



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Bevacizumab
Indicación específica:	Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE)
Institución que lo solicita:	EsSALUD
Número de casos anuales:	500 casos

II. Datos de los medicamentos

Denominación Común Internacional:	Bevacizumab
Formulación propuesta para inclusión	Bevacizumab
Verificación de Registro Sanitario¹:	Sin Registro Sanitario para uso oftálmico
Alternativas en el PNUME²:	

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es una enfermedad ocular degenerativa que engloba todos aquellos cambios en la zona central de la retina (mácula) sin causa aparente que pueden ocasionar la pérdida de visión irreversible. En los países desarrollados la DMRE es la principal causa de ceguera en personas mayores de 50 años. La enfermedad consiste en la aparición de acúmulos de material lipídico, denominados drusas, en el epitelio pigmentario de la retina y en la membrana de Brunch que afectan a la visión central pero no a la periférica. Existen dos formas principales de la enfermedad, la denominada variante seca y la variante húmeda o exudativa; ésta última es la más grave y se caracteriza por una neovascularización (angiogénesis) coroidea que a menudo produce exudación y hemorragias.³

La angiogénesis se define como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir del sistema vascular ya existente. Es un proceso coordinado que tiene lugar durante el desarrollo del sistema vascular de la retina, durante los procesos de cicatrización de heridas oculares y también ocurren determinadas condiciones patológicas. Durante este proceso existen complejas interacciones entre células vasculares y no vasculares a través de factores de crecimiento angiogénico y de inhibidores de los mismos.⁴

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.

² Resolución Ministerial N°599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso setiembre 2014.

³ Martínez Férrez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

⁴ Martínez Férrez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA



IV. Tratamiento

Los tratamientos para la neovascularización coroidea de la DMRE disponibles hasta hace poco tiempo fueron la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica con Verteporfina (PDT). La aparición de estudios que pusieron de manifiesto la importancia del factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) en la neovascularización coroidea y en la permeabilidad vascular abrió una nueva vía de tratamiento. Se desarrollaron moléculas que tuvieran capacidad de unión a este VEGF-A y que inhibieran su actuación con el fin de evitar la angiogénesis. Actualmente, el tratamiento con inhibidores del VEGF-A se ha ido adoptando como terapia estándar de la DMRE exudativa. El VEGF-A presenta diferentes isoformas generadas por procesos alternativos de maduración del ARNm que lo codifica. El primer inhibidor VEGF-A utilizado y aprobado por la FDA y la EMEA, para su uso en el tratamiento de la DMAE exudativa, fue el Pegaptanib de sodio. Este fármaco anti-VEGF es un inhibidor específico de la isoforma de 165 aminoácidos del VEGF-A (VEGF-A165). Posteriormente, se han desarrollado otros fármacos inhibidores como el Ranibizumab y el Bevacizumab que tienen capacidad de unión a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular A⁵.

Descripción de la Tecnología a Evaluar

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, aprobado por la FDA en el 2004⁶ para el tratamiento del cáncer colorectal, también está indicado como terapia sistémica en el tratamiento de tumores sólidos de mama y pulmón. Está preparado para su administración intravenosa.⁷

En el 2005 emergieron los primeros trabajos sobre el uso fuera de indicación para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad (DMRE). El uso de Bevacizumab por vía intraocular se estudió inicialmente por Rosenfeld et al.⁸, quienes compararon los resultados de la infusión intravenosa de Bevacizumab al de Ranibizumab intravítrea en pacientes con DMRE, encontrando resultados similares.⁹

Bevacizumab no cuenta con indicación formal en DMAE, ni por parte de la EMA ni por parte de FDA. Sin embargo, la utilización fuera de indicación está muy extendida.¹⁰

De acuerdo a su mecanismo de acción, bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) inhibiendo la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor o, en nuestro caso, frenando la neovascularización retiniana y la progresión de la enfermedad. La posología es de 1.25mg (0.05mL) de forma mensual o cuando existen signos activos de neovascularización.¹¹

⁵ Martínez Férez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

⁶ Food and Drug Administration FDA. AVASTIN® (Bevacizumab) [en línea]. [Fecha de consulta: agosto del 2014]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf

⁷ Martínez Férez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

⁸ 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 Jun

⁹ Van der Reis MI et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 31:1449-1469, 2011.

¹⁰ Galván M, Santos B y Bautista J. Bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad (Indicación fuera de ficha técnica). Informe Técnico. Grupo GENESIS de la SEFH. Agosto 2012

¹¹ Galván M, Santos B y Bautista J. Bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad (Indicación fuera de ficha técnica). Informe Técnico. Grupo GENESIS de la SEFH. Agosto 2012



Según la OMS las dosis para la inyección intravítrea podrían ser preparados en la sala de tratamiento inmediatamente antes de su utilización, utilizando una técnica aséptica pero esta opción puede presentar un mayor riesgo de contaminación cruzada, para tal caso el número de dosis por vial extraídos, podría reducirse a un mínimo de uno, reduciendo el riesgo de contaminación cruzada, pero también eliminaría algunos de los beneficios de costo presentados por el uso de bevacizumab. La preparación de las dosis de inyección intravítrea de bevacizumab deben ser preparados asépticamente en el servicio de farmacia, el almacenamiento de las jeringas con el preparado es para un máximo de 14 días en un refrigerador. Cada vial contiene 100mg de bevacizumab, suficiente para 80 dosis sin embargo, sería difícil extraer esta cantidad exacta. Un método es llenar jeringas entre 2.0 y 2.5mg de bevacizumab (0.08 a 0.10mL) que resulta en un máximo de 50 dosis por vial de bevacizumab.¹²

La farmacocinética del Bevacizumab tras la administración intravítrea es muy escasa. Al ser una molécula 3 veces más grande que el ranibizumab, cabe esperar que permanecerá en el ojo durante más tiempo y reducirá la frecuencia de administración. De hecho, en una reciente publicación resulta una media de duración del efecto de 101.8 días para el Bevacizumab y de 74.0 días para el Ranibizumab. A su vez, aunque parece lógico pensar que pasará en menor medida al torrente circulatorio, traduciéndose así en una menor toxicidad sistémica, los datos de seguridad disponibles en los ensayos clínicos muestran una incidencia similar.¹³

Recomendaciones en Guías de Práctica Clínicas

The Royal College of Ophthalmologists¹⁴, en su Guía "*Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management*" establece que Ranibizumab y aflibercept se pueden utilizar para tratar todas las NVC subfoveal. NICE actualmente recomienda el tratamiento con ranibizumab y aflibercept pero no pegaptanib. Bevacizumab tiene una eficacia funcional similar como ranibizumab pero no tiene licencia para su uso intraocular, y su estado "off-label" en este contexto debe indicarse claramente antes de su uso a los pacientes.

The American Academy of Ophthalmology en su Guía "*Age-related Macular Degeneration*"¹⁵ sobre el tratamiento señala que la terapia con inyección intravítrea usando un agente inhibidor del factor de crecimiento endotelial (VEGF) como aflibercept, bevacizumab y ranibizumab es la vía más efectiva para manejar la degeneración macular neovascular relacionada a la edad y representa la primera línea de tratamiento. Esta terapia generalmente es bien tolerada y raramente asociada con eventos adversos serios como endoftalmitis infecciosa o desprendimiento de la retina. Síntomas sugestivos de endoftalmitis post-inyección o desprendimiento de la retina requiere pronta evaluación.

¹² World Health Organization(WHO). Section 21 Ophthalmological Preparations. Bevacizumab – Addition. Application submitted by International Council of Ophthalmology.

¹³ Galván M, Santos B y Bautista J. Bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad (Indicación fuera de ficha técnica). Informe Técnico. Grupo GENESIS de la SEFH. Agosto 2012

¹⁴ The Royal College of Ophthalmologists. Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. September 2013

¹⁵ American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014.



Recomendaciones en sumarios

En la base de datos de Best Practice¹⁶ se establece las siguientes recomendaciones:

advanced-stage exudative (wet) (AREDS 4)		
<ul style="list-style-type: none"> • extrafoveal or juxtafoveal choroidal neovascularisation (CNV) 	1st	> intravitreal injection with vascular endothelial growth factor inhibitors
	plus	> risk factor modification
	plus	> specialist referral
	adjunct	> antioxidant supplementation
	1st	> thermal laser photocoagulation
	plus	> risk factor modification
	plus	> specialist referral
	adjunct	> antioxidant supplementation
	1st	> photodynamic therapy using verteporfin
	plus	> risk factor modification
<ul style="list-style-type: none"> • subfoveal choroidal neovascularisation (CNV) 	plus	> specialist referral
	adjunct	> antioxidant supplementation
	1st	> intravitreal injection with vascular endothelial growth factor inhibitors
	plus	> risk factor modification
	plus	> specialist referral
	adjunct	> antioxidant supplementation
	adjunct	> antioxidant supplementation

¹⁶ BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/>



<p>Inyección intravítrea con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> El grupo de estudio de enfermedades de los ojos clasifica en la categoría 4 a la enfermedad macular relacionada a la edad, exudativa (húmeda) con neovascularidad coroidal (CNV), signos incluyendo hemorragia subretiniana, desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina o retinianas, exudados lipídicos, o cicatriz fibrovascular. La inyección intravítrea con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) representa la base del tratamiento de la CNV. El ranibizumab [Evidencia B] y aflibercept están aprobados para esta condición. Bevacizumab no está aprobado, pero los últimos estudios cabeza a cabeza indican que su eficacia es similar a la de ranibizumab. Bevacizumab que ha sido reenvasado para la inyección intravítrea con técnica aséptica insuficiente se ha asociado con endoftalmitis. Otro inhibidor VEGF, pegaptanib, es menos eficaz que estos medicamentos y el uso en gran parte ha sido descontinuado. El tratamiento se da tan pronto como sea posible después de la identificación de la actividad de la CNV, para evitar daños en la retina irreversible. El tratamiento típicamente implica una serie de inyecciones, dependiendo de la respuesta del paciente. Se utilizan diversos regímenes. Está surgiendo evidencia de que las inyecciones regulares continuas pueden ser la mejor manera para alcanzar y mantener la mejor visión durante un período prolongado de tiempo. La respuesta al tratamiento se supervisa muy de cerca con la tomografía de coherencia óptica. La angiografía con fluoresceína se toma típicamente en la línea base y de forma intermitente a partir de entonces, dependiendo de la respuesta del paciente. El tratamiento mediante inyección intravítrea se asocia con un pequeño riesgo de endoftalmitis o desprendimiento de retina. Los pacientes son conscientes de los signos indicativos de endoftalmitis (dolor, disminución de la visión, sensibilidad a la luz, y el aumento de enrojecimiento) y desprendimiento de retina (luces parpadeantes, nuevos flotadores y campo visual parcialmente oscurecido). 	<p>Primary options</p> <p>ranibizumab: 0.5 mg intravitreally once monthly, or when required with or without 'treat and extend' regimen Más</p> <p>OR</p> <p>bevacizumab: 1.25 mg intravitreally once monthly, or when required with or without 'treat and extend' regimen Más</p> <p>OR</p> <p>aflibercept: 2 mg intravitreally once monthly for 3 months, followed by 2 mg every 2 months</p>
---	--

