

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

| | |
|---------------------------------|---|
| Introducción | |
| Objetivo | |
| Resumen de la evidencia | Eficacia Seguridad Posicionamiento de sociedades y organismos científicos |
| Análisis de costes | |
| Criterios de utilización | Objetivo de tratamiento Criterios de inicio para el tratamiento Selección del medicamento y pauta de tratamiento Criterios de mantenimiento de tratamiento Criterios retirada del tratamiento |
| Bibliografía | |
| Anexos 1 y 2 | Tablas de evidencia |

Autores y Revisores:
(relación por orden alfabético):

- Marta Alcaraz Borrajo¹
- David Antolín García²
- Félix Armadá Maresca²
- Josefina Bañuelos Bañuelos²
- Javier Bécares Martínez³
- Yolanda Castellanos Clemente³
- Rosario Cobo Soriano²
- Carlos Cortés Valdés²
- Juan Donate López²
- José Luis Encinas Martín²
- José García Hinojosa²
- M^º Luisa Martín Barbero³
- M^º Eugenia Martínez Núñez³
- Manuel Moriche Carretero²
- Oscar Pinar López¹
- Alejandro Santiago Pérez³
- Ana Such Díaz³

1. Subdirección de C. de Farmacia y PS
2. Servicio Oftalmología
3. Servicio de Farmacia

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a edad (DMAE) es la primera causa de ceguera legal en los países desarrollados entre la población mayor de 55 años. Tiene, además, un notable efecto sobre muchos aspectos de la calidad de vida de los pacientes, ya que puede reducir la capacidad para desarrollar las actividades básicas de la vida diaria que dependen de la visión central (leer, escribir, conducir, etc.). Es infrecuente en menores de 55 años, pero 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 DMAE aumentará en los próximos años debido al envejecimiento de la población.

La DMAE exudativa se caracteriza por el crecimiento de membranas neovasculares coroideas que invaden el espacio subretiniano provocando exudación y hemorragia. En ausencia de tratamiento, se origina daño en los fotorreceptores y pérdida grave de visión. Tras meses o años de daño acaba produciéndose una cicatriz fibrovascular con importante deterioro de la visión.

El tratamiento de la DMAE exudativa ha experimentado un cambio radical en los últimos años con la utilización de la terapia antiangiogénica, que ha permitido invertir la curva de pérdida de visión, llegando a mejorar y devolver la independencia a muchos pacientes y mejorando su calidad de vida; sin embargo, en el momento actual, ningún fármaco ha demostrado eliminar el proceso de neovascularización, por lo que el tratamiento debe continuar indefinidamente en la mayoría de los pacientes. Esto hace que una persona con DMAE neovascular se convierta en un paciente crónico, a menudo dependiente de un tratamiento periódico y casi siempre sujeto a revisiones donde es necesario estudiar la macula con instrumentos diagnósticos sofisticados.

Actualmente se considera la terapia antiangiogénica como el tratamiento de primera elección en la mayoría de los pacientes con DMAE exudativa. Se dispone de tres fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), proteína endógena que juega un papel central en la neovascularización coroidea: ranibizumab, pegaptanib y bevacizumab. Los dos primeros tienen indicación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la DMAE neovascular (exudativa). La EMA ha aprobado en septiembre de 2012 un nuevo anti-VEGF, aflibercept, que está pendiente de comercialización.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo, que inhibe todas las isoformas del VEGF-2 y que está autorizado para el tratamiento de distintos tipos de cáncer en combinación con otros fármacos. Es un fármaco similar a ranibizumab, se diferencian fundamentalmente en el peso molecular, la afinidad por el VEGF, la vida media del fármaco en el ojo y en el precio. A finales del año 2005, antes de la aprobación de otros fármacos anti-VEGF para el tratamiento de la DMAE neovascular, se obtuvieron los primeros resultados en pacientes con DMAE exudativa tratados con inyecciones intravítreas de bevacizumab. Este tratamiento permitía mejorar la agudeza visual de manera significativa en la mayoría de los pacientes tratados.

Los fármacos anti-VEGF más utilizados en el tratamiento de la DMAE exudativa son el ranibizumab y bevacizumab. Una evaluación reciente del NICE¹ concluye que pegaptanib no es coste efectivo por lo que recomienda no utilizarlo en el tratamiento de la DMAE exudativa.

