida (RR 0,90; IC 95%: 0,73 a 1,11). Uno de los estudios incluidos evaluó calidad de vida con el EQ-5D no encontrándose diferencias entre los tratamientos.³² El espesor central de la retina medido por tomografía fue menor en el grupo ranibizumab pero esta diferencia fue menor a 15 μm lo cual está dentro del margen de error de medición del método y se considera sin significancia clínica.

Una guía del NICE³³ publicada en enero 2018 evaluó los tratamientos disponibles para la degeneración macular relacionada a la edad. Para la comparación de bevacizumab vs ranibizumab se realizó una revisión sistemática en conjunto con el grupo Cochrane de ojos y visión que evaluó eficacia con los siguientes desenlaces: ganancia de 15 letras o más a un año, pérdida de menos de 15 letras a un año, cambio de agudeza visual medio (número de letras) a un año y calidad de vida. Para el desenlace ganancia de 15 letras o más a 1 año se incluyeron

8 estudios con 3.101 pacientes (RR 0.96; IC 95% 0.85 a 1.08). Se decidió utilizar esta revisión sistemática para la construcción de resumen de resultados debido a que fue la de mejor calidad y la que presentó los resultados de la manera más transparente y aplicable.

Seguridad

Eventos adversos no oculares

Se analizaron cuatro RS con metaanálisis y un metaanálisis de elaboración propia realizado con estudios observacionales incluidos en una ETS de respuesta rápida para evaluar la seguridad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en la mayoría de los desenlaces, aunque dos estudios mostraron una mayor tasa de eventos adversos serios en bevacizumab a expensas de un mayor número de eventos gastrointestinales.

Nguyen y cols. mostró un RR de eventos adversos serios en el grupo bevacizumab a un año de 1,18; IC 95%: 1,01 a 1,19 (cinco estudios y 2.927 pacientes) y a dos años con 1,15; IC 95%: 1,02 a 1,30 (tres estudios y 2.236 pacientes).³⁰

En la RS de Cochrane de Solomon y cols. el RR de eventos adversos serios a un año fue de 1,07 (IC 95%: 1,06 a 1,52) (cuatro estudios y 2.597 pacientes) a expensas de eventos adversos gastrointestinales (RR 2.24 IC 95% 1,10 a 4,55) y procedimientos médicos o quirúrgicos (RR 2,05 IC 95% 1,06 a 3,97].³¹

Sin embargo, otra RS de Cochrane (Moja y cols.) más actualizada sobre seguridad sistémica de bevacizumab y ranibizumab en DMAE que incluyó más estudios no encontró diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos serios a un mayor tiempo de seguimiento en nueve estudios con 3.665 pacientes (RR 1,08; IC 95%: 0,90 a 1,31 – baja calidad de evidencia).³⁴

La guía del NICE³³ evaluó seguridad sistémica con los siguientes desenlaces: efectos adversos sistémicos serios a un año, desórdenes gastrointestinales, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y eventos de trombosis venosa. Encontrando un posible aumento de los desórdenes gastrointestinales con bevacizumab (RR 1,85; IC 95% 1,01 a 3,40 – moderada calidad de evidencia) pero no de infarto de miocardio (RR 0,51; IC 95% 0,22 a 1,19 – baja calidad de evidencia), accidente cerebrovascular o infarto cerebral (RR 0,65; IC 95% 0,25 a 1,67 – baja calidad de evidencia) y eventos de trombosis venosa (RR 2,04; IC 95% 0,61 a 6,75 – baja calidad de evidencia).

La información sobre los efectos adversos sistémicos serios para la construcción de la tabla de resumen de resultados se obtuvo de la revisión sistemática de Cochrane de Moja y cols.³⁴ Se incluyó cualquier evento adverso considerado serio por los autores del estudio. En general los eventos adversos estaban definidos según la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (ICH GCP, su sigla del inglés *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice*).³⁵ Esta guía los define como cualquier intervención médica que resulta en la muerte, amenaza la vida, requiere internación o prolongación de la

estadía hospitalaria, causa discapacidad persistente o significativa o incapacidad o eventos o reacciones consideradas como el investigador como médicamente importantes. Por ejemplo, eventos que no amenazan la vida inmediatamente, pero son claramente de una significancia clínica mayor. Pueden poner en riesgo al paciente, y pueden requerir intervenciones específicas para evitar que ocurran uno o más de los otros desenlaces serios mencionados anteriormente. También se incluye dentro de los eventos adversos serios cualquier anomalía o defecto al nacimiento en un neonato nacido de una madre expuesta al producto en investigación. La severidad se refiere al grado (o intensidad) de un evento adverso específico leve (grado 1), moderado (grado 2) o severo (grado 3). El término “serio” es una definición que implica eventos que podrían significar un riesgo potencial para la vida o funcionalidad del paciente. La severidad y la seriedad se evalúan en forma independiente.

