



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS  
SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **AFLIBERCEPT EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A  
LA EDAD NEOVASCULAR (EXUDATIVA) Y ALTERACIÓN VISUAL DEBIDA AL EDEMA MACULAR  
SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL RETINIANA**

## **Introducción**

La **degeneración macular asociada a la edad (DMAE)**, es la primera causa de pérdida de visión del mundo occidental en pacientes de más de cincuenta años. Es una enfermedad ocular degenerativa que afecta a la zona de la retina especializada en la visión fina de los detalles. La DMAE exudativa, húmeda o neovascular, es la forma menos frecuente (cerca del 15 %) y la que tiene una progresión más rápida; necesita tratamiento inmediato para evitar que se destruya la visión central de forma irreversible en un periodo corto de tiempo (semanas o meses). La enfermedad produce hemorragias y derrames, que acaban por destruir la arquitectura neural de la mácula, lo que causa una pérdida de visión en el centro del campo visual.

El principal tratamiento para intentar controlar la DMAE húmeda consiste en la aplicación de fármacos antiangiogénicos, mediante inyección intraocular directa en la cavidad vítrea, que bloquean el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), responsable del desarrollo y la progresión de las membranas neovasculares. En casos seleccionados o resistentes deben intentarse tratamientos alternativos (fotocoagulación láser, terapia fotodinámica, microcirugía vitreoretiniana macular).

La prevalencia global de **oclusión de la vena de la retina (OVR)** en la población mayor de 30 años se ha estimado en aproximadamente 0,52%: 0,44% para la oclusión de rama venosa retiniana, y 0,08% para la oclusión de vena central de la retina (OVCR). La principal causa de disminución de agudeza visual es el desarrollo de edema macular, como consecuencia de la hipoxia e isquemia retinianas secundarias a la formación del trombo venoso, que dan lugar a un incremento de la producción del VEGF, así como de otros mediadores de la inflamación, originando un aumento de la permeabilidad vascular.

Actualmente las opciones terapéuticas para resolver el edema macular secundario a las OVR, en los casos en los que exista buena perfusión macular, se basan en fármacos antiangiogénicos y corticoides intravítreos.

## **PROPUESTA DE INCLUSIÓN:**

### **Aflibercept (Eylea®) en el tratamiento de la DMAE exudativa y de la alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR**

#### **Indicación formalmente aprobada:**

Aflibercept está indicado para tratamiento de:

- DMAE neovascular (exudativa) en pacientes adultos. Fecha de autorización: 22/11/2012.
- alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR. Fecha de autorización: 22/11/2012.
- alteración visual debida al edema macular diabético (EMD). Fecha de autorización: 07/2014.

La última indicación no ha sido objeto de evaluación, puesto que está pendiente la revisión de precio para su inclusión en la prestación farmacéutica del SNS.

 <b>SERVICIO DE SALUD</b> DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	DIRECCION DE SERVICIOS SANITARIOS COMISION DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO 11/2014
		Página 2 de 4
<b>INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE AFLIBERCEPT EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR (EXUDATIVA) Y ALTERACIÓN VISUAL DEBIDA AL EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL RETINIANA</b>		

## Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

### DMAE exudativa

Se han realizado dos EC de no inferioridad, VIEW-1 y VIEW-2, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, en fase III, que evalúan la seguridad y eficacia de aflibercept frente a un comparador activo, ranibizumab.

Se incluyeron 2.412 pacientes (1.817 con aflibercept),  $\geq 50$  años de edad (entre 49 y 99). Como criterios de exclusión se establecieron: cirugía ocular o periocular previa (3 meses), tratamiento anterior para DMAE neovascular, excepto suplementos alimenticios o vitaminas, y cualquier tratamiento previo con agentes anti-VEGF en el ojo del estudio. Los pacientes fueron randomizados a recibir: aflibercept 2 mg cada 8 semanas tras recibir inicialmente 3 dosis mensuales, aflibercept 2 mg cada 4 semanas, aflibercept 0,5 mg cada 4 semanas, o ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas. En el primer año, se administraron dosis fijas en función de los hallazgos obtenidos en los ensayos fase I y fase II.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que conservan agudeza visual ( $< 15$  letras de pérdida de mejor agudeza visual corregida (MAVC)). En ambos estudios se demostró la no inferioridad de la variable principal.

### Edema macular secundario a OVCR

Se dispone de dos ensayos pivotaes, COPERNICUS Y GALILEO, en los que se incluyeron 358 pacientes, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento simulado.

En ambos estudios, los pacientes fueron asignados al azar a aflibercept 2 mg cada 4 semanas o al grupo control que recibió inyecciones simuladas, cada 4 semanas hasta un total de 6 inyecciones. Después, los pacientes recibieron tratamiento sólo si cumplían con los criterios pre-definidos de retratamiento, excepto los pacientes en el grupo control del estudio GALILEO, que continuaron recibiendo tratamiento simulado (de control a control) hasta la semana 52. A partir de este momento, se ofreció tratamiento a todos los pacientes que cumplían criterios predefinidos.

Como variable principal de eficacia se estableció la diferencia ponderada del porcentaje de sujetos que ganan  $\geq 15$  letras en la MAVC respecto al inicio de los estudios. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue favorable a aflibercept en ambos estudios, de forma estadísticamente significativa. La mejoría máxima de la agudeza visual se obtuvo a los 3 meses, con posterior estabilización del efecto sobre la agudeza visual y el grosor central de la retina hasta los 6 meses. La diferencia estadísticamente significativa se mantuvo. En el análisis de los datos combinados de los estudios, aflibercept demostró cambios clínicamente significativos desde el inicio en la variable secundaria predefinida de eficacia. La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que correspondía a un aumento de 15 letras en la MAVC.

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

#### - Criterio primario de **eficacia**

- **DMAE:** aflibercept y ranibizumab se consideran alternativas terapéuticas equivalentes en cuanto a seguridad y eficacia, según han demostrado los ensayos clínicos pivotaes. Los principales estudios confieren a aflibercept una eficacia sostenida a dos años, no se dispone aún de datos de eficacia y seguridad a más largo plazo.
- **OVCR:** la diferencia entre los grupos de tratamiento fue favorable a aflibercept en ambos estudios, de forma estadísticamente significativa. La mejoría máxima de agudeza visual se obtuvo a los 3 meses con posterior estabilización del efecto sobre la agudeza visual y el grosor central de la retina hasta los 6 meses. La diferencia estadísticamente significativa se mantuvo hasta la semana 52.

 <b>SERVICIO DE SALUD</b> DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	DIRECCION DE SERVICIOS SANITARIOS COMISION DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO 11/2014
		Página 3 de 4
<b>INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE AFLIBERCEPT EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR (EXUDATIVA) Y ALTERACIÓN VISUAL DEBIDA AL EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL RETINIANA</b>		

No se dispone de resultados de los ensayos realizados en pacientes tratados con aflibercept no respondedores a ranibizumab, por tanto, no se recomienda el uso de aflibercept en pacientes que han fracasado a tratamiento anterior con otros anti-VEFG.

- Criterio primario de **seguridad**

- **DMAE:** las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), partículas flotantes en el vítreo (7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%). Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF. La incidencia de los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) observada en los ensayos de fase III en DMAE exudativa durante las 96 semanas de duración de los mismos, fue del 3,3% (60 de 1.824) en el grupo combinado de pacientes tratados con aflibercept, frente al 3,2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab. Los efectos adversos a dos años, reportados en el VIEW-2 muestran una frecuencia baja en efectos adversos oculares graves en el ojo 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.
- **OVCR:** las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (15,8%), aumento de la presión intraocular (12,9%), dolor ocular (12,6%), desprendimiento de vítreo (6,9%), partículas flotantes en el vítreo (5,7%), aumento del lagrimeo (5,0%) e hiperemia ocular (5,0%). La incidencia de ATA en los estudios de OVCR de 76-100 semanas de duración fue de 0,6% (2 de 317) en los pacientes tratados con al menos una dosis de aflibercept, frente a 1,4% (2 de 142) en el grupo de pacientes que recibieron únicamente tratamiento simulado.

- Criterio secundario de **conveniencia**

Para DAME, aflibercept se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de inyección cada dos meses. Tras 12 meses de tratamiento se pueden espaciar más las dosis en función de los resultados visuales y anatómicos.

- Criterio secundario de **coste**

El PVP notificado es idéntico para aflibercept y ranibizumab. Las presentaciones comercializadas permiten obtener tres dosis en el primer caso y dos dosis en el segundo, por lo que el precio unitario/dosis resulta inferior para aflibercept. El coste tratamiento/paciente durante el primer año (considerando 7 dosis, según los datos de los estudios pivotaes) sería de 1.923 € con aflibercept y 2.903 € con ranibizumab. Por tanto, aflibercept en estos momentos es la alternativa de menor coste, con un impacto presupuestario para 100 pacientes/año de 97.965 € menos.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS  
SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **AFLIBERCEPT EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A  
LA EDAD NEOVASCULAR (EXUDATIVA) Y ALTERACIÓN VISUAL DEBIDA AL EDEMA MACULAR  
SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL RETINIANA**

**DECISIÓN ADOPTADA:**

**AFLIBERCEPT (EYLEA®) PARA TRATAMIENTO DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR (EXUDATIVA) Y ALTERACIÓN VISUAL DEBIDA AL EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL RETINIANA**

**Categoría C-2:** SE INCLUYE en la GFT COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO.

Es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. No aporta mejora en la relación coste-efectividad; sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión.

**Se proponen los criterios de uso siguientes:**

- Para *pacientes que inicien tratamiento* con fármacos antiangiogénicos, **aflibercept** se considera el **tratamiento de elección** en DMAE exudativa y alteración visual debida a edema macular secundario a OVCR.
- Para *pacientes que hayan iniciado tratamiento* con **ranibizumab**, en DMAE y alteración visual debida a edema macular secundario a OVCR, y sin criterios de suspensión, se mantendrá el tratamiento con el mismo fármaco.

**Se proponen los criterios de suspensión (comunes a todos los fármacos antiangiogénicos):**

- **Falta de respuesta**, definida como un empeoramiento de la enfermedad respecto a su nivel previo, desde un punto de vista anatomofuncional, cuyos signos clínicos serían:
  - pérdida de agudeza visual: cualquier pérdida neta igual o superior a 1 línea en los optotipos de exploración (15% o su equivalente en 3 líneas)
  - ausencia de desaparición del fluido intra o subretiniano, o incremento en el Grosor Macular Central en el análisis de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)
  - en DMAE: aparición de nuevas hemorragias en la exploración oftalmoscópica (evidencia angiográfica de nueva membrana neovascular o crecimiento de la existente).
- **Pérdida visual** al rango de ceguera legal, menos de un 10% de agudeza visual en el ojo tratado, atribuible a la enfermedad, pudiéndose justificar y objetivar con el estado anatomofuncional de la mácula:
  - en DMAE: atrofia macular o cicatrización disciforme
  - en OVCR: isquemia macular o edema quístico persistente con pérdida de los fotorreceptores comprobable en OCT.

*Comisión de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios de Asturias:*

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M<sup>a</sup> Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocas.

**Basado en el Informe:**

Martín García PL, Ordóñez Fernández L. Aflibercept en degeneración macular asociada a la edad y edema macular asociado a oclusión de vena central de la retina (informe para la CEMAI). Fecha: Octubre 2014.