Se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos independientes de la industria cuyo objetivo es comparar la eficacia y la seguridad de bevacizumab con ranibizumab, como tratamiento de referencia, en pacientes con DMAE exudativa. Recientemente se han publicado los resultados a 1 y 2 años del ensayo clínico CATT^{2,3} realizado en Estados Unidos y los resultados a 1 año del ensayo clínico IVAN⁴, realizado en el Reino Unido.

OBJETIVO

El **objetivo de este documento** es definir los criterios clínicos en relación a la utilización de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de la DMAE neovascular en la Comunidad de Madrid.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Con el objetivo de evaluar la evidencia del beneficio y el riesgo de bevacizumab en comparación con ranibizumab se ha realizado una búsqueda en Embase y PubMed (fecha de búsqueda septiembre 2012). Se han incluido ensayos clínicos que comparan directamente ambos fármacos, así como metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (EC) de comparación directa. Se ha realizado también una búsqueda manual en Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, centros elaboradores de revisiones sistemáticas e informes de evaluación que utilicen metodología explícita basada en la evidencia y en sociedades científicas implicadas en la utilización de los medicamentos estudiados. Para evaluar la seguridad se complementa la información anterior con estudios poblacionales.

Eficacia

Se han localizado 3 ensayos clínicos²⁻⁵ que comparan directamente la eficacia de ranibizumab y bevacizumab en pacientes con DMAE neovascular, uno de los cuales tiene resultados a 1 y 2 años.

- Ensayo clínico CATT^{2,3} (Comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials). El CATT es el primer gran ensayo clínico publicado cuyo objetivo es comparar la eficacia y la seguridad de ranibizumab y bevacizumab. Es un EC aleatorizado de no inferioridad, multicéntrico, de 2 años de duración, en el que se reclutan 1.208 pacientes mayores de 50 años con neovascularización coroidea activa debida a DMAE, sin tratamiento previo y con agudeza visual entre 20/25 y 20/320. Se diseñó para comparar ranibizumab y bevacizumab en pautas mensuales y a demanda cuando hubiera signos de neovascularización activa. En el segundo año los dos grupos que estaban en tratamiento con anti-VEGF

pautado cada 4 semanas se vuelven a aleatorizar a recibir el fármaco a demanda o continuar con el fármaco pautado. La variable principal es el cambio medio en la agudeza visual mediante optotipos del ETDRS. El margen de no inferioridad o la máxima diferencia entre bevacizumab y ranibizumab en cuanto a cambio medio de la agudeza visual que está permitida por considerarse que no es clínicamente relevante, es de 5 letras en 1 año.

En el 1^{er} año de tratamiento, ambos fármacos se mostraron equivalentes cuando se comparan entre sí administrados con la misma pauta (bevacizumab mensual vs ranibizumab mensual; bevacizumab a demanda vs ranibizumab a demanda). Por otro lado ranibizumab a demanda y pautado se mostraron equivalentes, mientras que los resultados no fueron concluyentes entre bevacizumab a demanda y ranibizumab pautado desde un punto de vista estadístico, aunque la diferencia en agudeza visual supera en sólo 1 letra margen de no inferioridad.

Los resultados a dos años indican que la ganancia de agudeza visual lograda por cada una de las pautas durante el primer año se mantiene. Se observó que la pauta mensual de tratamiento, independientemente del fármaco utilizado, fue ligeramente superior a la pauta a demanda (diferencia de 2,4 letras), aunque requirió de una media de 10 inyecciones más en 2 años.

En cuanto a las variables secundarias de interés, el porcentaje de pacientes que mantuvieron la agudeza visual y los que ganaron más de 15 letras no difiere significativamente entre los grupos. Se observó una mayor disminución en el espesor foveal central en el grupo tratado con ranibizumab mensual que en el resto de los grupos. Sin embargo, los pacientes tratados con ranibizumab mensual desarrollaron, en mayor proporción que el resto de los grupos, atrofia geográfica. El desarrollo de atrofia geográfica fue también mayor en las pautas mensuales en comparación con la pauta a demanda. Más información del estudio en el anexo 1.