Los efectos adversos sistémicos fueron similares en los pacientes que recibieron ranibizumab y bevacizumab, a excepción de los trastornos gastrointestinales según la definición del Med-Dra (RR 1,82; IC 95%: 1,04 a 3,19) en 6 estudios con 3.190 pacientes con moderada calidad de evidencia. Estos trastornos incluyen: dolor abdominal, colitis, enfermedad de Crohn, úlcera duodenal, dispepsia, fecaloma, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis y vómitos. La tasa de estos eventos fue baja en ambos grupos (1,6% para ranibizumab y 2,9% para bevacizumab).³⁴ Debido a que la definición es muy amplia e incluye efectos adversos de relevancia muy distinta (por ejemplo: vómitos y perforación intestinal), se decidió no incluir este desenlace en la tabla de resumen de resultados y analizar los efectos adversos por separado.

Efectos adversos oculares

La ya mencionada RS del NICE³³ evaluó la seguridad ocular con los siguientes eventos adversos oculares serios a un año: desprendimiento de retina, uveítis severa, endoftalmitis, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina y cataratas. Se concluyó que existe evidencia de baja calidad de que los eventos adversos oculares son similares entre bevacizumab y ranibizumab al año de seguimiento: desprendimiento de retina: RR 7,05 (IC 95% 0,36 a 136,28); uveítis grave: RR 4,14 (IC 95% 0,46 a 36,97); endoftalmitis: RR 1,68 (IC 95%: 0,40 a 7,00); desprendimiento del epitelio pigmentario: RR 1,37 (IC 95%: 0,31 a 6,12); catarata RR 0,51 (IC del 95%: 0,05 a 5,62). Hasta 3 estudios, 2.280 pacientes.

La estimación de endoftalmitis obtenida en esta RS se obtiene de estudios aleatorizados. Si bien no muestra diferencias estadísticamente significativas, la estimación del efecto indica que podría existir un aumento del riesgo (muy baja/baja calidad de evidencia).

Debido a que la endoftalmitis es un evento adverso muy poco frecuente se realizó un metaanálisis de estudios de cohorte identificados en la ETS sobre seguridad de los anti-FCEV realizada por la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por su sigla en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicada en 2017.³⁶ El mismo obtuvo un RR de endoftalmitis de 0,46 (IC 95%: 0,17 a 1,30) para 14 estudios y 1.086.943 inyecciones.

Endoftalmitis

A fin de evaluar el riesgo potencial por efecto de contaminación y posterior endoftalmitis de bevacizumab en comparación con ranibizumab, se muestran en la tabla de resumen de evidencia los resultados de la RS de Cochrane de Solomon SD ya mencionada (endoftalmitis a un año de reportada por los estudios aleatorizados CATT 2011 y GEFAL 2013) y los resultados del metaanálisis de elaboración propia que incluye 1.086.943 inyecciones ya mencionado.^{33,36}

Resumen de evidencia: EFICACIA

Tabla 2. Bevacizumab comparado con ranibizumab en edema macular asociado a la edad.

Resultado Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza de la evidencia (GRADE)	Interpretación
		Sin beva	Con beva	Diferencia		
Agudeza visual a 1 año evaluado con: ganancia de 15 letras o más Seguimiento: media 1 año Nº de participantes: 3.144 (8 ECAs)	RR 0,96 (0,85 a 1,08)	25,2%	24,1% (21,4 a 27,2)	1,0% menos (3,8 menos a 2 más)	⊙⊙⊙⊙ ALTA	Estamos seguros de que el cambio en la agudeza visual obtenido con bevacizumab no es distinto al de ranibizumab
Calidad de vida evaluado con: Sin problemas en la calidad de vida Nº de participantes: 548 (1 ECA)	RR 0,98 (0,90 a 1,17)	69,9%	68,5% (62,9 a 81,8)	1,4% menos (7 menos a 11,9 más)	⊙⊙⊙⊙ BAJA ^{a,b}	Es incierto si la calidad de vida será mejor con ranibizumab o bevacizumab. Existe la posibilidad de que la calidad de vida mejore en forma similar con ambos tratamientos

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

ALTA evidencia GRADE: Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.

*BAJA evidencia GRADE: El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
a. Sospecha de reporte selectivo de desenlaces. La mayoría de los estudios que podrían haber medido y reportado calidad de vida no lo hicieron*

b. Imprecisión: el intervalo de confianza incluye la posibilidad de empeoramiento o mejoría significativos de la calidad de vida

Fuente: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Age-related macular degeneration.³³

Resumen de evidencia: SEGURIDAD

Eventos adversos no oculares

Tabla 3. Bevacizumab comparado con ranibizumab en edema macular asociado a la edad.

