



# MEDICAMENTOS

---

## ANÁLISIS DE LA SOLICITUD DE MODIFICACIÓN MAYOR DE AFLIBERCEPT

Indicación de uso: *tratamiento de edema macular diabético difuso.*

---

Agosto, 2017



Análisis de la solicitud de modificación mayor de aflibercept. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2017. <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud>

Recurso electrónico

Evaluación de Tecnologías para la Salud; aflibercept; edema macular diabético difuso.

Agosto, 2017

D.R. Secretaría de Salud

Lieja 7, Col. Juárez

06600, México, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

#### **Sugerencia de cita:**

Análisis de la solicitud de modificación mayor de aflibercept. Medicamentos: Evaluación de tecnologías para la salud. [Recurso electrónico] México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud> [Consulta dd/mm/año].

Los análisis de las solicitudes de actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CBCISS) son elaborados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), a solicitud de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (CICBCISS), en los casos que por su naturaleza resulten convenientes para resolver una solicitud de actualización (inclusión, modificación o exclusión) de insumos para la salud, sin que tenga carácter vinculante.

Estos documentos contienen una evaluación objetiva e imparcial tanto de la información incluida en la solicitud como de la mejor evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la seguridad, eficacia o efectividad comparativa y eficiencia del insumo propuesto para actualización del CBCISS, a la fecha de la realización de los análisis.

CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente análisis.

Este documento puede usarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Los integrantes de este Centro se declaran libres de conflicto de interés. Este documento se realizó con financiamiento y recursos de la Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

## INTRODUCCIÓN

El edema macular diabético difuso (EMD) es una complicación de la diabetes mellitus (DM), y se define como el engrosamiento de la retina dentro de un disco de diámetro del centro de la fovea, que puede llevar a la ceguera<sup>1</sup>.

Actualmente, la terapia factor de crecimiento vascular endotelial-A (anti-VEGF, por sus siglas en inglés) se utiliza como estándar de referencia. Desde 2011, ranibizumab ha sido el estándar de tratamiento farmacológico, aunque también se utilizan otros anti-VEGF, como aflibercept y bevacizumab. De igual forma, se utiliza la inyección intravítrea de triamcinolona, la fotocoagulación láser y la vitrectomía en casos en los que el edema no haya respondido al láser<sup>1,2,3</sup>.

Aflibercept actúa como receptor señuelo soluble que se une al factor de crecimiento vascular endotelial-A (VEGF-A, por sus siglas en inglés) y al factor de crecimiento placentario (PlGF, por sus siglas en inglés) con mayor afinidad que sus receptores naturales y, en consecuencia, puede inhibir la unión y activación de estos receptores análogos del VEGF<sup>4</sup>.

El uso de aflibercept en el tratamiento de EMD se encuentra aprobado por agencias reguladoras nacionales (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [COFEPRIS]<sup>5</sup>) e internacionales (Food and Drug Administration [FDA]<sup>6</sup> y la European Medicine Agency [EMA]<sup>7</sup>).

## EVIDENCIA CLÍNICA

### EFICACIA

Las medidas de eficacia analizadas para aflibercept son mejor agudeza visual corregida (MAVC) y engrosamiento central de la retina (GMC, por sus siglas en inglés).

### MAVC

En el estudio de Regnier (2014)<sup>8</sup>, aflibercept utilizado como monoterapia presentó una eficacia estadísticamente superior que el láser (odds ratio [OR] 3.45; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.62 a 6.84;  $p = .05$ ) en el tratamiento de EMD en 12 meses.

En el estudio de Korobelnik (2015)<sup>9</sup>, aflibercept resultó en una mayor ganancia de MAVC, con una diferencia de medias (MD, por sus siglas en inglés) de 10.01 líneas (IC del 95%: 8.32 a 11.69) versus láser más inyección simulada; también ranibizumab versus láser presentó un progreso de MAVC y la MD fue de 5.19 líneas (IC del 95%: 3.63 a 6.75). No se observó heterogeneidad en el análisis. Asimismo, en una comparación de 10 estudios con efectos fijos y de tratamientos mixtos de aflibercept versus ranibizumab, aflibercept mejoró MAVC en mayor grado que ranibizumab con una MD de 4.67 líneas (IC del 95%: 2.45 a 6.87). En un subanálisis de 4 estudios con estos mismos medicamentos, se obtuvo una MD de 4.82 líneas (IC del 95%: 2.52 a 7.11) a favor de aflibercept. Con respecto a aflibercept versus implantes de dexametasona 0.7 mg, aflibercept mejoró la proporción de pacientes que ganaron  $\geq 10$  líneas ETDRS<sup>a</sup> a los 12 meses (riesgo relativo [RR] 2.10; IC del 95%: 1.29 a 3.40).