- El EC IVAN⁴ (Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation), es un ensayo factorial planificado para evaluar la eficacia a dos años que incluye 610 pacientes. Al igual que el CATT compara el efecto sobre la agudeza visual de la administración mensual y a demanda de ranibizumab y bevacizumab. El ensayo tiene dos objetivos, por un lado comparar la eficacia de ranibizumab y bevacizumab, independientemente de la pauta de administración, y por otro comparar la eficacia de la pauta continua y la discontinua o a demanda, independientemente del fármaco administrado. La pauta a demanda consiste en una fase inicial de tres dosis y sólo en el caso de que el paciente presente signos de neovascularización activa, se administraría de nuevo el fármaco durante 3 meses.

El margen de no inferioridad o la máxima diferencia entre bevacizumab y ranibizumab en cuanto a cambio medio de la agudeza visual que está permitida por considerarse que no es clínicamente relevante, es de 3,5 letras en 2 años.

En análisis intermedio al año muestra que la comparación entre bevacizumab y ranibizumab no es concluyente, ya que aunque la diferencia de medias entre los fármacos fue de dos letras en favor de ranibizumab, uno de los límites del intervalo

de confianza de la diferencia atraviesa en 0,5 letras el límite de no inferioridad establecido en el diseño (-4,04 a 0,06). Por otro lado, los datos muestran equivalencia entre el régimen de tratamiento continuo y discontinuo.

En cuanto a las variables secundarias, no se observó que hubiera diferencia significativa en el espesor foveal central entre ranibizumab y bevacizumab; mientras que fue menor en los pacientes tratados con la pauta mensual en comparación con el tratamiento a demanda. Al año, la concentración plasmática media de bevacizumab fue significativamente menor que la de ranibizumab y fue más elevada para la pauta discontinua que la continua. Más información del estudio en el anexo 2.

- El tercer EC⁵ de 18 meses de duración, se diseñó para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab y ranibizumab administrados las tres primeras dosis mensualmente y posteriormente a demanda (3+PRN), en cuanto a cambios en la agudeza visual y en el espesor de la fovea. Incluyó 104 pacientes mayores de 50 años con DMAE exudativa con todo tipo de lesiones, agudeza visual entre 35 y 70 letras del ETDRS y sin tratamiento previo. Este EC, con algunas deficiencias metodológicas, no encontró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en eficacia ni en seguridad.
- En la búsqueda se han localizado revisiones sistemáticas, metaanálisis, evaluaciones y guías de sociedades científicas. Incluso las más actualizadas⁶⁻⁸ incluyen los resultados del CATT a 1 año, pero no incluyen los datos del EC a 2 años ni los resultados del EC IVAN ya que éstos han sido publicado recientemente.

Seguridad

La utilización de fármacos anti-VEGF se ha relacionado con un incremento del riesgo de aparición de efectos adversos oculares y sistémicos.

- **Oculares:** La inyección intravítrea de ranibizumab y bevacizumab se ha asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica. En el EC CATT la incidencia de efectos adversos oculares graves con bevacizumab y ranibizumab fue baja^{3,9}. La endoftalmitis fue la reacción adversa más frecuente, con una incidencia superior en el grupo tratado con bevacizumab (0,7% vs 1,2%); la mayor parte de los casos ocurrieron en los pacientes tratados mensualmente. Es posible que las diferencias en cuanto efectos adversos entre ambos medicamentos encontrados en el CATT sean debidos a los procedimientos de preparación de la jeringas de bevacizumab⁹.

En agosto de 2011, la FDA emitió una alerta¹⁰ sobre el riesgo de infección asociado al reenvasado en inyecciones intravítreas de bevacizumab, en la que recuerda que el reenvasado de medicamentos estériles sin técnica aséptica adecuada puede comprometer la esterilidad del producto.

- **Sistémicos:** Uno de los aspectos más importantes relativos a la seguridad de los fármacos anti-VEGF son los *efectos adversos sistémicos*. Ambos fármacos, bevacizumab y