Resultado Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza de la evidencia (GRADE)	Interpretación
		Sin beva	Con beva	Diferencia		
Eventos cardiovasculares seguimiento: media 1 año Nº de participantes: 3.109 (6 ECAs)	RR 0,68 (0,35 a 1,32)	1,6%	1,1% (0,6 a 2,1)	0,5% menos (1 menos a 0,5 más)	⊗⊗⊗⊗ MODERADO ^c	Probablemente el riesgo de Eventos cardiovasculares sea similar con ambos tratamientos
Eventos adversos serios seguimiento: media 2 años Nº de participantes: 3.705 (8 ECAs)	RR 1,08 (0,90 a 1,31)	22,2%	24,0% (20,0 a 29,1)	1,8% más (2,2 menos a 6,9 más)	⊗⊗⊗⊗ MODERADO ^d	Probablemente el riesgo de Eventos adversos serios sea similar con ambos tratamientos
Tromboembolismo arterial seguimiento: media 1 año Nº de participantes: 3.190 (6 ECAs)	RR 0,92 (0,62 a 1,37)	3,5%	3,2% (2,1 a 4,7)	0,3% menos (1,3 menos a 1,3 más)	⊗⊗⊗⊗ MODERADO ^d	Probablemente el riesgo de Tromboembolismo arterial sea similar con ambos tratamientos
ACV seguimiento: media 1 año Nº de participantes: 3.190 (6 ECAs)	RR 0,83 (0,42 a 1,66)	1,1%	0,9% (0,5 a 1,9)	0,2% menos (0,7 menos a 0,7 más)	⊗⊗⊗⊗ MODERADO ^d	Probablemente el riesgo de ACV sea similar con ambos tratamientos
Muerte de cualquier causa Nº de participantes: 3.338 (7 ECAs)	RR 1,10 (0,78 a 1,57)	3,4%	3,7% (2,6 a 5,3)	0,3% más (0,7 menos a 1,9 más)	⊗⊗⊗⊗ MODERADO	Probablemente el riesgo de muerte por cualquier causa sea similar con ambos tratamientos

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

MODERADA evidencia GRADE: el efecto real de la intervención probablemente se encuentre cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

c. Existe la posibilidad de disminución o incremento de los eventos cardiovasculares

d. Existe la posibilidad de incremento o reducción significativos del evento

Fuente: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Age-related macular degeneration.³³

Moja L y cols.³⁴

Efectos adversos sistémicos serios

La información sobre los efectos adversos serios sistémicos para la construcción de la tabla se obtuvo de la revisión sistemática de Cochrane de Moja y cols.³⁴ Se incluyó cualquier evento adverso considerado serio por los autores del estudio. En general los eventos adversos estaban definidos según la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (ICH GCP, su sigla del inglés *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice*).³⁵ Esta guía los define como cualquier intervención médica que resulta en la muerte, amenaza la vida, requiere internación o prolongación de la estadía hospitalaria, causa disca-

pacidad persistente o significativa o incapacidad o eventos o reacciones consideradas como el investigador como médicamente importantes. Por ejemplo, eventos que no amenazan la vida inmediatamente la vida, pero son claramente de una significancia clínica mayor. Pueden poner en riesgo al paciente, y pueden requerir intervenciones específicas para evitar que ocurran uno o más de los otros desenlaces serios mencionados anteriormente. También se incluye dentro de los eventos adversos serios cualquier anomalía o defecto al nacimiento en un neonato nacido de una madre expuesta al producto en investigación. La severidad se refiere al grado (o intensidad) de un evento adverso específico leve (grado 1), moderado (grado 2) o severo (grado 3). El término “serio” es una definición que implica eventos que podrían significar un riesgo potencial para la vida o funcionalidad del paciente. La severidad y la seriedad se evalúan en forma independiente.

Los efectos adversos sistémicos fueron similares en los pacientes que recibieron ranibizumab y bevacizumab, a excepción de los trastornos gastrointestinales según la definición del Med-Dra (RR 1,82; IC 95%: 1,04 a 3,19) en 6 estudios con 3.190 pacientes con moderada calidad de evidencia. Estos trastornos incluyen: dolor abdominal, colitis, enfermedad de Crohn, úlcera duodenal, dispepsia, fecaloma, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis y vómitos. La tasa de estos eventos fue baja en ambos grupos (1,6% para ranibizumab y 2,9% para bevacizumab).³⁴ Debido a que la definición es muy amplia e incluye efectos adversos de relevancia muy distinta (por ejemplo: vómitos y perforación intestinal), se decidió no incluir este desenlace en la tabla de resumen de resultados y analizar los efectos adversos por separado.

Endoftalmitis

A fin de evaluar el riesgo potencial por efecto de contaminación y posterior endoftalmitis de bevacizumab en comparación con ranibizumab, se comparan en el resumen de evidencia los resultados utilizando los datos de una GPC de NICE y los resultados del metaanálisis de elaboración propia que incluye 1.086.943 inyecciones provenientes de estudios incluidos en una revisión de CADTH.^{33,36}

Tabla 4. Bevacizumab comparado con ranibizumab en edema macular asociado a la edad. Desenlace: endoftalmitis.