En el estudio de Virgili (2017)<sup>10</sup>, aflibercept presentó mayores beneficios en la ganancia de al menos 3 líneas ETDRS versus láser que con los comparadores ranibizumab versus láser y bevacizumab versus láser, dentro del primer año de seguimiento (RR 3.66; IC del 95%: 2.79 a 4.79). Para la medida secundaria de MAVC, se comparó el tratamiento láser versus tratamiento anti-VEGF para la ganancia de 1 o 2 líneas, aflibercept mostró mayor ganancia de MAVC en comparación con ranibizumab y bevacizumab (MD de -0.20 logMAR<sup>b</sup>; IC del 95%: -0.22 a -0.17). Los pacientes en tratamiento con aflibercept tienen mayores posibilidades de ganancia de tres líneas comparado con

<sup>a</sup> ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

<sup>b</sup> logMAR = logaritmo de minutos de arco

ranibizumab en un año (RR 0.75; IC del 95%: 0.60 a 0.94). A dos años de seguimiento, no se encontraron diferencias entre los grupos anti-VEGF en la proporción de pacientes con mejoría en la agudeza visual con una MD de 0.01 (IC del 95%: -0.04 a 0.06).

En el metanálisis de Zhang (2016)<sup>11</sup>, a los 12 meses, aflibercept intravítreo tuvo mayor grado de MAVC (OR +8.19 líneas [5.07 a 11.9]), seguido de ranibizumab (OR +6.14 líneas; [4.74 a 7.84]) y ranibizumab más láser (OR +5.28; [3.80 a 6.90]) contra láser solo.

### **GMC**

En Zhang (2016)<sup>11</sup>, a los 12 meses aflibercept en monoterapia mostró mayor disminución del GMC (-110.83 [-190.25 a -35.27]), seguido de ranibizumab más láser (-83.42 [-146.51 a -20.92]) y ranibizumab en monoterapia (-74.43 [-137.89 a -12.00]) comparados con implante intravítreo de dexametasona (DDSI, por sus siglas en inglés) más láser. No se observó heterogeneidad significativa ( $p > .05$ ). Todos los tratamientos fueron superiores en la reducción de GMC a los 12 meses versus DDSI más láser. Aflibercept en monoterapia fue mejor que ranibizumab en monoterapia y ranibizumab más láser en el cambio de GMC a los 12 meses.

El estudio de Virgili (2017)<sup>10</sup>, mostró que aflibercept fue el anti-VEGF que presentó mayor reducción en el GMC al año de seguimiento, comparado con la terapia láser (MD -114 $\mu$ m; IC del 95%: -147 a -81).

### **SEGURIDAD**

En el estudio de Korobelnik (2015)<sup>9</sup>, no se presentaron diferencias significativas de efectos adversos entre los grupos aflibercept y ranibizumab versus láser, tampoco entre aflibercept e implante de dexametasona 0.7 mg. Los efectos adversos se agruparon en: efectos adversos serios, efectos adversos oculares serios, dolor ocular, cataratas e hipertensión.

El metanálisis de Zhang (2016)<sup>11</sup>, indica que los efectos adversos para aflibercept fueron: aumento de presión intraocular 7.2%, cataratas 0.5%, hipertensión arterial 12.5% e infarto agudo al miocardio 1.9%. Para ranibizumab fueron: aumento de la presión intraocular 4.8%, cataratas 8%, hipertensión arterial 7.6% e infarto agudo al miocardio 1.2%. Los inhibidores de la VEGF para EMD deben de ser utilizados con precaución, ya que los pacientes con DM tienen más riesgo por comorbilidades cardiovasculares.