ranibizumab, una vez administrados en el vítreo se absorben y pasan a circulación sistémica. La inhibición del VEGF plasmático puede dar lugar, en teoría, a un incremento de eventos tromboembólicos arteriales en una población que ya de por sí puede tener un riesgo cardiovascular elevado. Un primer análisis agrupado¹¹ de los resultados de 3 EC de ranibizumab frente a placebo en pacientes con DMAE publicado en forma de carta al editor, mostró un posible incremento del riesgo de ictus en los pacientes tratado con ranibizumab (RR 3.24% IC95% 0.96-10.95 $p=0.045$), pero no del riesgo de infartos de miocardio. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en una reciente revisión sistemática con metaanálisis¹² cuyo objetivo es determinar el riesgo de eventos trombóticos asociados a la utilización de fármacos anti-VEGF. Tras una búsqueda sistemática incluyen un total de 13 EC (4.942 pacientes) que comparan un fármaco anti-VEGF frente a un control (activo o placebo) y no encuentran que el tratamiento con estos fármacos incrementa el riesgo de ictus (OR: 0.96; IC95%: 0.55-1.68), de infarto de miocardio (OR: 0.69; IC95%: 0.40-1.21) o mortalidad vascular (OR: 0.68; IC95%: 0.37-1.27). Tampoco se ha encontrado asociación entre la utilización de estos fármacos y el incremento de evento cardiovasculares en recientes estudios observacionales¹³ de gran tamaño que incluyen población menos seleccionada que la que se incluye en los ensayos clínicos.

Se ha apuntado que las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas entre ranibizumab y bevacizumab podrían dar

lugar a que hubiera un mayor riesgo de eventos aterotrombóticos en los pacientes tratados con bevacizumab. Los EC que los comparan directamente no han encontrado diferencias en cuanto a la incidencia de infarto de miocardio o ictus, pero éstos estudios no tienen poder suficiente para identificar diferencias ya que la incidencia de estos eventos es muy baja. Los datos procedentes de estudios observacionales son contradictorios. Por un lado, se han publicado estudios que no muestran diferencias en cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares^{14,15}. Por otro, se ha realizado un análisis de la base de datos de Medicare¹⁶, publicado en forma de resumen, en el que encuentran un mayor riesgo de ictus hemorrágico con bevacizumab, aunque los autores intentaron ajustar los datos teniendo en cuenta factores ajenos al tratamiento que pudieran afectar a la aparición de eventos les faltó información para poder controlar el efecto de algunos factores de confusión importantes.

En el ensayo CATT se observó que la tasa de hospitalización por eventos como infecciones (neumonía, ITUs) o trastornos gastrointestinales (hemorragia, náusea, vómito), fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado con bevacizumab. Sin embargo, no se ha encontrado plausibilidad biológica y muchos de ellos no se asociaron a la utilización del fármaco en EC realizados en pacientes con cáncer, por lo que es necesario un análisis pormenorizado de estos eventos. Por el contrario, en el EC IVAN no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos graves.

| Ensayo | Ranibizumab | Bevacizumab | Ranibizumab | Bevacizumab |
|-------------------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
| | CATT (2 años) | | IVAN (1 año) | |
| Eventos sistémicos | | | | |
| Muerte | 5,3% | 6,1% | 1,9% | 1,7% |
| Eventos aterotrombóticos arteriales | 4,7% | 5,0% | 1,9% | 0,3% |
| Ictus no mortal | 1,3% | 1,4% | 1% | 0% |
| IM no mortal | 1,5% | 1,2% | 0,6% | 0,3% |
| Mortalidad vascular | 2% | 2,4% | 0,3% | 0% |
| Eventos aterotrombóticos venosos | 0,5% | 1,7% | 0% | 0,7% |
| ≥ 1 efecto adverso grave | 31,7% | 39,9% | 9,6% | 12,5% |
| Efectos adversos oculares | | | | |
| Endoftalmitis | 0,7% | 1,2% | | |

Posicionamiento de sociedades y organismos científicos

Como resultado de la publicación del CATT diferentes sociedades profesionales y organismos científicos (American Academy of Ophthalmology, el Royal Collage of Ophthalmologist) han concluido acerca de que ambos tratamientos son igualmente eficaces con un perfil de seguridad similar.