Resultado Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza de la evidencia (GRADE)	Interpretación
		Sin beva	Con beva	Diferencia		
Endoftalmitis evaluado con: ECAs seguimiento: media 2 años Nº de participantes: 1.670 (2 ECAs)	RR 1,34 (0,30 a 5,98)	0,4%	0,5% (0,1 a 2,1)	0,1% más (0,3 menos a 1,8 más)	⊗⊗⊗ BAJA ^{d,e}	El riesgo de endoftalmitis podría ser similar con el bevacizumab y ranibizumab
Endoftalmitis evaluado con: Estudios observacionales seguimiento: media 2 años Nº de participantes: 1.086.943 (14 estudios observacionales)	RR 0,46 (0,17 a 1,30)	0,1%	0,0% (0,0 a 0,1)	0,0% menos (0 menos a 0 más)	⊗⊗⊗ MUY BAJA ^{d,f}	El riesgo de endoftalmitis podría ser mayor con ranibizumab

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

BAJA calidad de evidencia: El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.

MUY BAJA calidad de evidencia: Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

d. Imprecisión: el intervalo de confianza incluye la posibilidad de aumento o la disminución significativa del riesgo de endoftalmitis

e. Uno de los estudios (CATT) no es ciego

f. Algunos estudios tienen riesgo de no haber ajustado por todos los confundidores

Fuente: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Age-related macular degeneration.³³

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety.³⁶

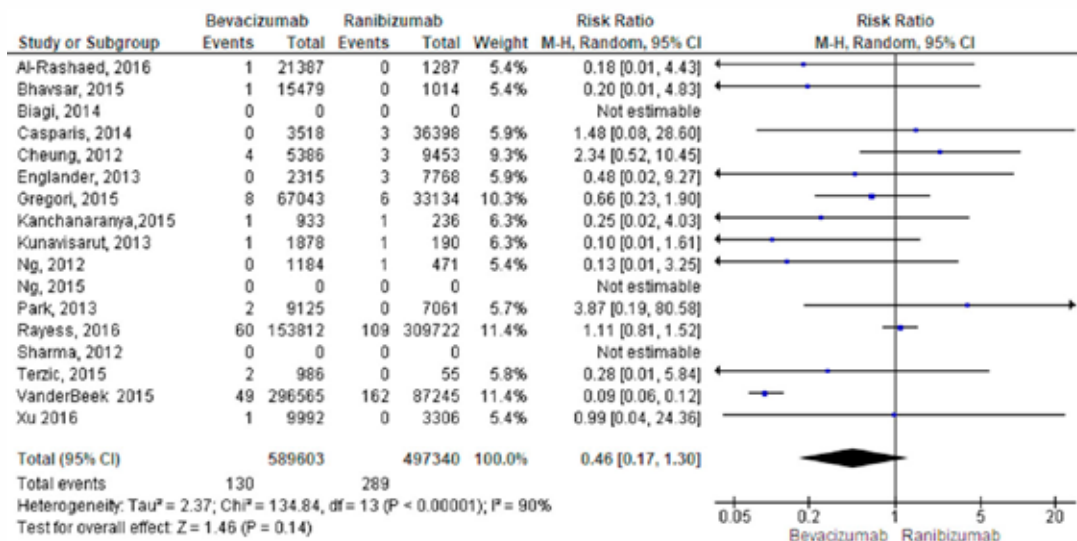
Metaanálisis

Se analizó la evidencia proveniente de los estudios aleatorizados y observacionales. Se realizó un metaanálisis incluyendo todos los estudios observacionales incluidos en la revisión rápida de CADTH, dado que se consideró que la mejor evidencia para un efecto adverso poco frecuente como la endoftalmitis son estudios observacionales con gran número de inyecciones post comercialización.³⁶

Luego de una reunión con especialistas en retina se realizó un análisis por separado de los estudios de Canadá, Estados Unidos y Reino Unido ya que los expertos sugirieron que dichos países tienen un estándar de fraccionamiento regulado, pero desconocían la práctica en el resto de los países donde se habían realizado los otros estudios. El riesgo de endoftalmitis fue similar al del resto de los estudios. En los estudios aleatorizados el riesgo de endoftalmitis fue mayor con bevacizumab (RR: 1,34). Mientras que en los estudios observacionales con gran número de aplicaciones (14 estudios, 1.086.943 aplicaciones) se observó un riesgo menor de endoftalmitis con bevacizumab (RR: 0,46).

Figura 1. Forest plot para endoftalmitis de bevacizumab frente a ranibizumab.