El estudio de Virgili (2017)<sup>10</sup>, mostró que aflibercept no se asoció a diferencias significativas en los eventos adversos sistémicos serios a un año de seguimiento comparado con láser (RR 0.98; IC del 95%: 0.83 a 1.16), ni de eventos tromboembólicos arteriales (RR 0.88; IC del 95%: 0.37 a 2.13), ni en mortalidad por todas las causas a un año de seguimiento (RR 1.01; IC del 95%: 0.34 a 3.03). Según este estudio, son necesarios más estudios para lograr significancia estadística para estas mediciones.

A la fecha no hay alertas sanitarias emitidas por la COFEPRIS, la FDA o la EMA.

### **CONCLUSIONES DE LA EVIDENCIA CLÍNICA**

La evidencia analizada para aflibercept, el cual es administrado vía intraocular en adultos mayores como tratamiento de EMD, demostró ser superior en eficacia (agudeza visual [MAVC] y cambios anatómicos [GMC]) comparado con ranibizumab, bevacizumab, fotocoagulación láser e implantes de dexametasona (evidencia de buena calidad) al año de seguimiento. La seguridad (eventos adversos sistémicos serios, eventos tromboembólicos arteriales y mortalidad) de aflibercept fue similar y no se asoció a diferencias significativas comparado con láser de uno hasta dos años de seguimiento (evidencia de buena calidad) y sin diferencias significativas de eventos adversos serios comparado contra ranibizumab e

implante de dexametasona (evidencia de baja calidad).

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La guía “Diagnóstico y Tratamiento de Edema Macular Diabético en el segundo nivel de atención” (2015)<sup>12</sup>, incluida en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica del Sector Salud en México, recomienda la inyección intravítrea con anti-VEGF para el tratamiento de EMD y edema macular clínicamente significativo (EMCS) cuando afecta el centro de la mácula.

La guía “Guidelines for Diabetic Eye Care” (2017)<sup>2</sup>, recomienda el tratamiento de elección anti-VEGF en el EMD con compromiso del centro ya sea como monoterapia o con terapia de fotocoagulación láser como coadyuvante.

La guía “Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy” (2016)<sup>13</sup>, recomienda como el tratamiento de elección en el EMD con compromiso del centro de la mácula los anti-VEGF y la terapia de fotocoagulación láser en aquellos sin compromiso central.

## EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2015)<sup>14</sup>, recomendó el uso de aflibercept si se cumple lo siguiente: que sea registrado de manera similar a ranibizumab y que muestre ahorros respecto a ranibizumab. Concluyó que la razón de costo-utilidad incremental es de CAD 586 por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés), derivada de una ganancia de 0.202 QALYs y un costo adicional de CAD 118 con aflibercept. Aflibercept es una alternativa de tratamiento “dominante”, es decir, más efectivo y menos costoso que su comparador.

De acuerdo a la Haute Autorité de Santé (HAS) (2015)<sup>15</sup>, se recomienda el uso de aflibercept

para el tratamiento de la discapacidad visual debida al EMD por mostrar un beneficio actual substancial. Como en el caso de ranibizumab, aflibercept provee mínimo valor clínico adicional, en el tratamiento de la discapacidad visual debida a EMD en la forma difusa o en lesiones cercanas al centro de la mácula en pacientes con agudeza visual menor o igual a 5/10 en quienes la diabetes ha sido controlada.

## IMPLICACIONES ECONÓMICAS

Se presentó una evaluación económica completa del uso de aflibercept en pacientes con diagnóstico de EMD en comparación con ranibizumab, terapia de fotocoagulación láser e implante intraocular de dexametasona, desde la perspectiva de las instituciones de salud públicas en México<sup>16</sup>. Para comparar aflibercept y ranibizumab se empleó un análisis de minimización de costos, dado que la equivalencia en eficacia y seguridad entre ambas alternativas fue demostrada a través de la comparación indirecta de dos metanálisis, Korobelnik (2015)<sup>9</sup> y Regnier (2014)<sup>8</sup>.