De acuerdo a la Organización Mundial de la salud (OMS), el comité de expertos de la OMS^{17,18} en patrones biológicos, decidió añadir bevacizumab a la Lista Complementaria de la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad. El comité observó que las evidencias que avalan la eficacia de bevacizumab en el tratamiento de esta enfermedad proceden de dos ensayos de gran envergadura financiados con fondos públicos de EE.UU. y Reino Unido^{19,20}. Así mismo, indicaron las precauciones necesarias para el uso intravítreo de bevacizumab en condiciones seguras.²¹

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Salomon and et al,²² realizaron una revisión sistemática con dos objetivos: uno de ellos evaluar los efectos oculares, sistémicos, y la calidad de vida asociada con los agentes anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, y bevacizumab), inyectados por vía intravítrea para el tratamiento de DMAE neovascular en comparación con ningún tratamiento anti-VEGF; y el

¹⁷ World Health Organization (WHO). Expert Review N°3. 19th Expert Committee on The Selection and Use of Essential Medicines April 8-12 2013. Expert Committee on application for nAMD (neovascular Age-related macular Degeneration).

¹⁸ World Health Organization (WHO). Section 21 Ophthalmological Preparations. Bevacizumab – Addition. Application submitted by International Council of Ophthalmology.

¹⁹ The CATT Research Group Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2011.

²⁰ The IVAN Study Investigators Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology 2012

²¹ World Health Organization (WHO). Section 21 Ophthalmological Preparations. Bevacizumab – Addition. Application submitted by International Council of Ophthalmology.

²² 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. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub3.



segundo objetivo fue evaluar los efectos relativos de un agente anti-VEGF en comparación con otro cuando se administra en dosificaciones y regímenes comparables. Para esta revisión se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (que contiene el registro de los ensayos del Grupo Cochrane Ojos y Visión), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE en proceso y otras citas no indexadas, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLD MEDLINE (enero 1946 to Marzo del 2014), EMBASE (enero de 1980 a Marzo del 2014), la base de datos de literatura de ciencias de la salud latinoamericana and Caribeña (LILACS) de enero 1982 a marzo del 2014), of Controlled Trials the meta Register (mRCT) (www.controlledtrials.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) y the World Health Organization (OMS) International Clinical Trials Registry Plataforma (ICTRP) (www.who.int/ictrp/search/en). No se usaron restricciones de fecha o de idioma en las búsquedas electrónicas de los estudios. Las últimas búsquedas en las bases de datos electrónicas se realizaron el 27 de marzo de 2014. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaron pegaptanib, ranibizumab o bevacizumab frente a otro tratamiento de control (por ejemplo, el tratamiento simulado o la terapia fotodinámica). Todos los ensayos siguieron a los participantes durante al menos un año. Los principales resultados fueron los siguientes:

- Se incluyeron 12 ECA con un total de 5496 participantes con DMAE neovascular (el número de participantes por ensayo varió de 28-1208). Un ensayo comparó pegaptanib, tres ensayos compararon ranibizumab, dos ensayos compararon bevacizumab frente a los controles y seis ensayos compararon bevacizumab con ranibizumab. Cuatro ensayos se realizaron por las empresas farmacéuticas; ninguno de los ocho estudios que evaluaron bevacizumab fue financiado por las compañías farmacéuticas. Los ensayos se realizaron en varios centros en los cinco continentes (Norte y América del Sur, Europa, Asia y Australia). La calidad general de los estudios fue muy bueno, en la mayoría con un bajo riesgo de sesgo general.
- En comparación con los tratamientos de control, los participantes que recibieron cualquiera de los tres agentes anti-VEGF tenían más probabilidades de haber ganado 15 o más letras de agudeza visual, perdido menos de 15 letras de agudeza visual, y presentaba visión de 20/200 o mejor después de un año de seguimiento.
- Los resultados de la agudeza visual después de bevacizumab y ranibizumab fueron similares cuando los mismos regímenes se compararon en los mismos ECA, a pesar del costo sustancialmente menor de bevacizumab en comparación con ranibizumab.
- Ningún ensayo comparó directamente pegaptanib con otros agentes anti-VEGF; sin embargo, cuando se comparó con los controles, ranibizumab o bevacizumab produjeron mejoras mayores en la agudeza visual que los resultados obtenidos con pegaptanib.
- Los participantes tratados con anti-VEGF mostraron mejoras en los resultados morfológicos (por ejemplo, medida de la neovascularización coroidal o el espesor central de la retina) en comparación con los participantes no tratados con agentes anti-VEGF. Se observó menor reducción en el espesor central de la retina entre los participantes tratados con bevacizumab que entre los participantes tratados con ranibizumab después de un año (diferencia de medias (DM) -13,97 m; intervalo de confianza (IC) 95% -26,52 a -1,41); Sin embargo, esta diferencia está dentro del rango de error de medición y no debe ser interpretado como clínicamente significativa.
- La inflamación ocular y aumento de la presión intraocular después de la inyección intravítrea fueron los acontecimientos adversos oculares graves más frecuentes. Se reportó endoftalmitis en menos del 1% de los participantes tratados anti-VEGF; ningún caso fue reportado en el grupo control. La ocurrencia de eventos adversos sistémicos graves fueron comparables entre los grupos tratados con anti-VEGF y los grupos control; Sin embargo, el número de eventos y participantes del ensayo pueden haber sido insuficientes para detectar una diferencia significativa entre los grupos. Los datos para la función visual, calidad de vida, y los resultados económicos fueron escasamente medidos y reportados.

A continuación se muestran los estudios comparativos entre bevacizumab y ranibizumab incluidos en la revisión sistemática:



Bevacizumab compared with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration						
Participant or population: people with neovascular age-related macular degeneration						
Settings: clinical centers						
Intervention: intravitreal injections of bevacizumab						
Comparison: intravitreal injections of ranibizumab						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ranibizumab	Bevacizumab				
Gain of 15 letters or more visual acuity at one year	257 per 1000	231 per 1000 (188 to 285)	RR 0.90 (0.73 to 1.11)	2446 (6)	⊕⊕⊕⊕ high	
Loss of fewer than 15 letters visual acuity at one year	942 per 1000	942 per 1000 (923 to 960)	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	2446 (6)	⊕⊕⊕⊕ high	
Mean change in visual acuity at one year (number of letters)	The mean change across ranibizumab groups ranged from gains of 3 to 8 letters	The mean change in visual acuity in the bevacizumab groups was on average 0.51 fewer letters gained (95% CI 1.64 fewer letters to 0.62 more letters)	MD -0.51 (-1.64 to 0.62)	2446 (6)	⊕⊕⊕⊕ high	
Reduction in central retinal thickness at one year	The mean reduction in central retinal thickness across ranibizumab groups ranged from 30 to 182 μm	The mean reduction in central retinal thickness in the bevacizumab groups was on average 13.97 μm less (95% CI 26.52 less to 1.41 less)	MD -13.97 (-26.52 to -1.41)	1995 (4)	⊕⊕⊕⊕ high	Two additional trials reported no difference between groups for this outcome; however, these data were not reported in
						formats that could be included in meta-analysis
No problems in quality of life domains at one year	Range of 691 per 1000 to 861 per 1000 across five quality of life domains	Range of 608 per 1000 to 828 per 1000 across five quality of life domains	Range of RRs 0.96 (0.90 to 1.04) to 1.02 (0.89 to 1.17)	548 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Quality of life domains included: mobility, self care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression
Serious systemic adverse events at one year ²	139 per 1000 with at least one serious systemic adverse event	177 per 1000 (148 to 212)	RR 1.27 (1.06 to 1.52)	2597 (4)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Serious ocular adverse events at one year	<5 per 1000	<5 per 1000	Range of RRs 0.51 (0.05 to 5.62) to 7.05 (0.36 to 136.28)	Range 1670 to 2280 (2 to 3)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Studies reported different ocular adverse events

*The basis for the assumed risk is estimated by the proportion with the event in the ranibizumab group. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; MD: mean difference

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group grades of evidence:

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

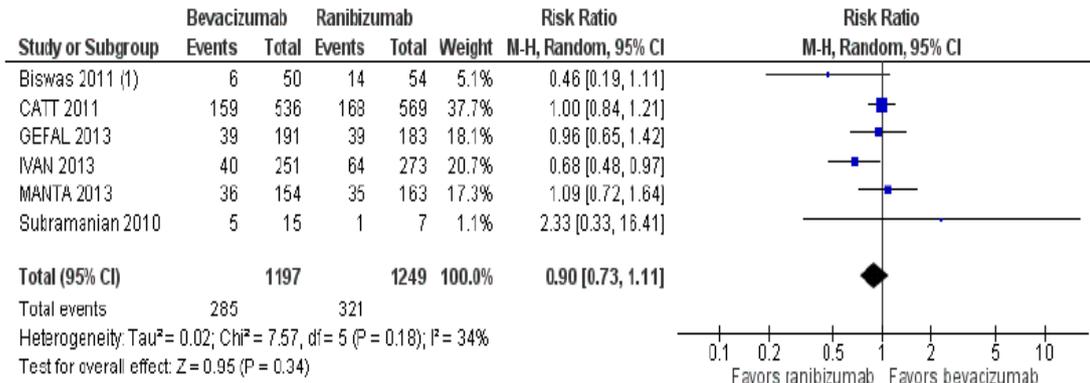
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Quality of life and adverse event outcomes downgraded to moderate quality as not all eligible trials reported these outcomes and numbers of some adverse events were small (<1%)

² A new Cochrane review on systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab (Moja 2014) includes more up-to-date data for this finding, from trials listed as ongoing in this review. Please refer to Moja 2014 for the most up-to-date information on systemic safety for bevacizumab versus ranibizumab



Figure 6. Forest plot of comparison: 4 Bevacizumab versus ranibizumab, outcome: 4.1 Gain of 15 letters or more visual acuity at one year.