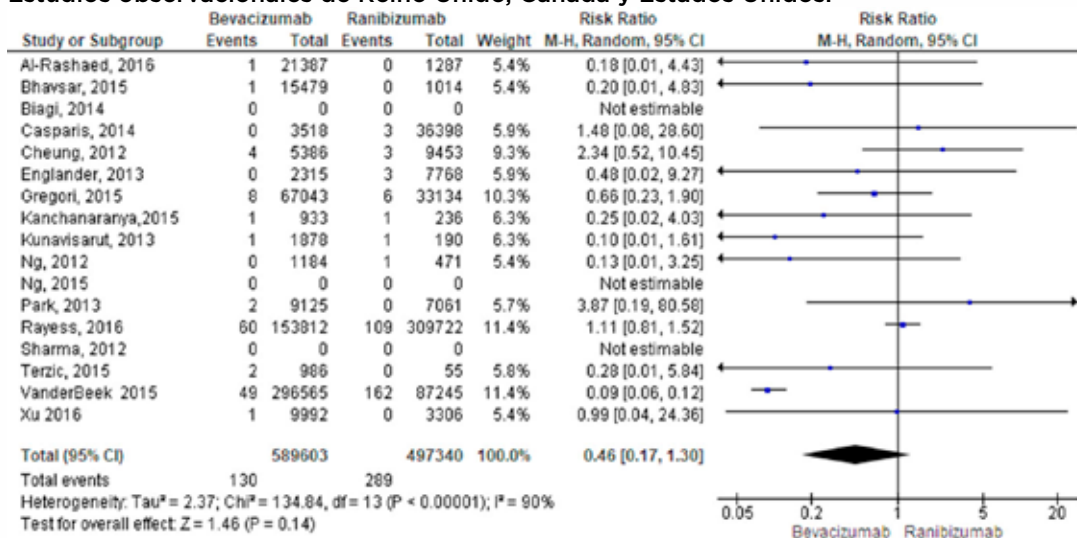
Estudios observacionales



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Forest plot para endoftalmitis de bevacizumab frente a ranibizumab.

Estudios observacionales de Reino Unido, Canadá y Estados Unidos.



Fuente: Elaboración propia.

Fraccionamiento

Se revisaron las políticas de fraccionamiento en diferentes países, encontrándose desde recomendaciones para productos biológicos en general hasta específicas para bevacizumab.

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, su sigla del inglés *United States Pharmacopeia*), la preparación de alícuotas de uso intravítreo a partir de viales de bevacizumab puede clasificarse en un nivel de riesgo medio para compuestos estériles. Los procedimientos de garantía de calidad incluyen la preparación estéril bajo flujo de aire laminar,

desinfección de rutina, pruebas de calidad del aire para alcanzar un entorno de clase 5 según normas ISO.³⁷ Por su parte, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, su sigla del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) sugiere utilizar, en lo posible, viales para uso individual por sobre su uso en múltiples dosis.³⁸ La FDA publicó en 2007 una guía específica con recomendaciones para mezclar, diluir o reenvasar productos biológicos más allá de las indicaciones para las cuales fueron aprobados.³⁹

La Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud en 2017 publicó una ETS que no evidenció diferencias entre la inyección intravítrea realizada en quirófano ambulatorio y aquella que se lleva adelante en un consultorio o sala limpia.⁴⁰ La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha descrito de manera detallada la técnica de fraccionamiento, la forma de conservación y hasta el plazo de validez del bevacizumab una vez fraccionado.⁴¹ Los datos más relevantes se relacionan con la recomendación de trabajar en campana de flujo laminar horizontal con técnica aséptica y su conservación a una temperatura entre 2 y 8°C con una validez máxima de 9 días.

En Colombia las restricciones son mayores, de acuerdo con la Resolución 444 del 2008 el medicamento debe ser provisto a todos los centros oftalmológicos por una central de mezclas certificada por INVIMA en buenas prácticas de elaboración.⁴² Finalmente, en Brasil plantea la necesidad de preparar las dosis unitarias siguiendo las disposiciones de Buenas Prácticas para la Preparación de Dosis Unitaria y Unitarización de Dosis de Medicamento.⁴³

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Evidencia de alta calidad sugiere que el bevacizumab no tiene una eficacia distinta al ranibizumab. Asimismo, evidencia de moderada calidad no muestra diferencias en mortalidad, ni en eventos trombóticos. Por último, hay evidencia de baja a muy baja calidad de que no existen diferencias de riesgo de endoftalmítis entre bevacizumab y ranibizumab. Ver tablas de resúmenes de evidencia 2, 3 y 4.

EVIDENCIA ECONÓMICA

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia publicó en 2016 un análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de DMAE tipo neovascular.⁴⁴ Desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, tanto ranibizumab como aflibercept no son estrategias costo-efectivas frente a bevacizumab tanto con protocolo de aplicación mensual o según requerimiento.

CADTH publicó en 2014 una ETS con un análisis de costo efectividad del tratamiento a largo plazo de DMAE con ranibizumab.⁴⁴ En cuanto a costo-efectividad el tratamiento mensual con bevacizumab resultó ser más costo-efectivo que el tratamiento mensual con ranibizumab, no así en el tratamiento según necesidad.

ESTIMACIÓN DE COSTOS

Se realizó una estimación de costos para la población argentina, considerando los siguientes supuestos:

- El total de la población con DMAE húmeda recibe tratamiento.
- El tratamiento consiste en 16 dosis durante los dos primeros años.
- El número de ojos es 40% mayor al número de pacientes, ya que hay quienes sufren la patología de manera bilateral ⁴⁷.
- Horizonte temporal: 2 años.
- Bevacizumab para uso endovenoso (Avastín® y Bevax®) se fraccionan en 30 dosis por frasco ampolla (independientemente de la forma de presentación). No se incluyen costos de fraccionamiento.
- Ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®) y bevacizumab para uso intravítreo (Lumiere®) no se fraccionan.