Para comparar aflibercept versus terapia de fotocoagulación láser e implante intraocular de dexametasona, se empleó un análisis de costo-efectividad, debido a que aflibercept demostró superioridad en eficacia (número de ojos que alcanzaron una ganancia  $\geq 10$  letras en la escala visual)<sup>9,17</sup>.

Se evaluaron los costos médicos directos: costos del tratamiento farmacológico, y los costos correspondientes al monitoreo (en el caso de la terapia de fotocoagulación láser se consideró el costo de cada procedimiento). El horizonte temporal fue de dos años.

Por último, se presentó un análisis de impacto presupuestal, el cual concluye que aflibercept, es un gasto asequible para las instituciones.

Los resultados de la minimización de costos indican que el uso de aflibercept en dos años de tratamiento de pacientes con diagnóstico



de EMD, es una opción costo ahorradora en comparación con ranibizumab.

Por otro lado, aflibercept resultó ser la opción más costo-efectiva, al obtener una razón costo-efectividad media (RCEM) menor que sus comparadores (es decir, tratar un ojo con aflibercept logrando éxito terapéutico requiere una menor inversión que con sus comparadores). El tratamiento con aflibercept se considera costo-efectivo en comparación con la terapia de coagulación láser, dado que la razón costo-efectividad incremental (RCEI) estimada es menor que el umbral de aceptabilidad. El implante intraocular de dexametasona es una opción dominada comparada con la terapia de fotocoagulación láser (alternativa de mayor costo y menor efectividad de acuerdo al número de ganancia de letras por ojo tratado).

Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con reserva, tomando en consideración que la principal fuente de los ahorros obtenidos a favor de aflibercept es por la diferencia en el número promedio de monitoreo para los dos años del horizonte temporal empleado. Se observa cierta ambigüedad en la definición de dicho número promedio. En el estudio VISTA & VIVID<sup>17</sup>, se establece que el monitoreo a través de la tomografía de coherencia óptica se realiza cada 4 semanas, es decir, 12 monitoreos anuales. No obstante, en el estudio se definió, un total de 8.5 monitoreos en el primer año y 6.0 en el segundo. Es importante contextualizar este parámetro a la práctica clínica habitual en México para mayor solidez de los resultados.

## REFERENCIAS

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDR clinical review report for Eylea DME. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2016.
2. International Council of Ophthalmology. ICO Guidelines for diabetic eye care. [Guía de Práctica Clínica]; 2017.
3. Carmona-Moxica LR, Hernández-Núñez F. Revisión bibliográfica edema macular diabético, repercusiones y tratamientos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(5):600-607.
4. Información para prescribir amplia (IPP-A). Aflibercept. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2017.
5. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registro sanitario de aflibercept. [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2017.
6. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. Aflibercept. [Actualizado 2017; Citado 13 junio 2017]. Disponible en: [https://google2.fda.gov/search?q=aflibercept&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml\\_no\\_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1](https://google2.fda.gov/search?q=aflibercept&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1)
7. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Aflibercept. [Actualizado 1995-2017; Citado 13 junio 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human\\_med\\_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
8. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE. 2014 Jul; 9(7):e102309.
9. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). BMC Ophthalmol. 2015 May; 15(52):1-15.
10. Virgili G, Paravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun; 6(6):CD007419.
11. Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE. 2016 Jul; 11(7):e0159553.
12. Diagnóstico y tratamiento de Edema Macular Diabético en el segundo nivel de atención: Guía

de Práctica Clínica. México: Secretaria de Salud, IMSS; 2015.

13. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016. Disponible en: [www.aao.org/ppp](http://www.aao.org/ppp)
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Aflibercept (Eylea) for diabetic macular edema. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2015
15. Haute Autorité de Santé (HAS). Brief summary of the transparency committee opinion: EYLEA (aflibercept), anti-VEGF. [Evaluación de Tecnologías Sanitarias]; 2015.
16. Evaluación Económica de aflibercept (Wetlia® en pacientes adultos con edema macular diabético difuso (EMD). [Dossier del fabricante. Confidencial], Ciudad de México; 2017.
17. Brown D, Schmidt-Erfurth U, Do D, Holz F, Boyer D, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015 Oct; 122(10):2044-2052.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**CENETEC**  
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA  
TECNOLÓGICA EN SALUD