ANÁLISIS ECONÓMICO

Para realizar el análisis económico se han asumido los siguientes supuestos:

- Coste/administración: se ha tenido en cuenta los precios oficiales de los medicamentos a los que se aplican los descuentos oficiales según la fórmula: $PVL - 7,5\% RD 8/2010 + 4\% IVA$.
- N° de administraciones: datos obtenidos del estudio CATT en el primer y segundo año.
- N° de pacientes: pacientes distintos a junio 2012 (datos propios).

| Nº pacientes distintos | | 5.021 | | |
|-------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------|------------------------|
| Un año de tratamiento | | | | |
| Pauta | Coste/administración | Nº administraciones (1 año) | Coste/tratamiento | Impacto presupuestario |
| Bevacizumab mensual | 8,21 € | 11,9 | 97,70 € | 490.546,68 € |
| Bevacizumab a demanda | 8,21 € | 7,7 | 63,22 € | 317.412,56 € |
| Ranibizumab mensual | 818,86 € | 11,7 | 9.580,66 € | 48.104.503,90 € |
| Ranibizumab a demanda | 818,86 € | 6,9 | 5.650,13 € | 28.369.322,81 € |
| Dos años de tratamiento | | | | |
| Pauta | Coste/administración | Nº administraciones (2 años) | Coste/tratamiento | Impacto presupuestario |
| Bevacizumab mensual | 8,21 € | 23,4 | 192,11 € | 964.604,39 € |
| Bevacizumab a demanda | 8,21 € | 14,1 | 115,76 € | 581.235,98 € |
| Ranibizumab mensual | 818,86 € | 22,4 | 18.342,46 € | 92.097.511,74 € |
| Ranibizumab a demanda | 818,86 € | 16,6 | 13.593,08 € | 68.250.834,60 € |

CRITERIOS DE UTILIZACIÓN

Los resultados actualmente disponibles de los EC que comparan directamente la eficacia y seguridad de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la DMAE exudativa muestran que ambos fármacos tienen un efecto similar sobre la agudeza visual. El perfil de seguridad de ambos medicamentos es parecido, no obstante, aunque la incidencia es baja, el bevacizumab podría presentar un mayor riesgo de endoftalmítis que ranibizumab, posiblemente debido al procedimiento de preparación de la jeringas. En cuanto a los efectos adversos sistémicos graves, aunque los últimos datos apuntan a que los fármacos anti-VEGF no incrementan el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos arteriales, es un riesgo potencial que no puede ser excluido de forma concluyente. Por otro lado, no se han encontrado diferencias en los pacientes tratados con ranibizumab o bevacizumab en la incidencia de infarto de miocardio, ictus o mortalidad vascular.

Una de los temas que todavía está pendiente de dilucidar es cuál es la pauta de tratamiento más adecuada.

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.

1. Objetivo del tratamiento con fármacos anti-VEGF

En el momento actual no hay fármacos que curen la enfermedad por lo que el objetivo de tratamiento es:

- Mantener o mejorar la agudeza visual.
- Disminuir el riesgo de pérdida severa de agudeza visual.
- Inactivación de la membrana neovascular coroidea.

2. Criterios de inicio para el tratamiento con fármacos anti-VEGF

- Pacientes mayores de 50 años con DMAE exudativa en cualquiera de sus formas clínicas (predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta) que no estén en fase cicatricial o disciforme de la enfermedad.
- Con membrana neovascular coroidea subfoveal, yuxtafoveal o en haz papilo-macular con signos de actividad como son la presencia de sangre sub o intraretiniana, presencia de líquido intra o subretiniano en tomografía de coherencia óptica (OCT) o fuga en el estudio angiográfico con fluoresceína y confirmada con disminución de la agudeza visual mediante escala ETDRS o equivalente Snelle y/o metamorfopsias.

Valorar individualmente el balance beneficio/riesgo del tratamiento con fármacos anti-VEGF:

- Hemorragias subretinianas subfoveales extensas > de 2 diámetro papilar.
- Coexistencia de otras patologías oculares causantes de déficit visual severo: Glaucoma terminal, retinopatía diabética, trombosis de vena retiniana, atrofia óptica...
- Pacientes con antecedentes de ictus.
- Pacientes con coagulopatías.

NO iniciar el tratamiento en pacientes:

- Con procesos oftalmológicos inflamatorios activos o procesos infecciosos agudos.
- Embarazadas.

3. Selección del medicamento y pauta de tratamiento

- Se iniciará el tratamiento con el fármaco más eficiente.
- La pauta de seguimiento (mensual, a demanda o personalizada) se individualizará en función de las características del paciente.

- En pautas a demanda se utilizarán los siguientes criterios de reactivación de la membrana neovascular:
 - Disminución de agudeza visual medido como pérdida de 5 letras ETDRS asociado a fluido en la mácula detectado por OCT.
 - Incremento del grosor central retiniano de al menos 100 micras por OCT respecto a OCT previa.
 - Aparición de nueva neovascularización coroidea.
 - Aparición de hemorragia macular.
 - Persistencia de fluido detectado por OCT al menos un mes después de la inyección anterior.