A los fines de la presente estimación se consultó precio en AlfaBeta que es el precio público de farmacia pero se utilizó, para el costo unitario por dosis, el precio de lista de laboratorio más IVA.⁴⁸ Los hallazgos se presentan en las tablas 5 y 6.

Tablas 5. Costo anual por paciente. Por medicamento y forma de presentación. Moneda \$AR, tipo cambio \$AR 40 = 1 USD.⁴⁹

Medicamento	Presentación	Precio Público AlfaBeta	Precio Lista Laboratorio +IVA	Costo por dosis intraocular	Costo 2 años
Ranibizumab (Lucentis®)	10 mg / ml	\$59.931,00	\$41.331,72	\$41.331,72	\$661.308
Aflibercept (Eylea®)	40 mg / ml	\$52.626,55	\$36.294,17	\$36.294,17	\$580.707
Bevacizumab (Avastín®)	100 mg / 4 ml	\$29.186,86	\$20.128,87	\$670,96	\$10.735
Bevacizumab (Bevax®)	100 mg / 4 ml	\$28.309,41	\$19.523,73	\$650,79	\$10.413
Bevacizumab (Lumiere®)	5 mg / 0,2 ml	\$7.238,76	\$4.992,25	\$4.992,25	\$79.876

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 6. Costo anual total en millones de pesos. Por medicamento y forma de presentación. Según prevalencia.

Medicamento	Presentación	Pacientes según prevalencia		
		8,69% (113.381 casos - 158.733 ojos)	4,26% (55.582 casos - 77.815 ojos)	17,4% (227.024 casos - 317.834 ojos)
Ranibizumab (Lucentis®)	10 mg / ml	\$104.972	\$51.460	\$210.186
Aflibercept (Eylea®)	40 mg / ml	\$92.178	\$45.188	\$184.568
Bevacizumab (Avastin®)	100 mg / 4 ml	\$1.704	\$835	\$3.412
Bevacizumab (Bevax®)	100 mg / 4 ml	\$1.653	\$810	\$3.309
Bevacizumab (Lumiere®)	5 mg / 0,2 ml	\$12.679	\$6.216	\$25.387

Fuente: Elaboración propia.

Nota: Este es un costo máximo teórico dado que no todos los pacientes se encuentran en tratamiento en el mismo periodo. También asume que todos han sido diagnosticados en tiempo y forma.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo.

ANMAT de Argentina publicó en 2016 una ETS sobre el uso de bevacizumab en DMA.⁴⁷ La misma concluye que bevacizumab es similar y no inferior a ranibizumab en eficacia y seguridad, con un costo aproximado 40 veces menor. Asimismo, refiere que su uso *off-label* se realiza ininterrumpidamente en muchos países del mundo desde el año 2006.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) publicó en 2011 una ETS para evaluar eficacia y seguridad de ranibizumab y bevacizumab en DMAE.⁵⁰ Reportan que ambos fármacos son similares en mejoría de la agudeza visual, reducción de la pérdida visual a un año de seguimiento y en su perfil de seguridad. El NICE publicó en 2018 una guía sobre DMAE en la que concluye que bevacizumab, ranibizumab y aflibercept son equivalentes en efectividad y seguridad.⁵¹ Refiere que para ese entonces bevacizumab no posee licencia en Reino Unido para esta indicación. El Colegio Real de Oftalmología del Reino Unido publicó en 2013 una GPC donde realizó una declaración conjunta con la guía anteriormente mencionada.⁵²

La GPC de la Academia Americana de Oftalmología (AAO, su sigla del inglés *American Academy of Ophthalmologists*) de 2015 y la de la Sociedad Europea de Especialistas en Retina (del inglés *European Society of Retina Specialists - EURETINA*) de 2014 recomiendan el uso de

los tres medicamentos (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) para esta indicación.^{53,54} La última destaca que la comparación entre ranibizumab y bevacizumab demostró resultados similares cuando bevacizumab es utilizado mensualmente.⁵⁴

Entre los financiadores públicos de salud relevados, solo prestan cobertura para el uso de bevacizumab intravítreo (uso *off-label*) la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud de Brasil (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus*) y la CADTH.^{55,56} En Argentina el bevacizumab y el aflibercept no se encuentran dentro de las prestaciones del Plan Médico Obligatorio (PMO) ni del Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud. Por otro lado, para la indicación evaluada, ranibizumab se encuentra incluido dentro del SUR.^{57,58}

CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

A la fecha de publicación de este informe, las reuniones con los grupos de pacientes no habían sido realizadas. Una nueva versión de este informe será publicada cuando dichas reuniones se hayan llevado a cabo, y los resultados de las mismas se volcarán en esta sección.

CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES

El día 28 de junio de 2019, representantes del laboratorio Elea Phoenix S.A., productores de Lumiere, única marca registrada en el país de bevacizumab para uso oftálmico, presentaron ante la Mesa Decisora y la Mesa Técnica de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia de bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad.