Footnotes

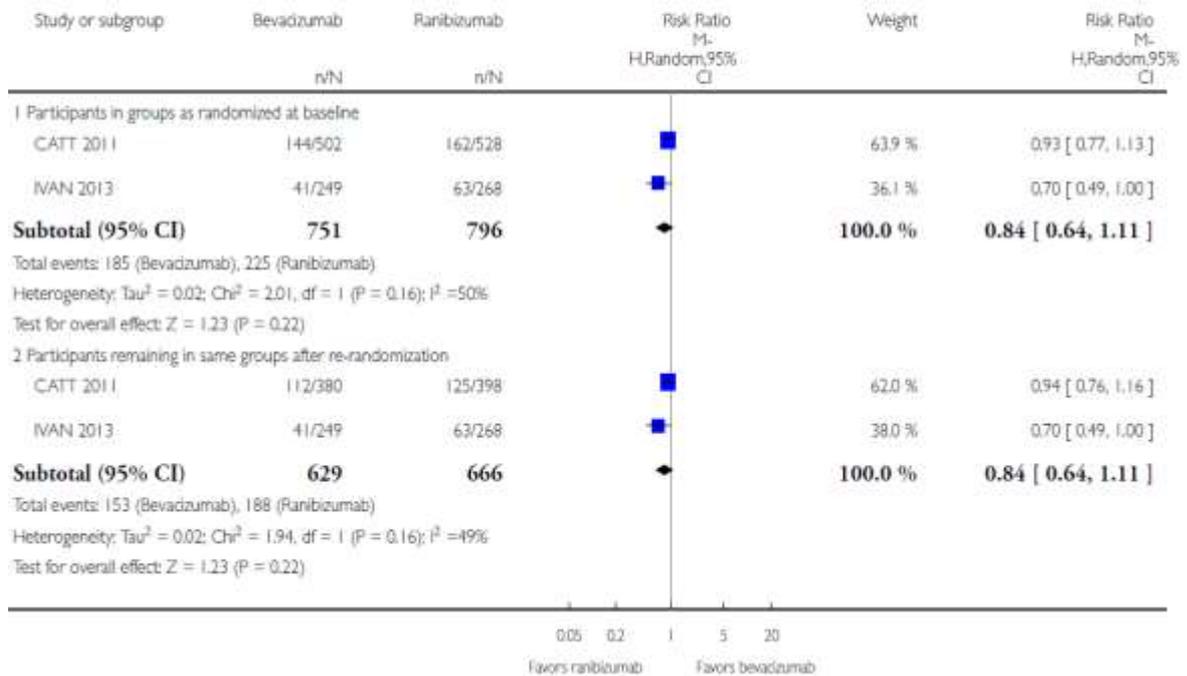
(1) follow-up was 18 months

Analysis 4.2. Comparison 4 Bevacizumab versus ranibizumab, Outcome 2 Gain of 15 letters or more visual acuity at two years.

Review: Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration

Comparison: 4 Bevacizumab versus ranibizumab

Outcome: 2 Gain of 15 letters or more visual acuity at two years



Los autores concluyeron que los resultados de esta revisión indican la eficacia de los agentes anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) en términos de mantenimiento de la agudeza visual; ranibizumab y bevacizumab también mostraron mejorar la agudeza visual. La información disponible sobre los efectos adversos de cada medicamento no sugieren una mayor incidencia de complicaciones potencialmente que amenazan la visión con inyección intravítrea en comparación con las intervenciones de control; Sin embargo, los tamaños de muestra de ensayos clínicos pueden no haber sido suficiente para detectar resultados de seguridad raras. Investigaciones que evalúen



regímenes de dosis variables con agentes anti-VEGF, los efectos del uso a largo plazo, las terapias de combinación (por ejemplo, tratamiento, anti-VEGF además de terapia fotodinámica), y otros métodos de administración de los medicamentos debe ser incorporada en futuras revisiones Cochrane.

Chakravarthy U and et al, IVAN study investigators,²³ realizaron la extensión a 2 años del estudio denominado “*Inhibición de VEGF en la neovascularización coroidea relacionada con la edad (IVAN)*” que fue diseñado para comparar Bevacizumab y Ranibizumab en diferentes regímenes de administración. Este estudio fue aleatorio multicéntrico, 2 x 2 factorial, de no inferioridad, que se incluyeron adultos de edades por lo menos de 50 años con degeneración macular neovascular relacionada con la edad activa y una agudeza visual a distancia mejor corregida (MAVC) de al menos 25 letras, no tratados previamente de 23 hospitales en el Reino Unido. Los participantes fueron asignados al azar (1: 1: 1: 1) para inyecciones intravítrea de ranibizumab (0.5 mg) o bevacizumab (1.25 mg) en administración continua (cada mes) o discontinuos (según sea necesario), con revisión mensual. Los participantes del estudio y los evaluadores clínicos fueron enmascarados a asignación de los medicamentos. La asignación al tratamiento continuo o discontinuo fue enmascarado hasta 3 meses, a la que fueron desenmascarados los investigadores puntuales y participantes. El resultado primario fue MAVC a los 2 años, con un límite de no inferioridad prespecificada del 3.5 letras. El resultado primario de seguridad fue evento arterial tromبótico o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. Los análisis fueron por intención de tratar modificado. En este ensayo 628 pacientes fueron asignados al azar, de los cuales 18 se retiraron; 610 recibieron fármacos del estudio (314 ranibizumab; 296 bevacizumab) y se incluyeron en los análisis. 525 participantes llegaron a la visita a los 2 años: 134 ranibizumab en régimen continuo, 137 ranibizumab en régimen discontinuo, 127 bevacizumab en régimen continuo, y 127 bevacizumab en régimen discontinuo. Los resultados fueron los siguientes:

- Para MAVC, bevacizumab no fue ni no-inferior ni inferior a ranibizumab (diferencia media - 1.37 letras; IC del 95%: -3.75-1.01; p = 0.26).
- El tratamiento discontinuo no fue ni no inferior ni inferior a un tratamiento continuo (-1.63 letras, -4.01- 0.75; p = 0.18).
- La frecuencia de eventos tromبóticos arteriales o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca no lo fue diferente entre los grupos de ranibizumab (20 [6%] de 314 participantes) y bevacizumab (12 [4%] de 296; odds ratio [OR] 1.69, 95 CI% 0.80-3.57; p = 0.16), o los que recibieron continua (12 [4%] de 308) y el tratamiento discontinuo (20 [7%] de 302; 0.56, 0.27- 1.19; p = 0.13).
- La mortalidad fue menor con el tratamiento continuo que con el discontinuo (OR 0.47, 95% IC 0.22-1.03; p = 0.05), pero no fueron diferentes en el grupo de medicamentos (0.96, 0.46-2.02; p = 0.91).

A continuación se muestran una Tabla con los resultados obtenidos:

²³ Usha Chakravarthy, Simon P Harding, Chris A Rogers, Susan M Downes, Andrew J Lotery and eta al., Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 1258–67



	Ranibizumab (n=271)	Bevacizumab (n=254)	Continuous regimen (n=261)	Discontinuous regimen (n=264)	Overall (n=525)
Best corrected distance visual acuity (letters)*	67.8 (17.0)	66.1 (18.4)	66.6 (17.9)	67.3 (17.5)	67.0 (17.7)
Number of treatments†	18 (11 to 23)	19 (12 to 23)	23 (21 to 24)	13 (8 to 17)	18 (12 to 23)
Near visual acuity (log[minimum angle of resolution])‡	0.55 (0.39)	0.61 (0.42)	0.58 (0.40)	0.58 (0.41)	0.58 (0.41)
Reading index (words read per min divided by print font size)§	50.90 (22.80 to 93.70)	52.50 (9.70 to 90.60)	46.30 (11.40 to 84.00)	55.35 (19.00 to 97.60)	52.00 (15.60 to 93.60)
Reading test not performed due to very poor vision¶	8/249 (3%)	2/235 (1%)	3/245 (1%)	7/239 (3%)	10/484 (2%)
Contrast sensitivity (letters)	28.08 (6.00)	28.30 (5.75)	28.65 (5.40)	27.72 (6.30)	28.19 (5.88)
Total lesion thickness at fovea (µm)**	322.4 (137.3)	331.0 (144.2)	314.7 (137.1)	338.5 (143.3)	326.6 (140.6)
Retinal thickness plus subretinal fluid at fovea (µm)††	163.5 (77.7)	172.7 (95.7)	161.7 (84.2)	174.4 (89.4)	168.0 (87.0)
Any fluid on optical coherence tomography‡‡					
Absent	127/256 (50%)	100/243 (41%)	135/249 (54%)	92/250 (37%)	227/499 (45%)
Present	127/256 (50%)	141/243 (58%)	112/249 (45%)	156/250 (62%)	268/499 (54%)
Cannot grade	2/256 (1%)	2/243 (1%)	2/249 (1%)	2/250 (1%)	4/499 (1%)
Dye leakage on angiogram§§					
Absent	146/250 (58%)	145/236 (61%)	155/244 (64%)	136/242 (56%)	291/486 (60%)
Present	101/250 (40%)	89/236 (38%)	86/244 (35%)	104/242 (43%)	190/486 (39%)
Cannot grade	3/250 (1%)	2/236 (1%)	3/244 (1%)	2/242 (1%)	5/486 (1%)
Neovascular lesion					
Area of lesion (optic disc area)¶¶	0.38 (0.00 to 3.78)	0.43 (0.00 to 3.25)	0.06 (0.00 to 2.87)	0.59 (0.00 to 4.38)	0.39 (0.00 to 3.54)
Present	142/246 (58%)	127/234 (54%)	123/241 (51%)	146/239 (61%)	269/480 (56%)
New geographic atrophy†††	86/305 (28%)	91/291 (31%)	101/301 (34%)	76/295 (26%)	177/596 (30%)
EQ-5D score††††	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.73 to 1.00)
MacDQOL score‡‡‡	-1.5 (-2.8 to -0.3)	-1.4 (-2.7 to -0.4)	-1.3 (-2.7 to -0.3)	-1.6 (-3.0 to -0.4)	-1.4 (-2.7 to -0.3)
MacTSQ score§§§	66 (61.5 to 70.0)	65 (60.0 to 69.0)	65.5 (61.0 to 69.0)	66 (60.0 to 69.0)	66 (61.0 to 69.0)

Data are mean (SD), median (IQR), or n/N (%). 525 patients who reached visit 24 at 2 years included, unless otherwise stated. *Data missing for eight patients (one given ranibizumab in continuous regimen; two given ranibizumab in discontinuous regimen; one given bevacizumab in continuous regimen; four given bevacizumab in discontinuous regimen). †All study participants (n=610) included in analysis. ‡Data missing for 26 patients (six; nine; five; six). §Data missing for 41 patients (nine; 13; seven; 12). ¶Log[minimum angle of resolution]=1.6. ||Data missing for 21 patients (four; seven; four; six). **Data missing for 30 patients (six; 11; eight; five). ††Data missing for 30 patients (six; 11; eight; five). †††Data missing for 26 patients (six; nine; six; five). §§Data missing for 39 patients (nine; 12; eight; ten). ¶¶Includes lesions with zero area (ie, not present); data missing for 45 patients (11; 14; nine; 11). ||||Number of eyes with non-zero lesion area. ***Data missing for 14 patients (six; three; one; four). ††††Data missing for 11 patients (two; two; three; four). ‡‡‡Score ranges from -9 (maximum negative effect) to 3 (maximum positive effect); data missing for 91 patients (25; 20; 24; 22). §§§Score ranges from 0 to 72 (higher scores indicate higher satisfaction with treatment); data missing for 107 patients (29; 22; 28; 28).

Table 1: Outcomes at 2 years

Martin D and et al, (CATT Research Group 2012)²⁴ realizaron un estudio con el objetivo de describir los efectos de ranibizumab y bevacizumab cuando se administra mensualmente o según sea necesario durante dos años y así como evaluar el impacto de cambiar a según se necesite tratamiento después de un año o de tratamiento mensual. Fue un estudio aleatorizado multicéntrico, con 1107 pacientes, que fueron seguidos durante el año 2 entre 1185 pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad (AMD) que se inscribieron en el ensayo clínico. Los pacientes fueron asignados a cuatro grupos de tratamiento definidos por los medicamentos (ranibizumab o bevacizumab) y por el régimen de dosificación (mensual o según sea necesario). Los pacientes que en un principio fueron asignados al tratamiento mensual se reasignaron aleatoriamente a tratamiento mensual o según sea necesario, sin necesidad de cambiar la asignación de los medicamentos. La medida principal de resultado fue cambio en la medida de agudeza visual. Los resultados fueron los siguientes:

- Entre los pacientes tras el mismo régimen durante dos años de seguimiento la media de ganancia de la agudeza visual fue similar para ambos fármacos (bevacizumab ranibizumab diferencia: -1,4 letras; intervalo de confianza del 95% (IC): [-3,7, 0,8]; p = 0,21).
- La Ganancia media de agudeza visual fue mayor para la administración mensual que para el tratamiento según las necesidades (diferencia: -2,4 letras; IC: [-4,8, -0,1]; p = 0,046).
- La proporción de pacientes sin líquido retinal varió de 13,9% en el grupo de bevacizumab administrado como sea necesario a 45,5% en el grupo de ranibizumab administrado en forma mensual (p = 0,0003 drogas; régimen de p <0,0001).

²⁴ Martin D, Maguire M, Fine S, Ying G, Jaffe G. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. *Ophthalmology*. 2012 July ; 119(7): 1388–1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053



- El Cambio de mensual a según sea necesario el tratamiento resultó en una mayor disminución media en la visión durante el año 2 (-2,2 letras, $p = 0,03$) y una menor proporción de pacientes sin líquido retinal (-19%, $p < 0,0001$).
- Las tasas de muerte y eventos arteriothrombotic fueron similares para ambos fármacos ($p > 0,60$). La proporción de pacientes con ≥ 1 eventos adversos graves sistémicos fue mayor con bevacizumab de ranibizumab (39,9% frente a 31,7%; razón de riesgo ajustada 1,30; IC [1,07, 1,57]; $p = 0,009$). La mayoría del exceso de eventos no se han asociado previamente con terapia sistémica dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Los resultados de este estudio se muestran en la siguiente Tabla:

Outcome	-----Ranibizumab-----		-----Bevacizumab-----		P	
	Monthly N=134	Switched N=130	Monthly N=129	Switched N=122	Drug	Regimen
Visual acuity score, letters Snellen equivalent, no. (%)						
83-97, 20/12-20	24 (17.9)	22 (16.9)	17 (13.2)	23 (18.9)		
68-82, 20/25-40	67 (50.0)	61 (46.9)	61 (47.3)	54 (44.3)		
53-67, 20/50-80	23 (17.2)	23 (17.7)	31 (24.0)	19 (15.6)		
38-52, 20/100-160	11 (8.2)	13 (10.0)	14 (10.9)	11 (9.0)		
$\leq 37, \leq 20/200$	9 (6.7)	11 (8.5)	6 (4.7)	15 (12.3)		
Mean letters (SD) [§]	68.5 (18.9)	67.7 (18.5)	68.2 (16.1)	65.0 (21.8)	0.39	0.23
Change in visual acuity score, from 1 year, letters, no. (%) [§]						
≥ 15 increase	4 (3.0)	(4.6) (4.6)	8 (6.2)	2 (1.7)		
5-14 increase	34 (25.6)	(14.6) (14.6)	21 (16.3)	17 (14.0)		
≤ 4 change	58 (43.6)	66 (50.8)	63 (48.8)	61 (50.4)		
5-14 decrease	28 (21.1)	27 (20.8)	27 (20.9)	26 (21.5)		
≥ 15 decrease	9 (6.8)	12 (9.2)	10 (7.8)	15 (12.4)		
Mean (SD)	-0.3 (11.1)	-1.8 (11.2)	-0.6 (10.3)	-3.6 (12.1)	0.29	0.03
Mean no. of treatments, Year 2						
Mean (SD)	10.5 (3.1)	5.0 (3.8)	11.3 (2.3)	5.8 (4.4)	0.11 [†]	--
Cost of drug/patient	\$21,000	\$10,000	\$565	\$290		
Total thickness at fovea, μm						
Mean (SD) ^{**}	267 (143)	295 (135)	274 (137)	334 (190)	0.09	0.001
Mean Change(SD) from 1 year ^{***}	1 (78)	31 (78)	-9 (94)	19 (114)	0.18	0.0004
Retinal thickness and subfoveal fluid thickness, μm						
Mean (SD) ^{**}	162 (81)	162 (63)	166 (79)	189 (116)	0.04	0.14
Mean Change(SD) from 1 year ^{***}	12 (51)	10 (46)	-5 (61)	16 (92)	0.35	0.12
Fluid on optical coherence tomography						
None	61 (45.5)	25 (19.2)	39 (30.2)	22 (18.0)	0.03	<0.0001

En el Informe Técnico del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre evaluación de la eficacia de Bevacizumab²⁵ en el tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), señalan que existen numerosos estudios observacionales así como ensayos clínicos de bevacizumab frente a otras alternativas terapéuticas que señalan los beneficios que aporta este fármaco en la DMRE. En este informe se hace mención sobre los resultados obtenidos en los siguientes estudios: el ensayo clínico CATT que pone de manifiesto la equivalencia en el efecto del ranibizumab y bevacizumab ya que no se muestran diferencias en los resultados para la variable principal (cambio medio entre el valor basal y al año del tratamiento en la agudeza visual); y los resultados del ensayo clínico IVAN que son inconcluyentes para la comparación entre

²⁵ Grupo GENESIS de la SEFH. Informe Técnico de Evaluación de Bevacizumab. Agosto 2012.



ambos fármacos, sin embargo revelan equivalencia entre los regímenes mensuales y a demanda (con una fase previa de tres inyecciones mensuales para todos los grupos).

El estudio CATT es un estudio clínico que fue publicado en el NEJM (The New England Journal of Medicine) por el grupo de investigación de la CATT (Comparison of DMRE Treatments Trials) en el 2011, en el que se evaluaron 1200 pacientes comparando los efectos de una dosis de 1,25mg de Bevacizumab con 0,5mg de Ranibizumab administrado cada 28 días, con el análisis de los resultados después de 1 año de tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los grupos. Los pacientes mejoraron la agudeza visual de manera similar (Ranibizumab: ganancia de $8,5 \pm 0,8$ letras; Bevacizumab: ganancia de $8,0 \pm 1,0$ letras), con una incidencia de eventos adversos y hospitalizaciones similares entre los grupos (Ranibizumab 17,6% y Bevacizumab 21,5%; hospitalizaciones: Ranibizumab 19% y Bevacizumab 24,1%).²⁶

La Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía AETSA en el 2011²⁷ publicó una actualización del informe realizado en el 2008 sobre la eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. En el informe de AETSA 2008 (Román-Villanueva *et al.*) los tres ensayos clínicos aleatorizados disponibles hasta 2008 y que aportaban datos de eficacia del Bevacizumab frente a otras terapias alternativas (PDT y terapias combinadas) y recogidos mostraban resultados a muy corto plazo, tres y seis meses. Los estudios disponibles hasta el 2011 aportan datos a medio plazo (1 año) y corroboran los resultados de los estudios previos sobre eficacia del Bevacizumab en la mejora de la agudeza visual de los pacientes afectados por DAME. Sin embargo son necesarios seguimientos a más largo plazo para poder estimar de manera precisa la seguridad del fármaco. En esta actualización se han seleccionados los siguientes estudios sobre la eficacia de Bevacizumab:

- Un ensayo clínico aleatorizado (Subramanian *et al.* 2009) que comparara Bevacizumab frente a Ranibizumab. El estudio no ha detectado diferencias significativas de eficacia entre los dos tratamientos. Los autores han descrito que ambos tratamientos mejoraban la agudeza visual de los pacientes y reducían el grosor de la zona central de la retina aunque sin detectar diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, es importante resaltar que se trata de un estudio de baja calidad con serios problemas metodológicos que cuestionan de forma seria su validez interna y por consiguiente la fiabilidad de sus resultados. Se han publicado los resultados a más largo plazo, 1 año, de este ensayo clínico mostrando de nuevo que al cabo de un año de seguimiento no se detectaron diferencias significativas en cuanto a eficacia entre los dos fármacos aunque el estudio sigue presentando las limitaciones antes mencionadas.
- Tres ensayos clínicos (Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009; Tufail *et al.* 2010) que han comparado la eficacia del tratamiento de Bevacizumab con otras terapias alternativas como la terapia fotodinámica con verteporfina (PDT), pegaptanib o terapias combinadas como terapia fotodinámica con triamcinolona. Estos tres ensayos clínicos han valorado la agudeza visual de manera diferente, aunque los tres ensayos utilizan los mismos optotipos (ETDRS) para su medida, ésta la hacen a diferentes distancias, lo que sólo permite comparar los resultados entre los grupos de comparación dentro de cada estudio, no pudiendo generalizar los resultados en su conjunto. La calidad metodológica de los estudios ha sido también diferente, aunque ambos mostraron resultados coherentes al coincidir en que el tratamiento con Bevacizumab mejoraba la agudeza visual de los pacientes y reducía el grosor de la zona central de la retina de forma significativa con respecto a la situación inicial de los pacientes. Se ha encontrado diferencias significativas

²⁶ The CATT Research Group Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2011.

²⁷ Martínez Férrez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL:



en cuanto a recuperación de la agudeza visual a favor del tratamiento monoterápico con Bevacizumab frente al tratamiento combinado de terapia fotodinámica más triamcinolona aunque el estudio que aportaba esta información es de calidad moderada-baja (Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009]. Estos dos estudios ha incluido pacientes con cualquier tipo de lesión (predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta), al incluir pacientes en los que el tratamiento utilizado como control no está indicado al no haber demostrado su eficacia (la terapia fotodinámica no está indicada para las lesiones mínimamente clásica u oculta) se puede alterar la interpretación de los resultados, pudiendo magnificar los resultados del grupo tratamiento y por lo tanto poniendo en duda su fiabilidad. El estudio de Tufail *et al.* 2010 es de mayor calidad metodológica sobre eficacia del Bevacizumab en DMAE comparaba monoterapia con IVB con terapia estándar. El estudio presentaba datos agregados dentro del grupo de control de dos tratamientos estándar (PDT ó pegaptanib), esto no permite una comparación directa entre dos tratamientos concretos (IVB vs terapia fotodinámica ó IVB vs. pegaptanib). Los análisis por subgrupos de tratamiento presentados en el estudio deben de considerarse con precaución ya que el diseño del estudio no los había considerado. Asimismo, no es posible analizar ese beneficio por cada uno de los dos subtipos de lesión incluidas. Sin embargo, los resultados del estudio han mostrado que el tratamiento con IVB parece beneficioso en general en el grupo de tratamiento, los datos indicaban una mayor proporción de pacientes que ganaban agudeza visual (más de 15 letras) en el grupo del Bevacizumab frente al grupo control, 32% frente al 3% respectivamente. Este estudio aporta la primera evidencia de nivel 1 (ECA bien diseñado y realizado) sobre la eficacia a un año del Bevacizumab en el tratamiento de la DMRE.

Los autores del presente informen sostienen que en general, el tratamiento con Bevacizumab intravítreo en la degeneración macular asociada a la edad parece mejorar la agudeza visual de los pacientes y reducen el grosor de la zona central de la retina en mayor o igual medida que los tratamientos estándar incluidos en los estudios seleccionados.

Con respecto a eficacia los tratamientos con Bevacizumab y Ranibizumab los autores de este informe concluyeron que mejoran de forma similar la agudeza visual (ganancia de >15 letras de visión) y la reducción de pérdida visual (pérdida de <15 letras de visión) en los pacientes frente a otras terapias alternativas a 1 año de seguimiento.

En el siguiente cuadro se muestran los estudios y los resultados encontrados en este informe:



Tabla 9 Principales resultados clínicos de los ensayos clínicos seleccionados

Estudio	Tipo de Estudio	Resultados
Weigert et al. 2008 Sacu et al. 2009	ECA N=28 1 mg IVB vs PDT+ triamcinolona Media de IVB/paciente año =6,8	Agudeza Visual (ETDRS) 2 m: <ul style="list-style-type: none"> - 6 meses: la AV mejoraba de forma significativa en el grupo IVB (50 letras a 61 letras) en relación a la situación inicial; mientras que en el grupo de PDT+ triamcinolona la EV permanecía estable con respecto a la situación inicial (46 letras a 46 letras). - 12 meses: La mejora significativa de la AV con respecto a la situación inicial se mantiene en el grupo IVB (50 a 58 letras), mientras que en el grupo control la AV permanece estable decreciendo ligeramente (46 a 43 letras). - Tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento encuentran diferencias significativas en la AV media a favor del grupo de Bevacizumab (p=0,02 ANOVA) Grosor de la zona central de la retina: <ul style="list-style-type: none"> - 6 meses: el grosor se reduce en ambos grupos de manera significativa con respecto al grosor inicial; pero no existen diferencias significativas entre los dos grupos. - 12 meses: la reducción del grosor de la zona central de la retina obtenido a los 6 meses se mantiene en ambos grupos; no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
Tufail et al. 2010 ¹²	ECA N=131 1,25mg IVB vs Tto estándar (pegaptanib o PDT) Media de IVB/paciente año =7,1	Proporción pacientes con incremento de la AV >15 letras (ETDRS) 4 m: <ul style="list-style-type: none"> - 54 semanas (1 año): 32% (IC95% 22-48%) de los pacientes del grupo IVB frente al 3% (IC95% 0,4-11%) de los pacientes grupo control (p<0,001) incrementaron en 15 o más letras su AV. Odds ratio 18,4 (3,8 a 93,8). El NNT fue 4. - 54 semanas (1 año): En el grupo IVB también fue mayor de forma significativa la proporción de pacientes con pérdidas de <15 letras que en el grupo control. Grosor de la zona central de la retina: <ul style="list-style-type: none"> - 54 semanas (1 año): en ambos grupos se observó una reducción del grosor aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

ECA Ensayo clínico aleatorizado; AV agudeza Visual; PDT Terapia fotodinámica; IVB Bevacizumab intravítreal; NNT número necesaria a tratar

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Moja L, and et al²⁸, realizaron una revisión sistemática para evaluar la seguridad sistémica de bevacizumab intravítreo en comparación con ranibizumab intravítreo en las personas con Degeneración Macular neovascular relacionada con la edad (DMRE). Los resultados primarios fueron muerte y todos los acontecimientos adversos sistémicos serios (SSAEs), este último como un resultado compuesto de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas. Los resultados secundarios examinaron SSAEs específicos: infartos de miocardio fatal y no fatal, accidentes cerebrovasculares, eventos arteriotrombóticos, infecciones graves y eventos agrupados en algún Diccionario Médico para la regulación de las actividades de los órganos y sistemas (MedDRA SOC). Se evaluó la seguridad en el seguimiento de disponible de un máximo de dos años. Se hicieron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y otras bases de datos electrónicos hasta el 27 de marzo de 2014. También se buscó en los resúmenes y presentaciones de estudios clínicos en las reuniones, registros de ensayos, y se contactó con los autores de los estudios incluidos cuando fue necesario resolver algunas preguntas. Se seleccionaron Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) que compararon directamente bevacizumab intravítreo (1,25 mg) y ranibizumab (0,5 mg) en las personas con DMAE neovascular, independientemente del estado de la publicación, la dosis del fármaco, el régimen de tratamiento, tiempo de seguimiento y si los SSAEs de interés eran reportado en el informe del estudio. Se realizó meta-análisis de efectos aleatorios de los resultados primarios y secundarios. Se planificó un análisis pre-especificado para explorar las muertes y todos SSAEs en un año de seguimiento. Los resultados fueron los siguientes:

- Se incluyeron los datos de nueve estudios (3665 participantes), incluyendo seis publicados (2.745 participantes) y tres ECA no publicados (920 participantes), ninguno

²⁸ 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. DOI: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.



con el apoyo de la industria. Tres estudios excluyeron a los participantes con alto riesgo cardiovascular, aumentando la heterogeneidad clínica entre los estudios. Los estudios fueron bien diseñados, y no se rebajó la calidad de la evidencia para cualquiera de los resultados debido al riesgo de sesgo. Aunque los efectos estimados de bevacizumab y ranibizumab en los resultados fueron similares, se rebajó la calidad de las pruebas debido a la imprecisión.

- En el seguimiento de mayor tiempo (uno o dos años), la tasa de riesgo estimado (RR) de muerte con bevacizumab comparado con ranibizumab fue 1,10 (IC 95% 0,78 a 1,57, valor de $p = 0,59$; ocho estudios, 3.338 participantes, pruebas de calidad moderada). Sobre la base de las tasas de eventos en los estudios, el riesgo de muerte con ranibizumab fue del 3,4% y con bevacizumab del 3,7% (IC del 95% 2,7% a 5,3%).
- Para todos los SSAEs, el RR estimado fue de 1,08 (IC del 95%: 0,90 a 1,31; valor de $p = 0,41$; nueve estudios, 3.665 participantes; pruebas de baja calidad). Sobre la base de las tasas de eventos en los estudios, esto le da un riesgo de SSAEs de 22,2% con ranibizumab y con bevacizumab del 24% (IC 95% 20% a 29,1%).
- Para los resultados secundarios, no se ha podido detectar ninguna diferencia entre bevacizumab y ranibizumab, con la excepción de los trastornos gastrointestinales MedDRA SOC donde había un mayor riesgo con bevacizumab (RR 1,82; IC del 95% 0,104 a 0,319, valor $p = 0,04$; seis estudios, 3190 participantes).
- El análisis pre-especificado de muertes y todos los SSAEs en un año de seguimiento no alterará sustancialmente los resultados de la revisión.
- El Análisis de efectos fijos para las muertes no alteró sustancialmente los resultados de la revisión, pero el análisis de efectos fijos de todas las SSAEs mostraron un mayor riesgo de bevacizumab (RR 1,12; IC del 95%: 1,00 a 1,26; valor $p = 0,04$; nueve estudios, 3665 participantes): el meta-análisis fue dominado por un solo estudio (peso = 46,9%).
- La evidencia disponible fue sensible a la exclusión del estudio CATT o resultados no publicados. Para Todos SSAEs, la exclusión de CATT trasladó la estimación global hacia ninguna diferencia (RR 1,01; IC del 95%: 0,82 a 1,25, valor de $p = 0,92$), mientras que la exclusión del estudio LUCAS arrojó un RR más grande, con más SSAEs en el grupo de bevacizumab, en gran parte impulsado por CATT (RR 1,19; IC del 95%: 1,06 a 1,34; valor de $p = 0,004$). La exclusión de los estudios no publicados produjo un RR de 1,12 para la muerte (IC del 95%: 0,78 a 1,62; valor de $p = 0,53$) y un RR de 1,21 para SSAEs (IC del 95%: 1,06 a 1,37; valor de $p = 0,004$), lo que indica un mayor riesgo de SSAEs en los asignados a bevacizumab que ranibizumab.

En el siguiente cuadro se muestran los resultados de esta revisión:



Bevacizumab compared with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration						
Patient or population: patients with neovascular age-related macular degeneration						
Intervention: bevacizumab						
Comparison: ranibizumab						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ranibizumab	Bevacizumab				
All-cause death Follow-up: 1 to 2 years	34 per 1000	37 per 1000 (27 to 53)	RR 1.10 (0.78 to 1.57)	3338 (8)	⊕⊕⊕○ moderate 1,2,3	
All serious systemic adverse events Follow-up: 1 to 2 years	222 per 1000	240 per 1000 (200 to 291)	RR 1.08 (0.90 to 1.31)	3665 (9)	⊕⊕○○ low 1,2,3,4	
Infection	37 per 1000	50 per 1000 (36 to 69)	RR 1.34 (0.97 to 1.86)	3190 (6)	⊕⊕⊕○ moderate 1,2,3	
Arterial thromboembolic event	35 per 1000	32 per 1000 (21 to 47)	RR 0.92 (0.62 to 1.37)	3190 (6)	⊕⊕⊕○ moderate 1,2,3	
Myocardial infarction	14 per 1000	12 per 1000 (6 to 23)	RR 0.84 (0.42 to 1.66)	3190 (6)	⊕⊕⊕○ moderate 1,2,3	
Stroke	11 per 1000	9 per 1000 (5 to 19)	RR 0.83 (0.42 to 1.66)	3190 (6)	⊕⊕⊕○ moderate 1,2,3	
Gastrointestinal disorders MedDRA class	16 per 1000	29 per 1000 (16 to 50)	RR 1.82 (1.04 to 3.19)	3190 (6)	⊕⊕⊕○ moderate 1,4,5	

*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹For all outcomes, we judged the impact of missing data to be unclear: even the low rate of efficacy missing data, which was in the range of 5% to 10% for most studies, could have impacted on rare adverse events differences. However, we considered that a number of studies used an active monitoring for almost all participants across both arms, reducing the chance of missing SSAEs. We did not decrease the overall quality for risk of bias.

²People at high cardiovascular risk were excluded in Biswas 2011, MANTA, and Subramanian 2010, BRAMD, CATT, GEFAL, and IVAN did not report exclusion criteria based on cardiovascular risks, and we considered them to represent a wide spectrum of risks as well as routine practice in secondary care settings. However, it is unclear as to how the results can be applied to high-risk patients requiring long-term treatment. We did not decrease the overall quality for indirectness.

³Wide 95% confidence interval considering relative risk and/or absolute events. We did decrease the overall quality for imprecision (-1).

⁴The meta-analytic estimate was sensitive to the exclusion of CATT and LUCAS, as well as two unpublished studies. We did decrease the overall quality for inconsistency (-1).

⁵'Summary of findings' table outcome not pre-specified in the review protocol.

Figure 3. Forest plot of comparison: I Bevacizumab versus ranibizumab, primary analysis at longest follow-up, outcome: I.1 All-cause death.

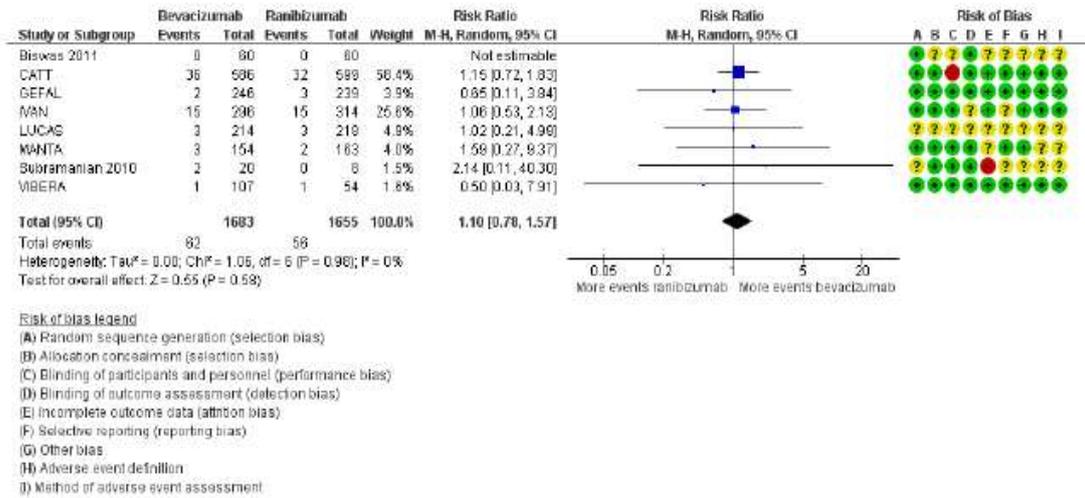
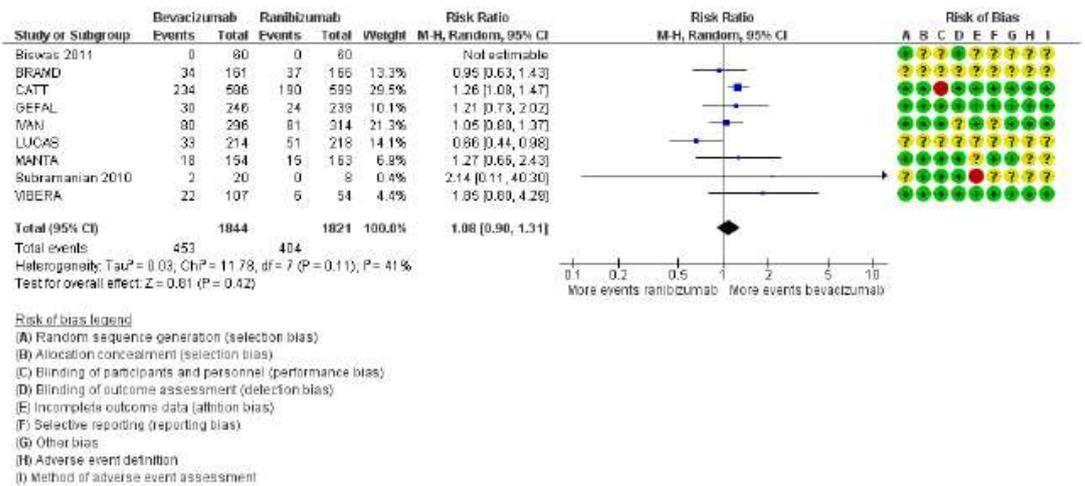


Figure 4. Forest plot of comparison: I Bevacizumab versus ranibizumab, longest follow-up, outcome: I.2 All serious systemic adverse events.



Los autores concluyeron que en esta revisión sistemática de ECAs no patrocinados por la industria no se pudo determinar una diferencia entre bevacizumab intravítreo y ranibizumab para las muertes, todos los SSAEs o subconjuntos específicos de SSAEs en los primeros dos años de tratamiento, con la excepción de gastrointestinales trastornos. La evidencia actual es imprecisa y puede variar a través de los niveles de riesgo de los pacientes, pero sugiere en general que si la diferencia existe, es probable que sea pequeña. Las políticas de salud para la utilización de ranibizumab en lugar de bevacizumab como una intervención de rutina para neovascular DMRE, por razones de seguridad sistémica no se sustentan en la evidencia. Los principales resultados y la calidad de las pruebas deben ser verificados una vez que todos ensayos se publican en su totalidad.

La Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía AETSA en su informe sobre la eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y



Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad²⁹, en cuanto a la seguridad de los fármacos, sostiene que se han observado que los efectos adversos descritos tanto a nivel local (ocular) como a nivel sistémico son pocos frecuentes.

- Los efectos locales más frecuentes descritos en la literatura son aquellos debidos al procedimiento de administración del fármaco (inyección intravítrea) entre los que se encuentran aumento de la presión intraocular (PIO), hemorragias del epitelio, inflamaciones y endoftalmitis (inflamación intraocular resultado de una infección en la cavidad vítrea). En el total de 3.596 pacientes tratados con Bevacizumab recogidos en las series de casos retrospectivas se han contabilizado 9 casos de endoftalmitis lo que supone una tasa de 0,25% por paciente, por otra parte, la serie prospectiva de Wickremasinghe *et al* 2009 ha mostrado una tasa de endoftalmitis de 0,39% por inyección. El Ensayo ABC no registró ningún caso de endoftalmitis (tasa 0%). En el caso de Ranibizumab la tasa de endoftalmitis encontrada variaba del 0,05% (por inyección) del estudio ANCHOR y el 0,2-0,4% del estudio SAILOR (por paciente). Los efectos de carácter sistémico recogidos en los estudios publicados son poco frecuentes apareciendo con una incidencia de 0,096 (IC95% 0,075-0,117).
- Los eventos sistémicos más frecuentes encontrados en la literatura de Bevacizumab son hipertensión e infarto de miocardio. En el estudio ABC la incidencia de infarto de miocardio observada fue del 3% (2 casos en 65 pacientes en 1 año de seguimiento) esta incidencia es similar a la observada en la serie retrospectiva de Sheybani *et al.* 2009 donde dicha incidencia es de 2%; y a su vez es similar a la encontrada para el Ranibizumab en el estudio ANCHOR, donde la incidencia acumulada a los dos años de infarto de miocardio estaba comprendida entre 0,7 y 3,6% dependiendo de la dosis utilizada 0,3 o 0,5 mg de Ranibizumab respectivamente.
- Los datos de mortalidad de pacientes con tratamiento con IVB muestran una incidencia del 0,025 (2,5%) en estudios retrospectivos y del 0,015 (1,5%) en el ensayo clínico aleatorizado ABC, estas tasas de mortalidad no se alejan mucho de las encontradas en los estudios con Ranibizumab (2,1-3,6%) y son similares a la observada en pacientes con DMRE grave, considerando la historia natural de la enfermedad, y que está estimada en un 2,8%. La evidencia disponible hasta el momento sobre seguridad del Bevacizumab procede principalmente de estudios de series de casos, en su mayor parte retrospectivas, por lo que dada la baja calidad de la evidencia, ésta debe de ser tomada con precaución y confirmada mediante ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes prospectivas con seguimiento a largo plazo.

Los autores de este informe concluyeron que en cuanto a seguridad: De los efectos adversos aparecidos tras la administración de los dos fármacos, se ha observado que en ambos casos los efectos de naturaleza sistémica son poco frecuentes y que la mayor parte de los efectos adversos oculares parecen deberse a la yatrogenia del proceso de administración (administración intravítrea).

En el Informe Técnico de evaluación de Bevacizumab³⁰ del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria señalan en cuanto a seguridad que la incidencia y tipo de reacciones adversas son similares para ambos fármacos, produciéndose principalmente a nivel local (por la administración intravítrea).

- Los eventos sistémicos más frecuentes encontrados en la literatura de Bevacizumab son hipertensión e infarto de miocardio. En el estudio Tufail *et al.* 2010 la incidencia de infarto de miocardio observada fue del 3% y en la serie retrospectiva de Sheybani *et al.* 2009 del 2%; a su vez esta incidencia es similar a la encontrada para Ranibizumab en el estudio ANCHOR (0,7-3,6%).

²⁹ Martínez Férrez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL:

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

³⁰ Grupo GENESIS de la SEFH. Informe Técnico de Evaluación de Bevacizumab. Agosto 2012.



- En el ensayo clínico CATT no hay grandes diferencias entre ellos, exceptuando los casos siguientes: \geq un evento sistémico serio y desórdenes gastrointestinales, en los que el perfil de seguridad es favorable a ranibizumab.
- Sin embargo, en el ensayo clínico IVAN, el perfil de seguridad es favorable a bevacizumab, ya que los pacientes con ranibizumab presentan mayor incidencia de eventos arteriotrombóticos o infartos y no existen diferencias entre ambos fármacos para los eventos sistémicos serios.

Debido al riesgo de infección de todos los tratamientos intravítreos, es necesario cumplir de forma estricta los estándares de preparación de inyecciones oftálmicas: técnica aséptica, manipulación en cabina de flujo laminar, acondicionamiento en jeringa monodosis, etc.

La FDA emitió una alerta en la que se comunicaban 16 casos de infecciones oculares graves causadas por *Streptococcus* en pacientes que habían recibido inyecciones intravítreas con bevacizumab. En todos los casos, bevacizumab había sido reenvasado en la misma farmacia, que posteriormente distribuía el fármaco a varias clínicas diferentes. Algunos de los pacientes afectados por la infección oftálmica perdieron totalmente la visión.

Para Bevacizumab, a nivel global se han registrado en la Base de datos VigiFlow (Uppsala Monitoring Centre de la OMS); 68652 reacciones adversas a medicamentos (RAM) en un total de 27237 reportes. Las reacciones adversas, definidas en términos preferidos (PT) de la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART [por sus siglas en inglés]), se definen las siguientes categorías de frecuencia: frecuentes \geq 1/100 a $<$ 1/10 (muerteⁱ, diarrea, hipertensión, náuseas, anemia, vómitos, perforación intestinal, granulocitopenia, dolor abdominal, deshidratación, embolia pulmonar, disnea, fatiga, trombocitopenia y fiebre).³¹

Para Ranibizumab, a nivel global se han registrado en la Base de datos VigiFlow (Uppsala Monitoring Centre de la OMS); 19314 reacciones adversas a medicamentos (RAM) en un total de 8488 reportes. Las reacciones adversas, definidas en términos preferidos (PT) de la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART [por sus siglas en inglés]), se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes \geq 1/10 (visión anormal, muerteⁱ, endoftalmítis, hemorragia ocular, conjuntivitis, dolor ocular, infarto de miocardio, desprendimiento de retina, infarto cerebral, malestar general, trastornos cerebrovasculares, ceguera, cataratas, glaucoma, caídas, degeneración macular, inefectividad de la droga, hemorragia en la retina, hipertensión, neumonía, trastorno de la retina, fracturas) y frecuentes \geq 1/100 a $<$ 1/10 (insuficiencia cardíaca, ataque isquémico transitorio, dolor de cabeza, fibrilación atrial, bronquitis, mareo, disnea, uveítis, hemorragia vítrea, infección ocular, faringitis, dolor torácico, depresión, síntomas similares a la gripe, náuseas, lagrimeo anormal, carcinoma pulmonar, edema de retina, trastorno del habla, síncope, anemia, insuficiencia renal crónica, isquemia miocárdica, confusión, angina de pecho, escotoma, ansiedad, astenia, infección estafilocócica, ulceración corneal, edema macular, infección del tracto urinario, xeroftalmía, paro cardíaco, trastornos cardiovasculares, hemorragia conjuntival, hipopión, diabetes mellitus, embolia pulmonar, fatiga, edema pulmonar, arritmia, dolor de espalda, hemorragia cerebral, tos, edema periorbital, sepsis, coma, infección, sarpullido, dolor abdominal, trombosis, reacción alérgica, demencia, hemiparesia, neoplasia maligna, fofobia, trombosis de la arteria retiniana, fiebre, Herpes zoster, hipotensión, disminución de peso, neovascularización, desprendimiento vítreo, aneurisma, trastorno de la arteria coronaria, dolor en el lugar de inyección, estenosis aórtica, edema periférico, alucinación, función renal anormal, ceguera temporal, sordera, parálisis facial, convulsiones, erupción eritematosa, diarrea, hipoestesia, rinitis, tromboflebitis profunda, amnesia, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia respiratoria, taquicardia, ataxia, isquemia cerebral, prurito, insuficiencia renal aguda, trombosis venosa de la retina,

³¹ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (BEVACIZUMAB). Accesado: 15/08/2014.

ⁱ En los casos de muerte, se debe de tomar en cuenta que son casos con factores de riesgo como; comorbilidades, edad avanzada e información incompleta de los reportes.



artralgia, artritis, insuficiencia cardiaca izquierda, leucocitosis, parestesia, diplopía, edema generalizado, neumonitis).³²

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Dakin H et al,³³ realizaron un estudio económico para evaluar el costo incremental y el costo-efectividad de los regímenes continuos y discontinuos de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad (NAMd), desde la perspectiva de un Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS). El diseño del estudio fue una evaluación económica de costo-utilidad con un horizonte de tiempo de 2 años, basado en un estudio controlado, aleatorio multicéntrico factorial, de no inferioridad. Este estudio se realizó en 23 clínicas de oftalmología del hospital con un total de 610 pacientes de ≥ 50 años con NAMd no tratada en el ojo de estudio. Se administró a los pacientes ranibizumab 0,5 mg o bevacizumab 1,25 continuamente (mensual) o forma discontinua (según sea necesario) durante 2 años. La medida principal de resultado fue años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los resultados fueron los siguientes:

- El número de AVAC durante el período de prueba de 2 años no difirió significativamente entre bevacizumab y ranibizumab, y entre continuo y discontinuo tratamientos ($p \geq 0.381$; tabla 1)
- Para bevacizumab administrado en forma discontinua a los 2 años los costos totales de oscilaron entre £ 3,002 / paciente (\$ 4,700; IC del 95% £ 2601 a £ 3403) a £ 18 590 / paciente (\$ 29 106; 95% IC £ 18 258 a £ 18 922) para ranibizumab continua. Ranibizumab fue significativamente más costoso que bevacizumab tanto continua (+ £ 14 989 / paciente (\$ 23 468); 95% IC £ 14 522 a £ 15 456; $p < 0,001$) y el tratamiento discontinuo (8498 + € (\$ 13 305); 95 IC% £ 7700 a £ 9.295; $p < 0,001$), con una diferencia insignificante en AVAC.
- Ranibizumab Continuo sólo sería rentable en comparación con bevacizumab continua si el NHS estaban dispuestos a pagar £ 3,5 millones (\$ 5,5 millones) por cada adicional AVAC ganado.
- Los pacientes que recibieron bevacizumab continua alcanzaron mayores costos totales (+ £ 599 (\$ 938); 95% IC £ 91 a £ 1.107; $p = 0,021$) que los que recibieron bevacizumab discontinuo, sino también más AVAC no significativos (0,020; IC del 95% -0.032 a 0,071; $p = 0,452$).
- Por lo tanto, la administración de bevacizumab continuo cuesta £ 30 220 (\$ 47 316) por AVAC ganado contra bevacizumab discontinua. Sin embargo, bootstrapping demostró que si el NHS está dispuesto a pagar 20 000 libras / AVAC ganado, hay una posibilidad de 37% que el bevacizumab continuó sea costo efectivo frente discontinua bevacizumab.

En el siguiente cuadro se muestran los resultados de la evaluación económica realizada en el informe

³² Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (RANIBIZUMAB). Accesado: 15/08/2014.

³³ Dakin H, Wordsworth S, Rogers Ch, Abangma G, Raftery J. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014;4:e005094. doi:10.1136/bmjopen-2014-005094



Table 1 Results of the economic evaluation

	Total QALYs (95% CI)†	Mean (95% CI) drug cost‡	Mean (95% CI) administration and monitoring cost	Mean (95% CI) medication/medical service cost‡	Total cost (95% CI)‡	Total net benefits (95% CI)‡
Discontinuous bevacizumab	1.584 (1.538 to 1.630)	£651 (£605 to £698)	£1825 (£1708 to £1941)	£526 (£144 to £908)	£3002 (£2801 to £3403)	£28 683 (£27 707 to £29 658)
Continuous bevacizumab	1.604 (1.563 to 1.645)	£1065 (£1048 to £1081)	£1952 (£1860 to £2043)	£585 (£250 to £919)	£3601 (£3259 to £3943)	£28 480 (£27 548 to £29 412)
Discontinuous ranibizumab	1.582 (1.530 to 1.634)	£9229 (£8584 to £9875)	£1838 (£1724 to £1952)	£432 (£253 to £611)	£11 500 (£10 798 to £12 202)	£20 142 (£18 963 to £21 321)
Continuous ranibizumab	1.608 (1.565 to 1.651)	£16 286 (£16 011 to £16 562)	£1970 (£1883 to £2057)	£334 (£215 to £452)	£18 590 (£18 258 to £18 922)	£13 576 (£12 769 to £14 383)
Difference: ranibizumab vs bevacizumab	Continuous: 0.004 (-0.046 to 0.054) Discontinuous: -0.002 (-0.064 to 0.060)	Continuous: £15 222 (£14 948 to £15 495)* Discontinuous: £8578 (£7932 to £9225)*	£16 (-£109 to £141)	Continuous: -£251 (-£604 to £102) Discontinuous: -£94 (-£514 to £326)	Continuous: £14 989 (£14 522 to £15 456)* Discontinuous: £9498 (£7700 to £9295)*	Continuous: -£14 904 (-£15 995 to -£13 813)* Discontinuous: -£8541 (-£9939 to -£7144)*
Difference: continuous vs discontinuous	Ranibizumab: 0.026 (-0.032 to 0.085) Bevacizumab: 0.020 (-0.032 to 0.071)	Ranibizumab: £7057 (£6364 to £7750)* Bevacizumab: £413 (£365 to £462)*	£130 (£20 to £239)*	Ranibizumab: -£98 (-£310 to £113) Bevacizumab: £59 (-£438 to £556)	Ranibizumab: £7090 (£6337 to £7844)* Bevacizumab: £599 (£91 to £1107)*	Ranibizumab: -£6566 (-£7861 to -£5271)* Bevacizumab: -£203 (-£1372 to £967)
Interaction	0.006 (-0.071 to 0.084)	£6643 (£5949 to £7338)*	£5 (-£31 to £42)	-£157 (-£696 to £381)	£6491 (£5604 to £7379)*	-£6363 (-£8088 to -£4638)*

*Significantly different from zero (p<0.05).
†Analysis allowed for interactions.
‡Net benefits equal QALYs multiplied by ceiling ratio minus costs; the net benefits shown in this table were calculated at a £20 000/QALY ceiling ratio.

Cada aplicación de Ranibizumab en los Estados Unidos cuesta alrededor de \$2,000.00 cada aplicación, Bevacizumab cuesta \$17.00 a \$50.00, alrededor de 40 veces más barato.³⁴

En el Perú no se ha encontrado el precio de Bevacizumab en el Observatorio Peruano de Precios, sin embargo en la información reportada mensualmente a nivel nacional por usuarios del ICI-SISMED³⁵ indican Bevacizumab 25mg/mL x 16 mL a s/5,799.64 y Bevacizumab 25mg/mL x 4mL a s/1,774.9.

Considerando la recomendación del comité de expertos de la OMS para un uso seguro del bevacizumab puede ser necesario que su uso se restrinja a un solo paciente por vial. Usando un vial de bevacizumab y considerando los precios de Estados Unidos el incremento del costo de usar Ranibizumab en lugar de bevacizumab asciende a \$ 1950 dólares americanos por paciente como se puede observar en el siguiente cuadro.

	Ranibizumab (\$)	Bevacizumab (\$)	Costo incremental (\$)	Costo Incremental (S/.)
Precio	2000.00	50.00	1950.00	6045.00

VIII. Resumen de estatus regulatorio

La Agencia Europea de Medicamentos EMA³⁶ y la Food and Drug Administration FDA³⁷, no han autorizado a Bevacizumab para administrarlo intravitrio en la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE).

En ningún país considerado de alta vigilancia sanitaria está autorizado Bevacizumab para su uso off-label en Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE).

³⁴ Raftery J et al. Ranibizumab (Lucentis) versus Bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. Br J Ophthalmol 91:1244-1246, 2007.

³⁵ DIGEMID. Fuente: Información reportada mensualmente a nivel nacional por usuarios del ICI-SISMED. (Bevacizumab - mayo 2014). Fecha de acceso agosto 2014.

³⁶ EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Bevacizumab. Fecha de acceso agosto 2014.

³⁷ Micromedex. Drug Information. Bevacizumab. Fecha de acceso agosto 2014.



La Agencia Italiana de medicamentos (AIFA)³⁸ incluyó a Bevacizumab en su lista de medicamentos de uso bien establecidos para la degeneración macular relacionada con la edad 10/06/2014.

La Comisión Técnica y Científica (CTS) AIFA, durante su reunión del 9 y 10 de junio, se pronunció a favor de la inclusión de bevacizumab en la lista de medicamentos que se distribuyen en la carga total del Servicio Nacional de Salud (NHS), conforme a la Ley 648/96, para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

La opinión de la CTS AIFA se ha expresado a la luz de las peticiones formuladas por la región de Véneto y Emilia Romagna para la inclusión de bevacizumab en la lista de la ley 648/96 (lista clásica) para la degeneración macular relacionada con la edad, vista la opinión el Consejo Nacional de Salud (CSS) del perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos bevacizumab y ranibizumab (sección V de la sesión de 15 de abril de 2014) y el nuevo reglamento sobre el uso de drogas no aprobadas (DL 20 de marzo 2014 convertida en Ley núm. 79 de 16 de mayo de 2014).

El CTS ha aceptado la solicitud para el uso de la droga en la indicación no registrada y han considerado por unanimidad una serie de condiciones necesarias para proteger la salud de los pacientes:

- El envasado en dosis única del fármaco Avastin para uso intravítreo se debe hacer, para garantizar la esterilidad, únicamente por las farmacias hospitalarias, de conformidad con los requisitos de una buena preparación;
- La administración de bevacizumab intravítreo para su uso debe reservarse para los centros oftalmológicos altamente especializados en los hospitales públicos identificados por las Regiones.
- Este medicamento sólo se puede administrar después de firmar el consentimiento informado del paciente, que contiene el fundamento científico suministrado con la información adecuada sobre la existencia de tratamientos alternativos aprobados, aunque a un costo mayor para el NHS
- La activación de un registro de vigilancia al que se adjunta la tarjeta de informes de reacciones adversas.

El CTS se reserva el derecho de tomar cualquier evaluación diferente tras el análisis de los datos recogidos a través de los instrumentos utilizados para evaluar o ninguna evidencia científica adicional iban a estar disponibles.

A raíz de la decisión de la AIFA, que estableció una ley que permitía uso de drogas off-label cuando la seguridad y la eficacia comparativa se demuestran adecuadamente y que fue aprobado en Italia en junio de 2014 y como consecuencia bevacizumab fue relistado como una opción terapéutica para DMRE, en julio de 2014 la Asamblea Nacional de Francia aprobó una ley de apertura a la posibilidad de utilizar bevacizumab en DMRE. Estas decisiones son coherentes con las recomendaciones de las GPC, de la Academia Americana de Oftalmología, El Royal Colegio de Oftalmólogos de Reino Unido y con la inclusión de bevacizumab por la OMS en su 18va Lista de Medicamentos Esenciales, que incluye fármacos de demostrado importancia en salud pública que muestran una relación beneficio-riesgo favorable, aunque las indicaciones específicas no han sido aprobadas por las autoridades reguladoras.³⁹

En el Perú la administración intraocular de Bevacizumab no se encuentra aprobada para el tratamiento de la DMRE, las presentaciones de Bevacizumab en concentraciones de 100mg/4mL y 100mg/16mL sólo está indicado en combinación con quimioterapia basada en

³⁸ Agenzia Italiana del Farmaco. Avastin nella lista dei farmaci di uso consolidato per la degenerazione maculare senile. Comunicato Stampa AIFA n° 366

³⁹ Giulio Formoso, Anna Maria Marata, Nicola Magrini & Lisa Bero. A clearer view of evidence in treating macular degeneration: off-label policies and independent research [editorial].Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;(9): 10.1002/14651858.ED000090



fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Su uso en DMRE es "fuera de indicación"⁴⁰

IX. Conclusiones:

Luego de revisada la evidencia disponible y actualizada sobre el uso bevacizumab en inyección intravitrea, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para su uso en degeneración macular tipo neovascular por considerar que existe evidencia de eficacia y seguridad que justifica su uso en esta indicación.

El equipo Técnico del PNUME recomienda que los establecimientos de salud autorizados para la administración de bevcizumab intravitreo, debe tomar las medidas necesarias que aseguren las mejores condiciones asépticas durante el empleo del mencionado fármaco a fin de evitar complicaciones que pongan en peligro la salud de los pacientes.

⁴⁰ DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Sistema Integrado de Información-SI-DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto del 2014].