4. Criterios de mantenimiento de tratamiento con fármacos anti-VEGF

- Evaluar la respuesta al tratamiento tras la pauta inicial de carga y mantener el tratamiento en pacientes respondedores.
- En pacientes que no respondan a la pauta inicial de carga se podría considerar, de forma individualizada, cambiar de principio activo o combinar el fármaco con otros tratamientos, aunque no hay evidencia consolidada acerca de la eficacia de estas opciones. En caso de no obtener respuesta con el cambio de tratamiento retirar el tratamiento con fármacos anti-VEGF.
- En pacientes con respuesta parcial valorar de forma individualizada mantener el tratamiento.
- Criterios de respuesta al tratamiento:
 - Mejora o mantenimiento de la agudeza visual.
 - Reducción del líquido intra / subretiniano.
 - Desaparición de los signos de actividad: exudación , hemorragia

5. Criterios retirada del tratamiento con fármacos anti-VEGF

- Pacientes con pérdida de respuesta tardía tras tratamientos sucesivos.
- Casos resistentes al tratamiento en los que también falla la terapia combinada.
- Rotura de epitelio pigmentario extenso que no se asocia a líquido subretiniano
- Importante componente fibrótico/atrófico central que impide mejorar AV a pesar de la respuesta inicial.
- Efectos adversos sistémicos y oculares graves.
- Rechazo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. TA155 Macular degeneration (age-related) - ranibizumab and pegaptanib: guidance [Internet]. [cited 2012 Oct 3]; Available from: <http://publications.nice.org.uk/ranibizumab-and-pegaptanib-for-the-treatment-of-age-related-macular-degeneration-ta155>
2. Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–1908.
3. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–1398.
4. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399–1411.
5. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(3):191–196.
6. Arias L; Armada F; Boixadera A; García A; Gómez-Ulla F; Monés J; Piñeiro A; Suárez M. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa y atrófica. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2012 Jan;
7. Servicio de Salud Castilla La Mancha. Utilización de fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular por vía intravítrea. Informe técnico.
8. 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 Jul;27(7):1465–1475.
9. Schmucker C, Ehken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. *PLoS One [Internet]*. 2012 Aug 3 [cited 2012 Sep 28];7(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411814/>
10. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections [Internet]. [cited 2012 Oct 3]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm270296.htm>
11. Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, Yamaguchi T. Cerebrovascular accidents in ranibizumab. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):362.
12. Cheng J-W, Cheng S-W, Lu G-C, Wei R-L. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy on the Risk of Arterial Thromboembolic Events: A Meta-Analysis. *PLoS One [Internet]*. 2012 Jul 19 [cited 2012 Oct 1];7(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400599/>
13. Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, Paterson JM, Whitehead M, Bell CM. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ*. 2012 Jul 4;345(jul04 1):e4203–e4203.
14. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010 Oct;128(10):1273–1279.
15. Van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JSAG. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011 Sep;31(8):1449–1469.
16. Gower EW; Cassard S, Chu L, Varma R, Klein. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration (abstract 6644) [Internet]. Florida: 2011 [cited 2012 Oct 2]. Available from: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=3a667d20-f42d-421e-a859-e1b680de80ed&cKey=4e534aee-b678-4b9d-91dc-20a9d6ae0c56&mKey=6F224A2D-AF6A-4533-8BBB-6A8D7B26EDB3>

Anexo 1: EC CATT resultados a 1 y 2 años

- **Nº de pacientes:** 1208 pacientes.
- **Diseño:** Ensayo multicéntrico (44 centros), simple ciego, de no inferioridad (pero con la capacidad de demostrar superioridad si se encuentra no inferioridad) en el que los pacientes son aleatorizados mediante un método de permutación por bloques (seleccionado el tamaño del mismo al azar) y estratificados por centro clínico.
- **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes son aleatorizados en 4 grupos:
 - Ranibizumab 0.50 mg cada 28 días.
 - Bevacizumab 1.25 mg cada 28 días.
 - Ranibizumab 0.50 mg cuando hay signos de neovascularización activa.
 - Bevacizumab 1.25 mg cuando hay signos de neovascularización activa.