MARCO DE VALOR

Bevacizumab en comparación con ranibizumab	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
Eficacia tratamiento DMAE	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo
Seguridad	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo
Endoftalmitis	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo	Positivo Probablemente positivo Sin impacto Probablemente negativo Negativo

A continuación, se detallan los hallazgos de la evaluación del bevacizumab en comparación con el ranibizumab de acuerdo al marco de valor definido por CONETEC.

1. Calidad de la evidencia

- Existe **ALTA** calidad de la evidencia de que bevacizumab no tiene eficacia distinta al ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.
- Existe **MODERADA** calidad de la evidencia de que los efectos adversos serios son similares.
- Hay evidencia de **BAJA** calidad de que no existen diferencias en la tasa de endoftalmi- tis entre bevacizumab y ranibizumab.

2. Magnitud del efecto (según IQWiG, su sigla del alemán *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)

En función de que tanto la eficacia como la seguridad de bevacizumab y ranibizumab re- sultan similares, por esta razón la magnitud del efecto entre ambas opciones terapéuticas es menor. Se considera que ambas opciones tendrían igual beneficio.

La magnitud del efecto resulta menor, tanto para la agudeza visual, la posibilidad de en- doftalmi- tis y la presencia de eventos adversos serios.

Desenlace	Mayor	Considerable	Menor
Agudeza visual a 1 año evaluado con: ganancia de 15 letras o mas			RR 0,96 (0,85 a 1,08)
Endoftalmi- tis			RR 1,34 (0,30 a 5,98)
Eventos adversos serios			RR 1,08 (0,90 a 1,31)

3. Impacto económico

De acuerdo a las estimaciones de costos realizadas para Argentina, y a la evidencia econó- mica obtenida de otros países, se puede concluir con un alto grado de certeza que el uso de bevacizumab es costo-ahorrativo en Argentina cuando se lo compara con el uso de ranibu- zab. Por tanto, se considera que el impacto económico de su incorporación sería favorable.

4. Impacto sobre la equidad

Se considera que la incorporación del tratamiento de la DMAE con bevacizumab tendría un impacto positivo en la equidad porque permitiría acceso a sectores de la población que actualmente no lo tienen.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja en relación al problema u opciones que están siendo consideradas?

Si Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la opción para grupos o escenarios perjudicados?

Si Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la opción o la importancia del problema para grupos o escenarios perjudicados?

Si Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Hay consideraciones importantes que deban hacerse al implementar la intervención (opción) para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Si Probablemente Sí **Probablemente No** No

5. Impacto sobre la salud pública

Si bien el tratamiento de la DMAE no está incluido dentro de las metas del desarrollo sustentable, este tratamiento está destinado a mejorar la agudeza visual y de esa manera evitaría la dependencia y discapacidad asociadas. Se considera que la tecnología está alineada con las políticas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. La incorporación de bevacizumab no se considera una amenaza dado su impacto económico favorable y que no requiere grandes cambios estructurales o inversiones dentro del sistema de salud. Sin embargo, deberá ser tenido en cuenta que en algunas provincias o localidades se requerirá capacitación y generación de estructura. Por todas las razones expuestas, se considera que el impacto en la salud pública sería probablemente positivo.

Teniendo en cuenta las metas del desarrollo sustentable y políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí Probablemente No **No**

¿La tecnología evaluada impediría cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social?

Sí Probablemente Sí Probablemente No **No**

CONCLUSIONES

- La evidencia disponible no mostró diferencias entre el bevacizumab y el ranibizumab en lo que se refiere a la eficacia y seguridad.
- No está demostrado que exista mayor riesgo de endoftalmitis asociado al uso de bevacizumab fraccionado. Este riesgo potencial de endoftalmitis puede ser mitigado con métodos de fraccionamiento adecuado.
- El tratamiento con bevacizumab es notablemente menos costoso que ranibizumab o aflibercept y recomendar su utilización redundará en un mayor acceso.

En caso de optar por el uso de bevacizumab fraccionado como uso *off label* deberá observarse que:

- La aplicación sea realizada por médicos especialistas en oftalmología entrenados.
- En caso de utilizarse las formas comerciales para aplicación endovenosa, su fraccionamiento sea realizado respetando las buenas prácticas de fraccionamiento de medicamentos recomendada por la ANMAT.⁵⁹
- El fraccionamiento sea realizado en centros de mezclas certificados o farmacias hospitalarias con cabinas de flujo laminar.
- Consultar la guía de fraccionamiento de bevacizumab para inyección intravítrea de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.⁶⁰

RECOMENDACIONES

Se recomienda brindar cobertura para el tratamiento con bevacizumab en inyección intravítrea para:

Pacientes mayores de 18 años con DMAE forma húmeda o neovascular con las siguientes características:

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

Se recomienda NO dar cobertura a otras opciones terapéuticas con eficacia y seguridad similar excepto que se logren precios equivalentes o menores a la opción terapéutica de menor precio.

Se recomienda propiciar su incorporación con cobertura al 100% a todos los financiadores de salud de la opción de provisión más económica.

REFERENCIAS

1. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *BMJ*. 2003;326(7387):485-488. doi:10.1136/bmj.326.7387.485
2. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Clinical review Age related macular degeneration. *BMJ*. 2003;1(326):485-488.
3. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
4. Gómez-Ulla F, Abrales MJ, Basauri E, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vitreo: manejo de las oclusiones venosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(9):294-309. doi:10.1016/j.oftal.2010.10.002
5. Brown GC, Brown MM, Sharma S, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:173-184; discussion 184-6.
6. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities. Guidance for Industry.
7. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(2):e106-116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
8. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19(3):361-372. doi:10.1016/j.ohc.2006.05.009
9. Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1465-1475. doi:10.1185/03007995.2011.585394
10. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. Technology appraisal guidance [TA155].
11. Caffaratti M, Real J, Tártara I, Allemand D, Granero G, Palma S. Centro de información de medicamentos (CIME). Facultad de ciencias químicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad.
12. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two years results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
13. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) de Argentina. Proyecciones Nacionales.
14. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Bevacizumab.

15. Bakri S, Snyder M, Pulido J, McCannel C, Weiss W, Singh R. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina*. 2006;26(5):519-522. doi:10.1097/O1.iae.0000225354.92444.7a
16. Phasukkijwatana N, Tanterdtham J, Lertpongparkpoom D. Stability of Bevacizumab Divided in Multiple Doses for Intravitreal Injection. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(8):798-803.
17. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Postinjection endophthalmitis in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(4):817-821. doi:10.1016/j.opthta.2014.10.027
18. World Health Organization (WHO). The Selection and Use of Essential Medicines. WHO Technical Report Series 1006.
19. World Health Organization (WHO). 21st Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines.
20. Zambrano A, Donato O, Bastián A, Dodds E, Iribarren G, Larrea P. Consenso de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular con Terapia Antiangiogénica. *Oftalmol Clínica y Exp*. 2008.
21. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2019.
22. P.R Vademecum. Bevacizumab (Lumiere).
23. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Bevacizumab.
24. European Medicines Agency (EMA). Bevacizumab.
25. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 3156/18.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
27. Schünemann H, Broek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/BMJ.39493.646875.AE
29. RevMan 5 download | Cochrane Community.
30. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):130. doi:10.1186/s12886-018-0785-3

31. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD005139. doi:10.1002/14651858.CD005139.pub3
32. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess (Rockv).* 2015;19(78):1-298. doi:10.3310/hta19780
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Age-related macular degeneration.
34. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD011230. doi:10.1002/14651858.CD011230.pub2
35. International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2).
36. Deonandan R, Jones S. *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety [Internet].* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ottawa (ON); 2017.
37. Dashti-Khavidaki S, Abdollahi M. Intravitreal administration of bevacizumab: pros and cons. *DARU J Pharm Sci.* 2015;23(1):27. doi:10.1186/s40199-015-0110-0
38. Edison LS, Dishman HO, Tobin-D'Angelo MJ, Allen CR, Guh AY, Drenzek CL. Endophthalmitis Outbreak Associated with Repackaged Bevacizumab. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):171-173. doi:10.3201/eid2101.141040
39. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M. *2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.* Atlanta, GA; 2007.
40. Maceira Rozas M del C, Cantero Muñoz P. *Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento.* Santiago de Compostela; 2017.
41. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Bevacizumab 25 mg/ml inyección intravítrea.
42. Ministerio de la Protección Social de Colombia. Diario oficial 46.902. Resolución 0444/12.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias e seus anexos. RDC 67.
44. *Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular en Colombia.* Bogotá; 2015.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Rapid Response Report: Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal.
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH). Long-Term Use of Ranibizumab for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines.

47. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Bevacizumab para degeneración macular húmeda del adulto eficacia, efectividad, seguridad, costo-efectividad.
48. Grupo Alfa Beta.
49. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas.
50. Martínez Férrez MI, Flores Moreno S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011.
51. *Age-related macular degeneration. NICE Guidance*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
52. *New NICE Age Related Macular Degeneration guidance supports potential cost savings for the NHS - The Royal College of Ophthalmologists*. London; 2018.
53. Emptage NP, Kealey S, Lum FC, Garratt S. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred practice pattern guidelines. Age-related macular degeneration. *Am Acad Ophthalmol*. 2015.
54. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
55. *Protocolo do Uso do medicamento Bevacizumabe na Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular)*. Brasília; 2017.
56. *Cadth Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal: Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety Service Line: Rapid Response Service*. Ontario; 2017.
57. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones.
58. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV.
59. *Decreto N 150/1992. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. Ámbito de aplicación. Disposiciones generales*. Buenos Aires; 1992.
60. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía de fraccionamiento de bevacizumab para inyección intravítrea*. doi:10.1136/bmj.e4203. Madrid, España. 2017

Comisión Nacional de Evaluación de
Tecnologías de Salud (CONETEC)

WWW.ARGENTINA.GOB.AR/SALUD/CONETEC

