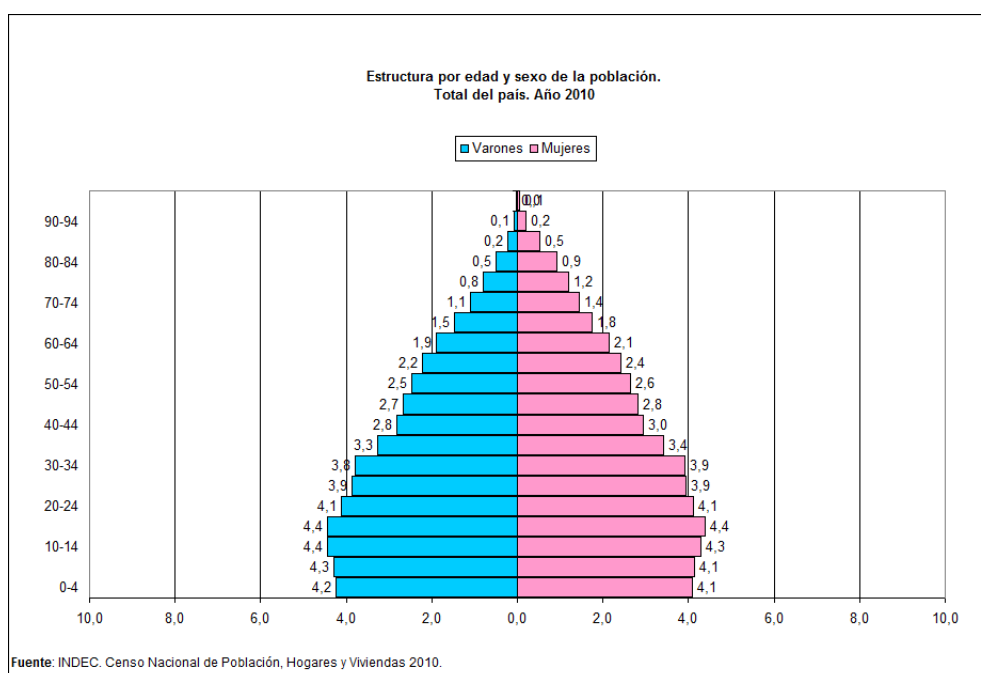


8 de abril de 2016

EVALUACIÓN RÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA BEVACIZUMAB PARA DEGENERACIÓN MACULAR HÚMEDA DEL ADULTO EFICACIA, EFECTIVIDAD, SEGURIDAD, COSTO-EFECTIVIDAD

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

1. Teniendo en cuenta el creciente número de personas mayores de 70 años de edad, la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMH) está aumentando en importancia como causa de ceguera, siendo hoy la principal causa de esa patología en los países desarrollados y la tercera causa en todo el mundo. (1) Es el principal motivo de pérdida de la visión central luego de los 55 años. El 85% son del tipo secas o atróficas y el 15% son exudativas-proliferativas y esta exige ser tratada. Se desarrollan en forma independiente en cada ojo pero en el 50% de los casos, terminan afectados ambos.
2. Es infrecuente en menores de 55 años y su prevalencia aumenta de manera exponencial a partir de los 65 años. La prevalencia global se estima en el 1% para personas entre 65 y 75 años, 5% entre 75 y 82 años y del 13% para mayores de 82 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que la incidencia de la degeneración macular asociada a la edad aumentará en los próximos años debido al envejecimiento de la población. (2) Según un consenso argentino, el factor principal de riesgo es sin duda, la edad del paciente. En efecto, la prevalencia es de 0,17% entre los 55 años y los 64 años y 5,8% en mayores de 85 años. A la edad le siguen en orden de importancia, la herencia genética y el tabaquismo.(3)
3. Para estimar la prevalencia y costos aproximados a modo de ejemplo para Argentina hemos tomado una cifra hipotética del 10% de la población mayor de 60 años. ***El cálculo sirve sólo a los fines prácticos comparativos y no se ajustan a la situación exacta.***
4. **Pirámide poblacional según censo 2010 Argentina**



Población total: 40.117.096. El 14,3% tiene más de 60 años = 5.720.000. El 10% sufre MDA y de ellas, el 15% es húmeda: 572.000 y de ellas, 85.800 podrían estar en tratamiento hoy. De ello resulta que 85.800 personas teóricas representarían 120.000 ojos.

IMPLICANCIA SANITARIAS Y PARA EL SISTEMA DE SALUD

5. Los costos sociales asociados con DMH pueden incluir los costos directos tangibles de la detección, el tratamiento y en menor medida, la rehabilitación. Esta combinación se ha estimado para EE.UU. en un costo mínimo de U\$D 7.150 por persona/año. Más allá de los costos económicos, la DMH tiene consecuencias emocionales graves para los que pierden la visión, sus familias y cuidadores. Hay riesgo significativo de aislamiento y depresión y sus familiares experimentan sentimientos de culpa, miedo y enojo. (4). Por otro lado, hay que considerar que las opciones terapéuticas son muy limitadas.(5)

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

6. Lo expuesto anteriormente, impone la necesidad de facilitar el acceso de los pacientes que padecen DMH a una terapéutica eficaz y segura pero ello está sumido en la controversia que se genera por el uso fuera de prospecto del ingrediente farmacéutico activo (IFA) bevacizumab (BZM, Avastín ®), circunstancia promovida por el alto costo de la IFA ranibizumab (RZM, Lucentis®).
7. Uno de los problemas en el uso del BZM es que al no ser elaborado y envasado para uso intra-vítreo debe ser preparado in situ en la dosis correcta y para la aplicación adecuada. La opinión de los expertos al respecto (3) indica que esto no resulta en un inconveniente mayor.
8. Para responder a la pregunta de si el BZM es efectivo y seguro para el tratamiento de la DMH, se realizó una revisión sistemática de la evidencia de mayor relevancia publicada, cuya síntesis conceptual se presenta a continuación.

ESTUDIOS DE EFICACIA

9. El primer estudio en degeneración macular usando BZM sistémico, lo publicó Rosenfeld y fue realizado en 2005 antes de la salida al mercado del RZM. (6) En el mismo año publicó sobre su uso intra-vítreo, con resultados favorables. (7)

ENSAYOS CLÍNICOS RELEVANTES

10. El estudio ABC (realizado en tres centros del Reino Unido), demuestra la eficacia y seguridad del BZM en inyección intra-vítrea para el tratamiento de la DMH. Es un estudio prospectivo, doble ciego, multicéntrico y randomizado. Compara al BZM vs el tratamiento estándar de ese momento. El resultado se midió en ganancia de visión y estabilidad de la visión. Concluyeron que el BZM fue superior al placebo, a la terapia fotodinámica y al pegaptanib. Los efectos adversos fueron muy infrecuentes.(8)
11. El estudio CATT, con seguimiento a dos años, demostró claramente idéntica efectividad sobre la recuperación de la agudeza visual y sin diferencias en efectos adversos entre el BZM y el RZM. (9).
12. El estudio IVAN, también a dos años de seguimiento, no revela diferencias en la efectividad ni en efectos adversos (10), entre el BZM y el RZM.

13. Otro estudio mostró que la mortalidad de cualquier causa y los eventos cardiovasculares y de sangrado no fueron mayores ni con RZM ni BZM que con la terapia fotodinámica, sobre una población de 147 mil beneficiarios del Medicare.(11)

REVISIONES SISTEMÁTICAS RELEVANTES

14. Una revisión obrante en la Biblioteca Cochrane sugiere que los agentes propuestos (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) para el tratamiento de la DMH, al ser administrados por vía intraocular son efectivos para mantener la agudeza visual e incluso, de mejorarla. Consideran que la calidad de la evidencia es elevada. (2)
15. Otra revisión de la Biblioteca Cochrane, que estudió el perfil de seguridad entre el BZM y el RZM, no encontró diferencias en el riesgo de muerte ni de eventos adversos sistémicos serios. Recuerdan que los profesionales que indiquen BZM deben prestar atención a que el paciente esté libre de los factores de riesgo advertidos para el producto. (12)
16. Dos revisiones confirman la misma dirección de los resultados de efectividad descriptos, con mayor o menor tamaño del efecto y comunican que la seguridad es similar entre el BZM y el RZM (13,14).
17. La revisión sistemática realizada por la Agencia Española del Medicamento concluye que *“Teniendo en cuenta la evidencia analizada acerca de la eficacia y la seguridad de ranibizumab y bevacizumab, así como la amplia experiencia acumulada con bevacizumab, se considera que ambos medicamentos tienen un perfil beneficio-riesgo similar para el tratamiento de pacientes con DMAE exudativa. Todo ello, unido al análisis de coste realizado, permite concluir que, en el momento actual, el bevacizumab es el fármaco más eficiente”*. (15)
18. Es notable que ninguno de los estudios con BZM intra-vítreo fue patrocinado por el laboratorio productor y que distintos gobiernos, a través de los ministerios de salud o agencias similares de salud, promovieron estudios para comparar la eficacia y seguridad del BZM vs RZM “cabeza a cabeza” para las distintas formas de retinopatías proliferativas, principalmente la relacionada con la edad. (3)(18)(19)(20)

ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD

19. En los estudios de costo efectividad, el BZM se mostró en forma dominante e incuestionable, con una ecuación de costo-efectividad más favorable que el RZM.(19;20)
20. La diferencia de costo es tan llamativa, por lo que no es de extrañar que incluso los países que poseen un proceso de desarrollo de fármacos absolutamente regulado, accedan a tolerar el uso “off-label” del BZM.(5)(18)

CONSIDERACIONES FINALES

21. Los estudios realizados han generado evidencia suficiente para afirmar que el BZM es similar y no inferior al RZM en eficacia y efectividad para el tratamiento de la DMH y no inferior en seguridad, a un costo aproximado 40 veces menor. (21)(22)
22. La ampliación y facilitación del acceso al tratamiento para la población afectada tendrá un impacto rápido en reducir la incidencia de ceguera en personas de edad.(9)
23. Las sociedades científicas especializadas se han pronunciado al respecto a favor del uso de BZM intra-vítreo para la DMH y su uso fuera de ficha

técnica (off label) se realiza ininterrumpidamente en muchos países del mundo desde el año 2006 (21)(23)(24)

24. Tomando en cuenta la epidemiología de la enfermedad, su incremento paulatino y acumulativo, el largo tratamiento, las consecuencias en discapacidad y el acceso al tratamiento más costo-efectivo, el uso de BZM es una opción razonable y segura.

Tabla de evidencias

Informe del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

REFERENCIAS

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82: 844-51.
2. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD005139.
3. **Consenso de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular con Terapia Antiangiogénica.**
Zambrano A, Donato O, Bastien A, Dodds E, Iribarren G, Larrea P, Saravia M, Zabalo E, Misteli I, Dodds R, Malbran ES, Urrets Zavalía A, Bar J.
4. Rosenthal BP, et al. Seeing the Whole Picture: Visual Function and Age-Related Macular Degeneration. 2003.
5. Schmucker C, Ehlken C, Hansen L. et. al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. Current Opinion in Ophthalmology 2010; 21: 218-26.
6. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2005; 112: 1035-47.
7. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36: 331-5.
8. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. BMJ 2010; 340: c2459 doi:10.1136/bmj.c2459.
9. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et. al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results. (CATT two years). Ophthalmology. 2012; 119: 1388-98.
10. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. Lancet 2013; 382: 1258-67.

11. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW et al. Risks of Mortality, Myocardial Infarction, Bleeding, and Stroke Associated With Therapies for Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2010; 128: 1273-9.
12. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD011230.
13. Xiao-Yu Zhang, Xiao Fan Guo, Shao-Dan Zhang, Jing-Na He, Cao Yu Sun, YinZou Han Si bBi, Yang QU. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Int J Ophthalmol, 2014; 7: 355-64.
14. Andriolo RG, Puga ME, Belfort Júnior R, Atallah AN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. Revista Paulista de Medicina 2009; 127: 84-91.

15. Criterios de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa.

16. EQUAL study.

17. VIBERA study.

Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Octubre 2012. 14 p. (Criterios; no. 4). Disponible en:

18. The New England Journal of Medicine. Interview with Frederick L. Ferris III on ranivizumab (Lucentis) and bevacizumab (Avastin) por age-related macular degeneration

19. Stein JD, Newman-Casey PA, Tavag Mrinalini BA, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration (an American Ophthalmological Society thesis). Am Ophthalmol Soc 2013; 111: 56-69.
20. Patel, J. J., Mendes, M. A.S., Bounthavong, M., Christopher, M. L.D., Boggie, D. and Morreale, A. P. (2012), Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model. Journal of Evaluation in Clinical Practice 2012; 18: 247-55. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01546.x
21. Steinbrook R. The price of sight – ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1409-12.
22. Schmucker C1, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. Br J Ophthalmol. 2011; 95: 308-17. doi: 10.1136/bjo.2009.178574.
23. **SAO News (Informativo Oficial de la Sociedad Argentina de Oftalmología), Año 5, N° 18, julio de 2012.**
24. Diario "Jornada", 5 de abril de 2014. Artículo: **"Oftalmólogos alertan sobre las dificultades del uso de una droga para combatir la ceguera"**.