Durante el segundo año, los pacientes de los grupos de tratamiento a demanda son aleatorizados de nuevo a recibir el mismo fármaco a demanda o pautado.

Criterio para establecer la presencia de neovascularización coroidea activa se requería la presencia de difusión de líquido diagnosticada mediante AGF o de líquido en OCT.

- **Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 50 años, con un ojo con neovascularización coroidal activa debida a DMAE no previamente tratada y con agudeza visual entre 20/25 y 20/320 en un test electrónico de agudeza visual.
- **Pérdidas Primer año:** 23 pacientes de un centro de estudio fueron excluidos por serio incumplimiento del protocolo. Así, quedaron 1185 pacientes correspondientes a 43 centros. Segundo año:
- **Tipo de análisis:** Intención de tratar

| Resultados | | | | | |
|---|------------------|---|---|--|--|
| Variable evaluada en el estudio | Periodo análisis | Ranibizumab mensual | Bevacizumab mensual | Ranibizumaba demanda | Bevacizumab a demanda |
| Variable principal | | | | | |
| Cambio medio respecto al valor basal en la agudeza visual (nº letras ± DE) | 1er año | (N=284) 8,5±0,8 | (N=265) 8±1,0 | (N=285) 6,8±0,8 | (N=271) 5,9±1,0 |
| | 2º año | (N=134) 8,8±15,9 | (N=129) 7,8±15,5 | (N=264) 6,7±14,6 | (N=251) 5±17,6 |
| Variables secundarias de interés | | | | | |
| Proporción de pacientes .con cambio en la agudeza visual de 15 o más letras | 1er año | (N=284) 97 (34.2%) | (N=265) 83 (31.3%) | (N=285) 71 (24.9%) | (N=271) 76 (28%) |
| | 2º año | (N=134) 44 (32,8%) | (N=129) 41 (31,8%) | (N=264) 81 (30,7%) | (N=251) 71 (28,3%) |
| Proporción de pacientes .con cambio en la agudeza visual entre 4-15 letras | 1er año | (N=284) 171 (60.2%) | (N=265) 166 (62,6%) | (N=285) 201(70,5%) | (N=271) 172 (63,4%) |
| | 2º año | (N=134) 81 (60,4%) | (N=129) 78 (60,5%) | (N=264) 164 (62,1%) | (N=251) 151 (60,2%) |
| Número de inyecciones | 1er año | 11,7 | 11,9 | 6,9 | 7,7 |
| | 2º año | 22,4 | 23,4 | 12,6 | 14,1 |
| Disminución total del grosor de la fovea (cambio medio respecto al valor basal µm± DE). | 1er año | -196±176 | -164±181 | -168±186 | -152±178 |
| | 2º año | -190±172 | -180±196 | -166±190 | -153±189 |
| Disminución del grosor de la fovea + del fluido subfoveal (cambio medio respecto al valor basal ± DE en µm) | 1er año | -100±130 | -79±132 | -81±134 | -79±123 |
| | 2º año | -91±152 | -84±133 | -78±131 | -84±145 |
| Cambio en el tamaño de la lesión respecto al valor basal ± DE.(mm²) | 1er año | 0.0±2.1 | 0.1±1.9 | 0.2±2.5 | 0.5±2.6 |
| | 2º año | -0.4±6.8 | 1.6±5.9 | 1.9±6.5 | 3±7.0 |
| Ausencia de fluido (OCT) | 1er año | (N=284) 124 (43.7%) 167 (58.8%) | (N=265) 69 (26%) 153 (57.7%) | (N=285) 68 (23.9 %) 133 (46.7%) | (N=271) 52 (19.2 %) 111 (41%) |
| | 2º año | (N=134) 61 (45.5%) 102 (76.1%) | (N=129) 99 (30.2%) 97 (75.2%) | (N=264) 59 (22.3 %) 183 (69.3%) | (N=251) 35 (13.9 %) 161 (64.1%) |
| Atrofia geográfica, nº (%) | 2º año | (N=134) 90 (70,3%) 27 (21,1%) 6 (4,7%) | (N=129) 99 (80,5%) 17 (13,8%) 5 (4,1%) | (N=264) 205 (84%) 28 (11,5%) 9 (3,7%) | (N=251) 200 (85,8%) 20 (8,6%) 10 (4,3%) |

Tabla adaptada de la referencia 7

DE: desviación estándar

Los datos de los grupos en tratamiento con ranibizumab mensual y bevacizumab mensual del 2º año corresponden a la población de pacientes que continua con la misma pauta durante los dos años del estudio.

Anexo 2: EC IVAN resultados a 1 año

- **Nº de pacientes:** 601 pacientes.
- **Diseño:** Ensayo multicéntrico (23 centros), factorial, de no inferioridad, los pacientes e investigadores son ciegos para el fármaco administrado pero no para la pauta de administración, los pacientes son aleatorizados mediante un método de permutación por bloques y estratificados por centro clínico.
- **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes son aleatorizados en 2 grupos (bevacizumab y ranibizumab) y tras completar un tratamiento inicial de 3 inyecciones se aleatorizan a recibir el tratamiento de forma continua o discontinua:
 - Tratamiento continuo ranibizumab 0.50 mg cada 28 días durante 24 meses.
 - Tratamiento continuo bevacizumab 1.25 mg cada 28 días durante 24 meses.
 - Tratamiento discontinuo ranibizumab 0.50 mg cada mes durante 3 meses si hay signos de neovascularización activa.
 - Tratamiento discontinuo bevacizumab 1.25 mg cada mes durante 3 meses si hay signos de neovascularización activa.
- **Criterio para establecer la presencia de neovascularización coroidea activa** se requería la presencia líquido subretiniano. Incremento de líquido intraretiniano o presencia de sangre en la lesión en OCT.
- **Objetivo:** 1º comparar ranibizumab y bevacizumab, independientemente de la pauta y 2º comparar la pauta continua y la discontinua, independientemente del fármaco. Margen de no inferioridad: 3-4 letras
- **Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 50 años, con un ojo con neovascularización coroidea activa debida a DMAE no tratada previamente y agudeza visual corregida ≥ 25 letras en optotipos del ETDRS. El diagnóstico es confirmado por AGF. Se excluyen los pacientes sin neovascularización activa o con lesiones avanzadas.
- **Pérdidas Primer año:** 25 pacientes aleatorizados a ranibizumab y 20 a bevacizumab.
- **Tipo de análisis:** Intención de tratar.

| Resultados | | | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Variable evaluada en el estudio | Ranibizumab (N=287) | Bevacizumab (N=274) | Tto continuo (N=277) | Tto discontinuo (N=284) |
| Variable principal | | | | |
| Agudeza visual: nº letras \pm DE (dato basal) | 69 \pm 16 (61.8 \pm 15) | 66.1 \pm 17.4 (61.1 \pm 15.6) | 66.8 \pm 17.4 (60 \pm 15.5) | 67.6 \pm 16.7 (62.9 \pm 15) |
| Variables secundarias de interés | | | | |
| Número de inyecciones: mediana (rango intercuartílico) | 10 (6-12) | 11 (7-12) | 12 (11-12) | 7 (6-9) |
| Grosor total grosor de la fóvea, $\mu\text{m}\pm\text{DE}$ (dato basal) | 322 \pm 139 (468 \pm 187) | 325 \pm 134 (465 \pm 184) | 311 \pm 126 (474 \pm 188) | 335 \pm 145 (459 \pm 182) |
| Grosor de la retina + del fluido subfoveal $\mu\text{m}\pm\text{DE}$ (dato basal) | 172 \pm 78 (271 \pm 129) | 180 \pm 92 (264 \pm 131) | 173 \pm 82 (263 \pm 127) | 178 \pm 88 (272 \pm 134) |
| Ausencia de fluido en OCT (% pacientes) | 41% | 34% | 44% | 31% |
| Calidad de vida: EQ-5D, mediana (rango intercuartílico) | 0.85 (0.73-1) | 0.85 (0.73-1) | 0.85 (0.73-1) | 0.85 (0.73-1) |
| Concentración plasmática pg/m, mediana (rango intercuartílico) | 151 (100-277) | 83 (59,5- 157) | 114 (71-196) | 131 (76,9-263) |



Este documento se citará como:

Criterios de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Octubre 2012. 14 p. (Criterios; no. 4). Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FPPage%2FPPage_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024

Edita: Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

ISSN: 2174-405X

Disponible en:

<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FPPage%2FPPage_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024

Declaración conflicto de intereses:

Se ha solicitado a los autores y revisores del documento que realicen la declaración de conflicto de intereses aprobada por el Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid.