

**Eficacia y seguridad de las  
nuevas terapias para la  
degeneración macular  
asociada a la edad**

Informe 10 / 2007

Efficacy and safety of new therapies  
for aged related macular degeneration.  
Executive abstract.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
de Andalucía

**Consejería de Salud**  
**Agencia de Evaluación de**  
**Tecnologías Sanitarias de**  
**Andalucía**  
**Informe**

**Eficacia y seguridad de las**  
**nuevas terapias para la**  
**degeneración macular asociada**  
**a la edad**

**Sevilla, Octubre 2007**

**Informe 10 / 2007**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla. 2ª planta  
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)  
Teléfono +34 955407234, Fax +34 955407238  
Email: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Escassi Pérez, C

Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para la degeneración macular asociada a la edad / Carmen Escassi Pérez, Soledad Márquez Calderón.—Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007

62 p.; 24 cm.

1. Degeneración Macular 2. Anticuerpos Monoclonales 3. Inhibidores de la Angiogénesis I. Márquez Calderón, S II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias .

### **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Directora: Purificación Gálvez Daza

[www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

**Autoras:** Carmen Escassi Pérez, Soledad Márquez Calderón

**Documentación:** Antonio Romero, Víctor Sarmiento y M<sup>a</sup> Jesús Pérez

#### **Revisores externos:**

Este documento se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores externos:

- Dr. Ernesto Pereira Delgado. *Médico Especialista en Oftalmología. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.*
- Dr. Javier Bautista Paloma. *Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo el eximente habitual en el caso de los revisores.

#### **Conflicto de interés:**

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

#### **Este documento puede citarse como:**

Escassi Pérez C, Márquez Calderón S. Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para la degeneración macular asociada a la edad [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2007. Informe 10/2007. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>.

**Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente**

**ISBN:** 978-84-691-0386-9

**Depósito Legal:** SE-6885-07

## ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO .....	4
EXECUTIVE SUMMARY .....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
Epidemiología y características de la degeneración macular asociada a la edad .....	8
Opciones de tratamiento de la degeneración macular húmeda.....	10
Descripción de las técnicas de tratamiento valoradas en este informe .....	11
Contexto y justificación de la revisión sistemática .....	13
OBJETIVO.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
Tipo de estudio .....	16
Búsqueda bibliográfica .....	16
Criterios de inclusión y exclusión de los estudios .....	17
Diseño .....	18
Medidas de resultado .....	18
Evaluación crítica de los estudios seleccionados. ....	19
Extracción de datos.....	19
Síntesis de los resultados .....	19
RESULTADOS .....	20
Selección de artículos según criterios de inclusión. ....	20
Valoración crítica de los ensayos clínicos .....	21
Resultados sobre eficacia y efectos adversos de las nuevas terapias.....	22
Resultados de Ranibizumab .....	23
Eficacia .....	23
Efectos Adversos .....	24
Resultados de Pegaptanib.....	26
Eficacia .....	26
Efectos Adversos .....	27
Resultados de Bevacizumab .....	28
Síntesis cualitativa de los resultados .....	35
Eficacia y seguridad del ranibizumab .....	35
Eficacia y seguridad del pegaptanib .....	36
Eficacia y seguridad del bevacizumab.....	36
DISCUSIÓN.....	38
Discusión de las limitaciones .....	38
Discusión de los resultados.....	39
Implicaciones para la investigación y la práctica clínica.....	41
CONCLUSIONES .....	43
REFERENCIAS .....	44
ANEXO 1 .....	49
GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico .....	49

## RESUMEN EJECUTIVO

**Título:** Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para la degeneración macular asociada a la edad.

**Autoras:** Carmen Escassi Pérez, Soledad Márquez Calderón.

**Solicitado por:** Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

**Fecha de inicio:** 2 mayo 2007.

**Fecha de finalización:** 30 septiembre 2007.

**ANTECEDENTES:** La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual inferior a 20/200) en el mundo occidental en personas de más de 55 años. Ninguno de los tratamientos utilizados hasta ahora ha demostrado una mejoría en la agudeza visual, siendo actualmente el estándar la terapia fotodinámica con Verteporfina. Se están llevando a cabo algunos estudios sobre el uso de fármacos anti-angiogénicos en la degeneración macular, que incluyen inhibidores de una de las isoformas proteicas del factor inhibidor del crecimiento endotelial (Pegaptanib, que inhibe el VEGF165) e inhibidores de todas las isoformas de este factor (Ranibizumab y Bevacizumab), que son objeto de la actual revisión.

**OBJETIVOS:** Revisar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Ranibizumab, Pegaptanib y Bevacizumab en la DMAE.

**METODOLOGÍA:** Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda inicial fue enfocada a identificar revisiones sistemáticas. Tras esta búsqueda inicial, se realizó la búsqueda definitiva en MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY y otros recursos de Internet (INAHTA, ECRI y Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York). Los criterios utilizados para seleccionar los artículos fueron los siguientes: población (pacientes con degeneración macular húmeda), intervención evaluada (Pegaptanib, Ranibizumab o Bevacizumab), comparación (los tratamientos mencionados entre sí, con placebo o con otros tratamientos como la terapia fotodinámica con Verteporfina, etc.), resultados (eficacia y/o seguridad) y diseño (ensayos en fase II, III o series de casos con al menos dos casos). La evaluación crítica de los estudios se ha realizado con la escala CASPe para ensayos clínicos. La síntesis de los datos es cualitativa.

**RESULTADOS:** De la búsqueda se obtuvieron 495 referencias de artículos. La primera selección se centró en la eliminación de duplicados, en la exclusión de aquellos artículos cuyo título no se correspondía con el tema a evaluar y en la selección, a través de la lectura del resumen, de los que podían cumplir los criterios de inclusión. Tras esta selección, se excluyeron 453 artículos (86 de ellos eran duplicados) y se seleccionaron 42 para lectura a texto completo. Tras la lectura de estos 42 artículos, se seleccionaron 25 para la revisión sistemática. De ellos, sólo 4 eran ensayos clínicos en fase III (que dieron lugar a 5 artículos), dos de Ranibizumab (ambos de mediana calidad) y dos de Pegaptanib (uno de mediana y otro de baja calidad). Los 20 artículos restantes correspondían a estudios de diversos diseños y sólo se han utilizado para extraer información adicional sobre los efectos adversos de los medicamentos,

salvo en el caso de Bevacizumab donde –al no haber ensayos clínicos- se usaron también para valorar la efectividad. Ranibizumab, tanto comparado con placebo como con Verteporfina, es el fármaco que consigue mejores resultados en términos de estabilización de la DMAE (entre 0 y 1,2% de pérdidas severas de visión frente a 13-14% en los grupos control) e incluso logra una mejora de la agudeza visual en algunos casos. Pegaptanib sólo se comparó con placebo, mostrando también menor frecuencia de pérdidas severas de visión. Las series de casos sobre Bevacizumab mostraron mejoras en la agudeza visual tras el tratamiento y reducción del tamaño de las lesiones. Los efectos adversos serios fueron raros en todos los tratamientos. La suma de efectos adversos (de cualquier magnitud, aunque en su mayoría leves y transitorios) fue más frecuente en los grupos tratados con Ranibizumab y Pegaptanib que en los controles (placebo y Verteporfina). Las series de casos con Bevacizumab mostraron efectos adversos similares a los de Ranibizumab.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con Ranibizumab es el que ha mostrado mejores resultados de eficacia, basados en evidencia de una calidad mediana. La evidencia sobre la eficacia y seguridad de Bevacizumab es limitada, al no haberse publicado ningún ensayo clínico hasta la fecha; si bien los resultados de las series de casos muestran mejoras tras el tratamiento y efectos adversos similares a los de Ranibizumab. El tratamiento con Pegaptanib mostró mejores resultados que el placebo, sobre todo en términos de pérdidas graves de visión, pero de menor magnitud que los encontrados con Ranibizumab (comparación indirecta).

## EXECUTIVE SUMMARY

**Title:** Efficacy and safety of new therapies for age-related macular degeneration.

**Authors:** Carmen Escassi Pérez, Soledad Márquez Calderón.

**Requested by:** Department of Pharmacy, Virgen del Rocío Hospital. Seville.

**Starting date:** May 2nd 2007.

**Completion date:** September 30th 2007.

**BACKGROUND:** Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause for blindness (visual acuity under 20/200) in the western world in people aged older than 55. None of the treatments which have been employed up to now has proved improvement in visual acuity, being the photodynamic therapy with Verteporfin the standards, nowadays. Studies on new drugs in macular degeneration, namely antiangiogenic drugs, which include inhibitors of one of the protein isoforms of endothelial growth inhibitor factor (Pegaptanib, that inhibits VEGF165) and inhibitors of all isoforms of this factor (Ranibizumab and Bevacizumab), are subject of the present review.

**OBJECTIVES:** To review evidence on the efficacy and safety of treatment with Ranibizumab, Pegaptanib and Bevacizumab in AMD.

**METHODS:** A systematic review of literature was conducted. The initial search was focused on identifying systematic reviews. After the initial search, the definite search was conducted on MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY and other Internet resources (INAHTA, ECRI and Centre for Reviews and Dissemination of University of York). The criteria employed to select the papers were the following: population (wet macular degeneration patients), the assessed surgery (Pegaptanib, Ranibizumab or Bevacizumab), comparison (the before mentioned treatments compared with each other, with placebo or with other treatments, such as: photodynamic therapy with Verteporfin, etc), outcomes (efficacy and/or safety), and design (phase II, III clinical trials or case series with at least two cases). The studies' critical assessment was run with CASPe scale for clinical trials. The data's synthesis is qualitative.

**RESULTS:** Of the search, 495 paper references were achieved. The first selection was focused on: discarding duplicates; excluding those papers whose title did not match the topic to be assessed; and selecting those papers, which met the inclusion criteria, through reading their summaries. After this selection, 453 papers were excluded (86 of them were duplicates) and 42 were selected for full reading. After reading these 42 papers, 25 were selected for systematic review. Of them, only 4 were phase III clinical trials (which resulted in 5 papers), two on Ranibizumab (both with medium quality) and two on Pegaptanib (one of medium and another of low quality). The remaining 20 papers corresponded to studies of a range of designs; and they were only used to extract additional information on the drugs' adverse effects, except for the case of Bevacizumab, which –as there were no clinical trials- were also used to assess the effectiveness. Ranibizumab, as compared to placebo as to Verteporfin, is the drug that gets better results in terms of AMD stabilization

(between 0 and 1.2% of severe visual losses as opposed to 13-14% in the control groups), and it even achieves improvement in visual acuity in some cases. Pegaptanib was only compared to placebo, also showing less frequency of visual severe losses. The case series on Bevacizumab showed improvements in visual acuity after treatment and reduction in the lesions' size. Serious adverse effects hardly happened in all treatments. The adverse effects' sum (of any magnitude, although most of them were mild and transitory) was more frequent in the groups treated with Ranibizumab and Pegaptanib than in the control ones (placebo and Verteporfin). The case series on Bevacizumab showed similar adverse effects with this drug than the clinical trials on Ranibizumab.

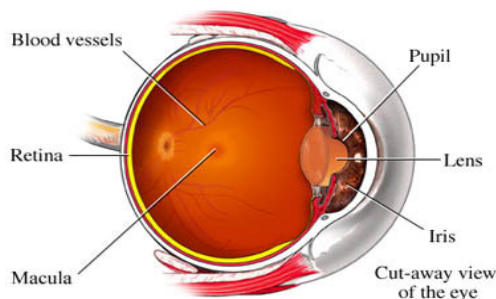
**CONCLUSIONS:** The treatment with Ranibizumab showed the best results as regards to efficacy based on evidence of a medium quality. The evidence on efficacy and safety of Bevacizumab is limited, for no clinical trial has been published up to date. However the results from the case series show improvements after treatment and it had similar adverse effects to Ranibizumab's. The treatment with Pegaptanib showed better results than placebo, above all in terms of severe visual losses, but of a lesser magnitude than those found with Ranibizumab (indirect comparison).



## INTRODUCCIÓN

### EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es un proceso degenerativo del centro sensitivo de la retina (la mácula) y, por tanto, del centro del campo visual. La mácula es la parte de la retina que permite al ojo ver detalles finos en el centro del campo de la visión. La degeneración se produce por una descomposición parcial del epitelio pigmentario de la retina, que es la capa aislante entre la retina y la coroides (la capa de vasos sanguíneos detrás de la retina). El epitelio pigmentario de la retina actúa como un filtro para determinar qué nutrientes llegan hasta la retina desde la coroides, manteniendo alejados muchos componentes de la sangre que son dañinos para la retina. Su alteración comporta una disminución de la visión central, no afectándose generalmente la visión periférica. Los síntomas principales son: agudeza visual central disminuida, escotoma central (un punto ciego en el campo visual) y metamorfopsia (distorsión de la imagen).



Fuente: [www.carenewengland.org](http://www.carenewengland.org)

La DMAE es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual inferior a 20/200) en el mundo occidental en personas de más de 55 años<sup>1,2</sup>. Afecta aproximadamente a 2.4 millones de Americanos, de los cuales 937.000 tienen una edad media de 40 años. Actualmente, se estima que hay más de 600.000 españoles con DMAE. Esta patología, según la Organización Mundial de la Salud, aumentará de forma importante su prevalencia en las próximas décadas, como consecuencia del incremento de la esperanza de vida y el progresivo envejecimiento de la población. Se espera que 5.5 millones de americanos se vean afectados por esta condición hacia el año 2020-6.

Los principales factores de riesgo de la DMAE son: la edad (factor de riesgo más importante), el sexo femenino (la DMAE es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres), la hipertensión arterial, el tabaco

(aumenta el riesgo de pérdida visual en un 30 a 50%), los antecedentes familiares de DMAE y el alto nivel de colesterol en la sangre, entre otros. La exposición solar y la dieta podrían contribuir, pero no se han obtenido datos concluyentes sobre su participación en la etiología de la enfermedad<sup>7</sup>.

Se han identificado dos tipos principales de DMAE<sup>8</sup>:

- La forma seca o atrófica: Representa un 80 % de los casos y se inicia con la formación de unos depósitos amarillentos llamados drusas en el área central de la retina. Las drusas son materiales de desecho de las células fotorreceptoras. Su acumulación progresiva compromete la nutrición de las propias células y produce isquemia y muerte de las células sensibles a la luz en la mácula, con lo que se forman áreas de atrofia que llevan a una pérdida visual irreversible (atrofia geográfica).
- La forma húmeda o exudativa: Afecta aproximadamente al 15% de los pacientes y es la más grave, siendo responsable del 90 % de las pérdidas de visión severa asociadas a DMAE. Esta forma de DMAE se caracteriza por una neovascularización coroidea, que invade el espacio subretiniano y que a menudo provoca exudación y hemorragia<sup>4</sup>. La neovascularización coroidea se asocia también a otras afecciones como la miopía patológica, las estrías angioides y las enfermedades inflamatorias intraoculares (uveítis), pero la DMAE es la causa principal.

La angiografía con fluoresceína permite confirmar la presencia y la localización de la neovascularización, así como determinar el tamaño y el tipo de la lesión. Si la lesión se encuentra bien definida y delimitada desde las fases iniciales de la angiografía y con exudación en las fases tardías se denomina neovascularización coroidea clásica, mientras que si no lo está se considera neovascularización coroidea oculta. La forma clásica está asociada a una progresión más rápida que la forma oculta y algunas lesiones pueden tener componentes clásicos y ocultos. Así, la neovascularización coroidea, según el tipo de lesiones, se clasifica en los siguientes tipos:

- Clásica: sin componente oculto.
- Predominantemente clásica: se define como aquella lesión en que el área de neovascularización clásica ocupa el 50% o más del área de la totalidad de la lesión (incluye neovascularización oculta, sangre y otros componentes que bloquean la fluorescencia).
- Mínimamente clásica: es una lesión en que el área de neovascularización clásica ocupa menos del 50% (pero superior al 0%) del área de la lesión completa.
- Oculta: existencia de lesiones ocultas sin ninguna evidencia de lesiones clásicas.

Se estima que entre un 15% y un 20% de nuevos casos de DMAE neovascular corresponden probablemente a lesiones clásicas<sup>1,4</sup>.

Por otra parte, según la localización de la lesión, la neovascularización coroidea puede ser subfoveal (afecta al centro de la

fóvea), yuxtafoveal (situada a una distancia de 1-199/ $\mu\text{m}$  del centro de la fovea) y extrafoveal (situada a más de 200/ $\mu\text{m}$  del centro de la fovea).

La DMAE es una enfermedad de afectación bilateral y asimétrica (suele estar afectado antes un ojo que el otro). Se estima en un 15% la incidencia acumulada anual de la lesión en el segundo ojo, por lo que se aconseja a los pacientes con lesión unilateral el control periódico de la visión. Generalmente, un 42% de los pacientes con DMAE neovascular de un ojo desarrolla la enfermedad en el otro ojo en los 5 años siguientes.

La forma más fácil de determinar si se padece la enfermedad es usar la rejilla de Amsler. Otros exámenes para evaluar la retina pueden ser: la agudeza visual, la angiografía con fluoresceína (en algunas ocasiones angiografía con verde de indocianina) y la tomografía de coherencia óptica, que es como una "ecografía con luz" (interferometría de baja coherencia que permite obtener imágenes y mediciones de la mácula con una resolución de 10 micras)<sup>9</sup>.

Para la valoración de la agudeza visual se necesita una escala visual de optotipos, como el test de la E de Snellen, situada a 6 metros para valorar la visión lejana y una lámina de lectura para la visión próxima. Los optotipos son los objetos o figuras destinados a la determinación de la agudeza visual. El agujero estenopeico es una tarjeta negra, circular, con un orificio central de alrededor de 2 mm de diámetro, que se coloca ante el ojo que se va a explorar. Su uso corrige parcialmente las ametropías (defectos de refracción), dando una idea de la visión que tendría el paciente tras una correcta corrección óptica. La agudeza visual se expresa como una fracción. El número superior se refiere a la distancia entre el paciente y la tabla, la cual es generalmente de 20 pies (6 m). El número inferior indica la distancia a la que una persona con vista normal podría leer la misma línea que el paciente leyó correctamente<sup>1</sup>. Normalmente se utiliza un equivalente a este test que es el optotipo del ETDR (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), utilizado para la medición de la agudeza visual en pacientes con baja visión.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR HÚMEDA

Los únicos tratamientos de uso autorizados para la DMAE hasta el año 2005, eran la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica con Verteporfina, siendo este último el tratamiento más utilizado. Sin embargo, estos tratamientos son apropiados sólo en algunos tipos de pacientes, lo que deja a otros sin opciones. Así, el láser térmico es útil únicamente en los pacientes con lesiones pequeñas extrafoveales, y la terapia fotodinámica con Verteporfina está indicada en los pacientes que presentan los subtipos de la DMAE neovascular denominados como clásica y predominantemente clásica. Ésta se usa desde el año 2000 y consiste en la inyección intravenosa de una sustancia fotosensibilizante (Verteporfina) que se une al tejido neovascular. Posteriormente se aplica

---

<sup>1</sup> Por ejemplo, 20/20 se considera normal; 20/40 indica que la línea que el paciente leyó correctamente a los 20 pies (6 m) pudo ser leída por una persona con visión normal a los 40 pies (12 m).

un láser no térmico que activa la Verteporfina para la destrucción selectiva de los neovasos sin lesionar significativamente la retina<sup>10</sup>.

Ambos tratamientos pueden producir efectos adversos. El láser térmico puede dañar el tejido sano de la retina de la zona a tratar, provocando así una disminución instantánea de la visión y un escotoma visual permanente. La terapia fotodinámica con Verteporfina se asocia con alteraciones tales como visión borrosa y pérdida de visión, entre otros defectos en el campo visual, además de fotosensibilidad durante los días siguientes a la administración de la Verteporfina. La inyección de Verteporfina también puede provocar dolor lumbar y hemorragia subretiniana severa<sup>10,11</sup>.

A medida que han ido aumentando los conocimientos sobre la patogenia de la DMAE neovascular, se han ido desarrollando terapias farmacológicas dirigidas a los mecanismos que la originan. Numerosos estudios han sugerido la existencia de una relación causal entre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y diversas enfermedades del ojo humano en las que se producen neovascularización y aumento de la permeabilidad vascular<sup>1</sup>.

El VEGF juega un papel central en la patogénesis de la neovascularización coroidea. Provoca la neovascularización al estimular la proliferación celular, la permeabilidad vascular, y la inflamación ocular. Los niveles de VEGF están aumentados en el epitelio pigmentario de la retina y en los vasos sanguíneos coroideos de la mácula en la DMAE húmeda y en el humor vítreo de la mayor parte de pacientes con retinopatía proliferativa diabética y con oclusión de la vena retiniana. Los niveles de VEGF raras veces están elevados en pacientes sin neovascularización ocular.

La terapia antiangiogénica ha dado por lo general unos resultados desalentadores: el Interferón b, la Talidomida y la Triamcinolona, todos ellos con propiedades inhibitorias de la angiogenesis, no han mostrado ninguna eficacia en estudios clínicos piloto<sup>12</sup>. Sin embargo, en la actualidad, existen tres fármacos antiangiogénicos que tienen interés: el Pegaptanib de sodio (que inhibe la isoforma proteica más activa del VEGF: VEGF165) y dos inhibidores no específicos del VEGF (Bevacizumab y Ranibizumab, que inhiben todas las isoformas proteicas del VEGF). Estas nuevas opciones terapéuticas son las que se valorarán en el presente informe

## DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE TRATAMIENTO VALORADAS EN ESTE INFORME

El Pegaptanib de sodio ha sido el primer inhibidor selectivo del VEGF165 (principal isoforma patológica en el ojo humano) y fue aprobado por la FDA en 2006 para la DMAE húmeda. Es un aptámero que posee una estructura tridimensional compleja que se une al VEGF impidiendo la unión de éste a sus receptores<sup>11</sup>.

Como se ha comentado, Bevacizumab y Ranibizumab son inhibidores no específicos del VEGF. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF, inhibiendo así su unión a sus receptores y deteniendo la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La Agencia Europea del Medicamento aprobó su comercialización en Enero del 2005 como tratamiento de primera línea de

pacientes con cáncer de colon o recto metastático<sup>13</sup>, pero no para su uso de forma intravítrea en la DMAE. Sin embargo, este fármaco se está utilizando fuera de indicación (off-label) en esta patología de forma intravítrea, tratamiento que ha estado ganando aceptación desde mediados de 2005.

Ranibizumab es un anticuerpo fragmentado del Bevacizumab que fue aprobado por la FDA y EMEA en el año 2006 para el tratamiento intravítrea de la DMAE húmeda. Si se comparan uno y otro se podría decir que el Ranibizumab es aproximadamente un tercio el tamaño de Bevacizumab (48 contra 149 kilodaltons). Teóricamente, el menor tamaño permitiría una mayor penetración en la retina después de la inyección intravítrea. El Ranibizumab tiene una vida media sistémica más corta (4 contra 20 horas del Bevacizumab) y más afinidad por el VEGF. Sin embargo, el Bevacizumab tiene dos sitios de anclaje por molécula, mientras que el Ranibizumab tiene tan sólo uno. No se conoce si las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ambos anticuerpos son clínicamente relevantes. El alto interés por el Bevacizumab se debe a su semejanza molecular con el Ranibizumab, su disponibilidad en el mercado antes de la aprobación de éste (aunque no autorizado para el tratamiento de la DMAE), la eficacia de Ranibizumab, las limitaciones de otras terapias, y su precio bajo. En la Tabla 1 se muestra la comparación de precios de todos los fármacos respecto al Bevacizumab.

Hasta ahora, de los nuevos tratamientos, el que parece presentar mejores resultados en la DMAE, demostrados mediante ensayos clínicos en fase III, es Ranibizumab<sup>14,15</sup>. La administración de múltiples terapias puede ser necesaria en algunas ocasiones, pudiendo experimentar algunos pacientes la pérdida de visión debido a la progresión de la enfermedad a pesar de tratamientos de repetición. El empleo de una terapia particular, generalmente es determinado por la posición y la severidad de la neovascularización coroidea.

FARMACO	Presentación	Posología	Coste por sesión	Coste por persona-año	Diferencia por año
Verteporfina	Vial 15 mg	15 mg/3 meses	1.171,64 €	4.686 €	4.518 €
Pegaptanib	Vial 0.3 mg	0.3 mg/6 semanas	649,27 €	5.843 €	5.675 €
Bevacizumab	Vial 100 mg	1.25 mg/4 semanas	4,44 €	53,31 €	-
Ranibizumab	Vial 3 mg	0.5 mg/4 semanas	194,2 €	2.330 €	2.277 €

<sup>2</sup> Información de los precios por vial suministrada por el informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío, 2007. Se ha supuesto un aprovechamiento total de los viales de Bevacizumab (80 sesiones por vial) y Ranibizumab (6 sesiones por vial) para los cálculos, situación que en la práctica puede llegar a ser difícil de conseguir. Hay también propuestas de tratamiento con un menor número de sesiones al año, tanto para Bevacizumab (9 sesiones en vez de 12) y para Ranibizumab (6 en vez de 12), con lo que el precio bajaría en ambos casos.

En Septiembre de 2006, fruto del consenso de especialistas europeos en retina, se publicaron las Guías Europeas para el manejo de la DMAE neovascular. Estas guías proponen el uso de la terapia con láser sólo para la forma no foveal de neovascularización y la terapia fotodinámica con Verteporfina para la neovascularización clásica (forma más agresiva de la enfermedad). Por último, el Pegaptanib y el Ranibizumab son recomendados para todos los tipos de DMAE húmeda<sup>16</sup>. No hay que olvidar, sin embargo, que ninguno de los nuevos fármacos (Ranibizumab, Pegaptanib o Bevacizumab) están exentos de tener efectos adversos<sup>17,18</sup>.

Aunque como se ha comentado anteriormente el Bevacizumab no está aprobado para uso intravítreo, un programa de farmacovigilancia específico<sup>19</sup> ha recogido datos de seguridad de 5.228 pacientes, a partir de información voluntaria de médicos de todo el mundo a través de Internet.

## CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

El tratamiento de la DMAE húmeda ha ido pasando de las terapias destructivas no selectivas a las destructivas selectivas; entrando ahora en una nueva fase, con las terapias inhibitoras (anti-VEGF). Sin embargo, de momento, todos los tratamientos contra la degeneración macular están dirigidos a detener la pérdida de la visión, no habiendo tratamientos que puedan revertir el daño.

La función, eficacia y seguridad de las terapias anti-VEGF para tratar la DMAE se evaluaron por primera vez en los ensayos clínicos con Pegaptanib de sodio (nombre comercial: Macugen de Pfizer); y posteriormente en los ensayos con Ranibizumab (nombre comercial: Lucentis, de Genentech).

En Estados Unidos, hace más de un año que se está utilizando el Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE, habiéndose empleado en más de 50.000 pacientes<sup>20</sup>. Sin embargo no se han realizado ensayos clínicos con asignación aleatoria, por lo que no parece haber de momento resultados científicamente demostrados y aceptados.

Actualmente, en España está autorizada la comercialización y prescripción tanto del Pegaptanib como del Ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular<sup>21</sup>, pero no de Bevacizumab. Por ello, Bevacizumab (autorizado para cáncer colorrectal metastásico) se utiliza fuera de autorización (off-label) en la DMAE en España, situación similar a la de otros países.

Antes de iniciar la revisión, se exploró el estado actual del conocimiento sobre los diferentes tratamientos actuales para la degeneración macular asociada a la edad (Pegaptanib, Ranibizumab y Bevacizumab). Para ello, se realizó una búsqueda preliminar de la literatura médica, dirigida a identificar posibles revisiones sistemáticas sobre el tema, no encontrándose ninguna sobre el Ranibizumab o Pegaptanib. Respecto al Bevacizumab se encontró una revisión no sistemática<sup>4</sup>, cuyo objetivo era revisar la eficacia y seguridad del mismo en el tratamiento de la DMAE. Se trata de una revisión que incluye artículos

desde 1966 hasta enero de 2007. Concluye que los estudios no controlados apoyan la utilización del Bevacizumab intravítreo en la DMAE durante un periodo de 3 meses a 1 año, subraya el precio bajo como ventaja significativa del Bevacizumab, y señala que es necesario que se realicen estudios controlados para caracterizar la seguridad y la eficacia del Bevacizumab intravítreo, así como determinar el régimen de tratamiento óptimo.

Dado que no se han hallado revisiones sistemáticas sobre la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos propuestos para el tratamiento de la DMAE, se ha considerado de interés plantear una revisión sistemática que identifique la literatura existente y valore la calidad de la misma y sus resultados. Esta revisión intenta dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el perfil de seguridad y eficacia de los tres nuevos fármacos para el tratamiento de la DMAE húmeda Pegaptanib, Bevacizumab y Ranibizumab?

## **OBJETIVO**

Revisar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Ranibizumab, Pegaptanib y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad en términos de eficacia y efectos adversos de cualquier magnitud.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura médica para identificar los estudios y revisiones relevantes durante el periodo comprendido entre Enero de 1996 hasta Mayo de 2007.

### BÚSQUEDA LA LITERATURA

#### Bases de datos y estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda inicial exploratoria, dirigida a encontrar revisiones sistemáticas, utilizando como palabras claves los nombres de las intervenciones (“Ranibizumab”, “Bevacizumab”, “Pegaptanib”) y la enfermedad (“Macular degeneration”). Se encontró una revisión no sistemática<sup>4</sup>, cuyo objetivo era valorar la eficacia y seguridad del Bevacizumab (*off-label*) en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), incluyendo artículos de 1966 hasta enero de 2007. No se encontraron revisiones sistemáticas sobre ninguno de los tres fármacos.

En segundo lugar, se realizó la búsqueda bibliográfica detallada. Ésta incluyó las bases de datos MEDLINE, COCHRANE Library y EMBASE. También se consultó INAHTA, Universidad de York, ECRI, ClinicalTrials, y algunos otros sitios en Internet. Las estrategias de búsqueda se presentan a continuación.

La estrategia de búsqueda en MEDLINE (1996 hasta Mayo 2007) fue la siguiente:

1. macular degeneration.m\_titl. (1939)
2. choroidal neovascularisation.m\_titl. (103)
3. exp Macular Degeneration/co, di, dt, ec, th [Complications, Diagnosis, Drug Therapy, Economics, Therapy] (3070)
4. Choroidal Neovascularization/co, di, dt, ec, th [Complications, Diagnosis, Drug Therapy, Economics, Therapy] (1118)
5. 1 or 2 or 3 or 4 (4395)
6. (Becavizumab or Ranibizumab or Pegaptanib).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (957)
7. Antibodies, Monoclonal/ae, ct, tu, de, ec [Adverse Effects, Contraindications, Therapeutic Use, Drug Effects, Economics] (13892)

8. Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, tu, de, ec [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Therapeutic Use, Drug Effects, Economics] (16273)
9. Angiogenesis Inhibitors/ad, ae, ct, tu, ec [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Therapeutic Use, Economics] (2820)
10. 6 or 7 or 8 or 9 (54418)
11. 5 and 10 (280)

La estrategia de búsqueda en EMBASE (1996 mayo 2007) fue la siguiente:

1. macular degeneration
2. Bevacizumab OR Ranibizumab OR pegaptinib
3. monoclonal antibody
4. angiogenesis inhibitor
5. agents acting on the eye
6. 1 or 2
7. 3 or 4 or 5
8. 6 and 7

La estrategia de búsqueda en la COCHRANE LIBRARY fue la siguiente: macular degeneration and (Becavizumab OR Ranibizumab OR Pegaptanib).

### Resultado de la búsqueda

El número de artículos obtenidos tras realizar la búsqueda en las diferentes bases de datos se presenta a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Número de artículos localizados en cada base de datos (no se han quitado los duplicados)						
MEDLINE	EMBASE	COCHRANE	CLINICAL TRIALS	ECRI	Univ. YORK	OTROS
283	148	19	34	5	4	2
TOTAL: 495 artículos						

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se seleccionaron los artículos originales hallados en la búsqueda de 1996 a 2007. Para la selección de los artículos se definieron los siguientes criterios de inclusión:

## Diseño

Para valorar la eficacia y efectividad de los fármacos se consideró incluir los siguientes tipos de estudios:

- Revisiones sistemáticas.
- Ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECAs) (fase III).
- Estudios observacionales con grupo control (estudios de cohortes o casos y controles) o sin grupo control, incluyendo las series de casos (mínimo 2 personas). Estos estudios observacionales se consideraron para valorar la efectividad únicamente en el caso de que no se hubieran encontrado ensayos clínicos del fármaco en cuestión.

Para valorar los efectos adversos se consideró la inclusión de todos estos tipos de estudios para todos los fármacos.

Las revisiones no sistemáticas no se han incluido, sólo se han utilizado para la búsqueda indirecta de ensayos clínicos que pudieran no haberse encontrado por otra vía.

## Población

- Criterios de inclusión:  
Pacientes de 45 o más años diagnosticados de DMAE húmeda, con cualquier tipo de lesiones de neovascularización coroidea.
- Criterios de exclusión:
  - Tratamiento previo con otros antiangiogénicos en el ojo a estudio.
  - Pacientes con retinopatía diabética.
  - Otras causas de neovascularización coroidea.
  -

## Intervenciones a comparar

- Nuevas intervenciones: Ranibizumab, Bevacizumab y Pegaptanib. No se consideraron los estudios sobre estas intervenciones administradas por vía sistémica.
- Intervenciones con las que se comparan: Cualquier otra alternativa, como la terapia fotodinámica con Verteporfina o placebo.

## Medidas de resultado

Artículos que contengan información acerca de al menos alguno de los siguientes resultados:

- Eficacia/ Efectividad: Medidas objetivas o subjetivas de mejora de la visión e impacto en la calidad de vida.
- Seguridad: Efectos adversos de cualquier tipo.

## EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.

Se ha realizado la evaluación crítica de los ensayos clínicos en fase III seleccionados a partir de la búsqueda que abarcaba el período 1996-2007. No se ha realizado lectura crítica de otro tipo de estudios encontrados.

La evaluación la ha realizado una sola persona, utilizando las 6 primeras preguntas de las recomendaciones del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) para ensayos clínicos, adaptadas por CASP España (ver Anexo 1). Al objeto de detallar los resultados, se han dividido las preguntas en dos bloques, tal como las separa la escala, tomando las tres primeras como preguntas clave y las tres siguientes como secundarias. La evaluación de los ECAs fue realizada por una persona. Previamente se realizó un entrenamiento y se comparó la evaluación de uno de los ensayos clínicos con la realizada de forma independiente por una persona con dilatada experiencia en lectura crítica. Se cotejaron las respuestas y resolvieron las dudas sobre posibles dificultades para responder las preguntas del CASPe en el resto de los ensayos.

## EXTRACCIÓN DE DATOS

La extracción de la información se realizó por una única persona.

## SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó una síntesis cualitativa. El metanálisis no fue posible debido a que ninguna de las comparaciones abordadas en los ensayos clínicos encontrados se evaluó en más de un estudio. La valoración crítica de la calidad de los estudios se ha utilizado para matizar las conclusiones.

## RESULTADOS

### SELECCIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

En la búsqueda se obtuvieron 495 referencias. En una primera fase se eliminaron los duplicados dentro de cada búsqueda y entre ellas, quedando 409 artículos.

La segunda fase estuvo dirigida a excluir aquellos artículos que por título y resumen no se correspondían con la pregunta de investigación o que no eran estudios originales o revisiones sistemáticas. En esta fase se excluyeron 367 artículos, la mayoría por no corresponderse con la pregunta de investigación. Los motivos principales de exclusión en esta fase se muestran en la Tabla 3. Cabe destacar que entre las revisiones no sistemáticas excluidas, estaban un informe del National Institute for Clinical Excellence sobre la comparación del Ranibizumab y el Pegaptanib con tratamientos estándares para la degeneración macular<sup>22</sup> y una revisión narrativa sobre la eficacia y seguridad (off-label) del Bevacizumab<sup>4</sup>. Ambas se utilizaron para comprobar que no aportaban ningún estudio adicional sobre la búsqueda realizada. No se incluyó ningún ensayo de los localizados en el registro Clinical Trials, ya que en su mayoría estaban en fase de reclutamiento o en proyecto. Al final de esta fase de selección por título y resumen quedaron 42 artículos para lectura a texto completo.

En la tercera y última fase de la selección, mediante la lectura a texto completo, se excluyeron 16 estudios, quedando finalmente seleccionados 26 artículos (sobre 25 estudios) para la revisión sistemática. De los 16 excluidos, 10 eran revisiones no sistemáticas y 6 eran artículos originales que se excluyeron por diversos motivos (expuestos en la Tabla 4).

MOTIVO PRINCIPAL DE EXCLUSIÓN	NÚMERO
1. No son estudios originales ni revisiones sistemáticas (revisiones narrativas, cartas, comentarios, ensayos clínicos en proyecto, etc.)	108
2. El resumen no se corresponde con la pregunta de investigación	68
3. El título no se corresponde con la pregunta de investigación	191

**Tabla 4. Motivos de exclusión de los artículos originales excluidos tras lectura a texto completo**

ARTÍCULO	MOTIVO PRINCIPAL DE EXCLUSIÓN
Michels <sup>23</sup> 2005	Es un ensayo clínico no controlado en el cual se utiliza el Bevacizumab de forma sistémica.
Rosenfeld <sup>24</sup> 2005	Es un ensayo clínico Fase I sin asignación aleatoria y versa sobre la máxima dosis tolerada de Ranibizumab.
Rosenfeld <sup>25</sup> 2006	Es un ensayo clínico Fase I con asignación aleatoria sobre tolerabilidad y efectividad de la aplicación del Ranibizumab en 3 escalas de dosis diferentes. No habla de efectos secundarios.
Augustin <sup>26</sup> 2006	Es una serie de casos en la cual se administra una triple terapia conjunta, que incluye sólo uno de los fármacos de interés.
Steinbrook <sup>27</sup> 2006	Es un estudio descriptivo, y versa sobre el precio del Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular.
Moshfeghi <sup>28</sup> 2006	Es un estudio clínico no controlado donde se utiliza el Bevacizumab de forma sistémica.

De los 25 estudios originales (26 artículos) finalmente incluidos, 4 eran ensayos clínicos controlados y aleatorizados<sup>1,14,15,29</sup>, que dieron lugar a 5 artículos. Los ensayos eran 2 sobre Ranibizumab (Ranibizumab vs placebo<sup>15</sup> y Ranibizumab vs Verteporfina<sup>14</sup>) y 2 sobre Pegaptanib (Pegaptanib vs placebo<sup>1</sup> y Pegaptanib continuado vs Pegaptanib con interrupción del tratamiento<sup>29</sup>). El ensayo que comparaba Ranibizumab y placebo dio lugar a dos publicaciones: el artículo principal del ensayo<sup>15</sup> y un análisis de subgrupos retrospectivo<sup>30</sup>.

Los 21 artículos restantes fueron los siguientes:

- Sobre Ranibizumab: 2 ensayos en fase I/II<sup>31,32</sup> y 1 serie de casos<sup>33</sup>.
- Sobre Pegaptanib: 5 series de casos<sup>34-38</sup>.
- Sobre Bevacizumab por vía intravitrea: 13 series de casos<sup>19,39-50</sup>.

## VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Sólo se valoró la calidad de los ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECAs) incluidos en la revisión. La calidad de estos estudios fue muy variable, no presentando ninguno de ellos una puntuación máxima en las preguntas clave de la escala CASPe, (Tabla 5).

Para aportar toda la información relevante sobre la calidad de los estudios, es necesario detallar algunos aspectos específicos sobre tres de los ensayos clínicos recogidos en la Tabla 4:

### Ensayo de Rosenfeld<sup>15</sup> 2006

En este ensayo, al cabo de un año se hicieron públicos los resultados y se ofreció Ranibizumab a todos los pacientes. Aunque esto no

parece justificado y podría llevar a considerar inadecuado el seguimiento, la pregunta 3 de la escala CASPe se contestó afirmativamente; dado que el cambio de protocolo ocurrió sólo 2 meses antes de la finalización del seguimiento del último paciente incluido en el estudio, y que de haber un sesgo tendría el sentido de infraestimar el efecto de Ranibizumab

**Tabla 5. Valoración crítica de los ensayos clínicos mediante la escala CASPe**

ESTUDIO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Suma P1-P3/P4-P6
Rosenfeld <sup>15</sup> (2006)	Sí	No se	Si	3/3	Si	Si	2/3
Brown <sup>14</sup> (2006)	Si	No se	Si	1/3	Si	Si	2/2
Gragoudas <sup>1</sup> (2004)	Sí	Sí	No	3/3	Sí	Si	2/3
Mills <sup>29</sup> (2006)	Sí	No	Si	0/3	No se	No se	2/0

*P1-P2-P3: Se refieren a las tres preguntas clave de la escala CASPe (claridad de la pregunta –P1- adecuación de la aleatorización –P2- y adecuación del seguimiento –P3).*

*P4-P5-P6: Se refieren a las tres preguntas de detalle de la escala CASPe (enmascaramiento –P4- similitud de los grupos al inicio del ensayo –P5-, tratamiento similar de los grupos de comparación –P6-).*

#### **Ensayo de Gragoudas<sup>1</sup> 2004**

En este ensayo se administró terapia fotodinámica a los pacientes con lesiones predominantemente clásicas. El porcentaje de pacientes sometidos a dicha terapia fue ligeramente superior en los tratados con las inyecciones control que en los tratados con Pegaptanib, lo que sugiere la posibilidad de un sesgo. La magnitud del sesgo no puede conocerse, si bien iría en sentido de infraestimar la eficacia del Pegaptanib. Dado que la diferencia entre los grupos no fue importante y que de haber sesgo perjudicaría al Pegaptanib, se ha respondido afirmativamente a la pregunta 6 de la escala CASPe (sobre si se ha tratado por igual a los dos grupos).

#### **Ensayo de Mills<sup>29</sup>**

Este ensayo no especifica nada de las características iniciales de los pacientes ni sobre si los grupos eran similares al inicio del estudio (en cuanto a sexo, edad y otras variables que pueden ser clínicamente relevantes).

## **RESULTADOS SOBRE EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS DE LAS NUEVAS TERAPIAS**

La población de los estudios estaba compuesta por pacientes con degeneración macular húmeda asociada a la edad, con cualquier tipo de lesiones. En la Tabla 6 se pueden ver los detalles sobre la población e intervenciones comparadas en cada uno de estos estudios, y en las Tablas

7 y 8 pueden encontrarse los resultados detallados de todos estos ensayos clínicos (la tres tablas están situadas al final del apartado de Resultados).

## RESULTADOS DE RANIBIZUMAB

Los resultados del Ranibizumab se evaluaron en dos ensayos clínicos que dieron lugar a 3 publicaciones<sup>14,15,30</sup>. Uno de ellos lo compara con placebo y el otro con la terapia fotodinámica con Verteporfina.

El número total de sujetos que se incluyeron en los estudios es de 1.139. El tipo de lesión que presentaban era diverso, desde lesiones predominantemente clásicas a lesiones ocultas sin lesiones clásicas. En ambos ensayos, el tamaño de la lesión no fue de más de 12 áreas del disco óptico (1 área del disco óptico equivale a 2,54 mm<sup>2</sup>). La agudeza visual corregida en ambos ensayos al inicio del estudio fue de 20/40 a 20/230 (el equivalente de la escala de Snellen se halló con el optotipo ETDRS<sup>3</sup>).

El tiempo de seguimiento previsto en ambos ensayos fue de 2 años. En el ensayo que compara Ranibizumab con placebo, se cambió el protocolo después de un año de seguimiento, ofreciéndose el fármaco activo a todos los sujetos del grupo control. El ensayo que compara Ranibizumab con Verteporfina aún no ha publicado más que los resultados tras 12 meses de seguimiento. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que no tuvieron una pérdida importante de visión (concretamente, perdieron menos de 15 letras). Los criterios considerados por los autores como secundarios fueron el mantenimiento de la agudeza visual o mejora de la misma, el número medio de ganancia de letras y la pérdida severa de visión (definida como la pérdida de más de 30 letras). Los efectos adversos también se describen en cada uno de ellos.

La calidad de los estudios, medida con la escala CASPe, fue prácticamente similar. Los dos tuvieron una puntuación de 2 en las preguntas clave de la escala, con 2 y 3 puntos en las preguntas de detalle; lo que denota una calidad mediana<sup>14,15</sup>.

### Eficacia

En ambos ensayos clínicos, los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento con Ranibizumab.

Uno de los ensayos clínicos es el de **Rosenfeld 2006**<sup>15</sup>, que compara el Ranibizumab frente a placebo. El período de estudio fue de 2 años, incluyendo un total de 716 pacientes.

A los 12 meses de seguimiento se encontró que el porcentaje de pacientes que perdieron menos de 15 letras fue aproximadamente de 94,5% para ambas dosis de Ranibizumab, comparado con 62,2% en el grupo placebo ( $p < 0,001$  para ambas comparaciones). A los 24 meses el porcentaje fue del 90-92% en los dos grupos de Ranibizumab y de 52,9%

---

<sup>3</sup> ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): Utilizado en un principio para medir la agudeza visual de forma más grosera en pacientes diabéticos.



en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Las pérdidas graves de lesión ( $> 30$  letras) fueron significativamente mayores en el grupo placebo.

Los beneficios en la agudeza visual asociados al Ranibizumab fueron independientes del tamaño, tipo de lesión o agudeza visual basal. Respecto a la agudeza visual a los 12 meses de seguimiento, entre el 38,7% y el 40,0% de los que recibieron Ranibizumab tuvieron un resultado de 20/40 o mejor, frente al 10,9% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Estos resultados fueron similares a los dos años.

Aparte del artículo principal sobre el ensayo clínico<sup>15</sup>, se publicó un artículo sobre el mismo ensayo con un análisis retrospectivo, cuyo objetivo era determinar la efectividad del Ranibizumab entre subgrupos de pacientes a los 24 meses<sup>30</sup>. Se formaron grupos en función de una serie de covariables (edad, agudeza visual basal, tipo de lesión coroidea y duración de degeneración macular húmeda), presentando mejores los pacientes tratados con Ranibizumab que los del grupo placebo en todos los subgrupos.

El otro ensayo clínico es el de **Brown 2006**<sup>14</sup>. La duración del estudio fue de dos años, aunque los resultados que se han publicado son los obtenidos tras el primer año de seguimiento. La población incluida fue de 420 pacientes.

El 94,3% de los pacientes del grupo de 0,3 mg de Ranibizumab y el 96,4% de los del grupo de 0,5 mg perdieron menos de 15 letras, comparado con el 64,3% de los del grupo de Verteporfina ( $p < 0,001$  para cada comparación). No hubo ningún caso de pérdida grave de visión ( $> 30$  letras) en los grupos de Ranibizumab, mientras que esto ocurrió en un 13% de los pacientes del grupo placebo.

De los resultados sobre agudeza visual, cabe destacar que entre un 31,4% y un 38,6% de los pacientes tratados con Ranibizumab tuvieron valores de 20/40 o mejores al año, frente a un 2,8% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

## Efectos Adversos

**Ensayo Rosenfeld<sup>15</sup> 2006.** Los efectos adversos fueron descritos a los 24 meses del estudio, identificándose 5 endoftalmitis<sup>4</sup> (1%) y 6 uveítis (1,3%) en los pacientes que recibieron Ranibizumab, no habiendo ningún caso en los pacientes con grupo placebo. Se produjeron 4 hemorragias vítreas, 2 con Ranibizumab y 2 con placebo, así como un único caso de desprendimiento de retina, que ocurrió en un paciente del grupo placebo.

El aumento transitorio de la presión ocular una hora después de la inyección fue más frecuente para todas las dosis de Ranibizumab que para el grupo placebo. Estos incrementos oscilaron entre 1,9 y 3,5 mmHg con Ranibizumab y entre 0,8 y 1,5 mmHg con placebo.

No hubo diferencias en la incidencia de cataratas ni en los efectos sistémicos entre los grupos de Ranibizumab y el placebo.

---

<sup>4</sup> Consideradas por los autores como presuntas endoftalmitis, ya que no se aisló el agente infeccioso.

**Ensayo Brown<sup>14</sup> 2006.** Entre los efectos adversos, se describen 2 casos de endoftalmitis (1,4%) y 1 caso de uveítis (0,7%) graves entre los 140 pacientes tratados con 0,5 mg de Ranibizumab, frente a ningún caso en el grupo de 0,3 mg de Ranibizumab ni en el grupo control. Se produjo un único caso de hemorragia vítrea, que ocurrió en un paciente del grupo de 0,3 mg de Ranibizumab (0,7%) y 2 casos de desprendimiento de retina (uno de ellos en el grupo de 0,3 mg de Ranibizumab y otro en el grupo de Verteporfina).

Los cambios transitorios en la presión ocular post-inyección fueron algo más frecuentes en los dos grupos de Ranibizumab (30 mmHg o más en un 8,8% en el grupo de 0,3 mg, 8,6% en el de 0,5 mg) que en el Verteporfina (4,2% con aumento de 30 mmHg o más), pero en el artículo no se aporta la significación estadística de estas diferencias. Algo similar ocurrió con la incidencia de cataratas que estuvo entre 10,9% y 12,9% en los grupos de 0,3 mg y 0,5 mg de Ranibizumab, comparado con el 7,0% del grupo de Verteporfina (de nuevo, sin datos de significación estadística).

No hubo diferencias en los efectos adversos sistémicos entre los grupos de comparación.

**Otros estudios.** Se incluyeron tres estudios adicionales para valorar los efectos adversos:

Uno de ellos, es un ensayo clínico en fase I/II sin grupo control<sup>31</sup>, en el que participaron 64 pacientes con lesiones neovasculares predominantemente o mínimamente clásicas. El estudio tuvo un seguimiento de 6 meses. Los efectos adversos se presentaron en más del 5% de los pacientes (todos tratados con Ranibizumab), siendo el más común la inflamación reversible, de grado medio a moderado. La incidencia de hemorragia vítrea fue de 5,7% en los tres primeros meses y de 3,8% en los tres meses siguientes. Hubo un caso de desprendimiento de retina (1,8%). El segundo efecto adverso más frecuente fue la hemorragia en la esclera menor o subconjuntival en el lugar de la inyección.

Tres sujetos desarrollaron serios efectos adversos durante el tratamiento con Ranibizumab. Uno de ellos sufrió una iridociclitis. Otro sufrió una endoftalmitis (infección por estafilococo coagulasa negativo), lo que supuso una tasa de endoftalmitis de 1,6% por ojo estudiado. Por último, un paciente diabético de 82 años sufrió una isquemia de la vena central de la retina.

El otro estudio es un ensayo clínico en fase I/II, con 162 pacientes, en el que se comparó Ranibizumab + Verteporfina con placebo + Verteporfina<sup>32</sup>. La duración fue de dos años, dándose los resultados a los 12 meses. Los efectos adversos que fueron más frecuentes en el grupo de Ranibizumab + Verteporfina, fueron los atribuidos al procedimiento de la inyección: inflamación intraocular (11,4%) y endoftalmitis confirmada (1,9%). Cuando se incluían los casos presuntos de endoftalmitis (con cultivo negativo) la incidencia de este efecto adverso se incrementaba a 4,8%. Sin embargo, las diferencias entre los grupos en la incidencia de endoftalmitis no alcanzaron significación estadística ( $p=0,54$ ). Además de la endoftalmitis, los efectos más frecuentes en el grupo de tratamiento de Ranibizumab más Verteporfina fueron los procesos de inflamación intraocular (13 episodios serios en 12 pacientes, entre iritis, iridociclitis, uveítis y vitritis; lo que supone una incidencia del 11,4%), comparado con ninguno en el grupo de Verteporfina ( $p=0,009$ ).

El incremento de la presión intraocular fue del 16,2% en el grupo de terapia combinada vs 1,8% en el grupo de Verteporfina con placebo ( $p < 0.007$ ). No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de cataratas (en torno al 10% en ambos grupo) ni en los efectos adversos no oculares (16,2% en el grupo combinado frente a 19,6% en el grupo de Verteporfina con placebo;  $p < 0,66$ ).

Por último se incluyó un artículo de dos casos de desprendimiento del epitelio pigmentario<sup>33</sup> a las 4 semanas de la inyección de Ranibizumab, en pacientes con DMAE asociada a separación del epitelio pigmentario.

## RESULTADOS DE PEGAPTANIB

Se encontraron dos estudios que forman parte de un ensayo clínico con dos momentos de asignación aleatoria; por lo que se han considerado como dos ensayos distintos. En la primera fase se comparaba el Pegaptanib frente a placebo<sup>1</sup>, con un seguimiento de 54 semanas. En ese momento, se volvieron a asignar aleatoriamente los pacientes, sometiéndolos a continuar el tratamiento de su grupo (ya fuera Pegaptanib o placebo) o a interrumpirlo<sup>29</sup>. El tiempo de seguimiento fue de 54 semanas en el primer ensayo. El segundo ensayo continuó la observación, después de la segunda asignación aleatoria hasta la semana 102. El número de pacientes en el segundo ensayo fue algo menor que en la primera fase (1053 de un total de 1186).

La calidad de los estudios, medida con la escala CASPe, fue de 2 puntos para ambos en las preguntas claves de la escala, si bien el primer ensayo falló en el seguimiento de los pacientes y en el segundo no quedaba clara la ocultación en la asignación aleatoria. En las preguntas de detalle obtuvieron 3 y 0 respuestas afirmativas respectivamente. Todo ello denota una calidad mediana del primer ensayo<sup>1</sup> y baja del segundo<sup>29</sup>.

### Eficacia

El estudio de **Gragoudas<sup>1</sup> (2004)**: corresponde al primer ensayo, con 1.186 pacientes, que va desde el momento de la primera asignación hasta las 54 semanas de seguimiento. En esta fase se comparó la administración intravítrea de diferentes dosis de Pegaptanib con inyecciones control, habiendo en total 4 grupos de comparación: Pegaptanib a dosis de 0,3 mg, 1 mg y 3 mg, y placebo.

El porcentaje de pacientes que perdió menos de 15 letras osciló entre 70% y 65% entre los grupos de Pegaptanib a dosis de 0,3 mg y 3 mg; siendo de 55% en el grupo placebo. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre cada grupo de Pegaptanib y el grupo placebo, pero el efecto no fue dosis dependiente. Asimismo, la pérdida severa de visión ( $\geq 30$  letras) fue más frecuente entre los pacientes que recibieron placebo (22%) que entre los que recibieron Pegaptanib (entre 8 y 10%), diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

La proporción de pacientes que mantuvieron o ganaron agudeza visual fue mayor entre los tratados con Pegaptanib que entre los que recibieron la inyección control (31%-37% frente a 23%;  $p = 0,003$ ). Se observó este beneficio terapéutico en todos los pacientes con todos los

subtipos angiográficos ( $p < 0,03$  para cada subtipo) y tamaño de lesión ( $< 4$  o  $\geq 4$  áreas papilares,  $p < 0,02$  para cada grupo).

El estudio de **Mills<sup>29</sup> (2006)**: Este ensayo se inició tras el anterior, comparando la proporción de fracasos entre aquellos pacientes que fueron asignados a interrumpir el tratamiento de estudio después de 54 semanas y los que siguieron recibéndolo. El objetivo explícito de los autores fue el de investigar la duración apropiada del tratamiento y minimizar en la medida de lo posible el número de inyecciones intraoculares. En primer lugar se compararon los pacientes que estuvieron en tratamiento con Pegaptanib durante los dos años (hasta la semana 102) frente a los que estuvieron los dos años sin tratamiento activo (bien dos años con placebo o el primer año con placebo y el segundo sin tratamiento). En esta comparación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, perdiendo menos visión los pacientes con Pegaptanib durante dos años (pérdida de menos de 15 letras: 59%, frente a 45% de los que no tuvieron tratamiento activo; RR=0,71, IC95% 0,58-0,88). En segundo lugar, se comparó el grupo con Pegaptanib el primer año y sin tratamiento el segundo año con el grupo que no tuvo tratamiento activo en ningún momento del periodo. Los resultados de esta comparación fueron similares a los de la anterior (RR=0,70; IC95%: 0,57-0,88), lo que a juicio de los autores va a favor de la hipótesis de que los efectos de Pegaptanib se mantienen en el tiempo.

### Efectos Adversos

Los efectos adversos descritos en el ensayo de clínico de Gragoudas, fueron los siguientes: endoftalmitis (1,3%, en la mayoría de los casos por *Staphylococcus epidermidis*), lesiones traumáticas del cristalino (0,7%), y desprendimiento de retina (en el 0,6% de los pacientes). Estos efectos se asociaron a una pérdida grave de agudeza visual en el 0,1% de los pacientes. Estaban relacionados con la inyección de Pegaptanib, ya que ninguno de ellos ocurrió en el grupo control.

Por otra parte, los efectos adversos que ocurrieron en ambos grupos de comparación, pero que fueron más frecuentes en el ojo tratado con Pegaptanib (frente a los que recibieron la inyección control), fueron: flóculos vítreos (33% frente a 8%,  $p < 0,001$ ), opacidades vítreas (18% frente al 10%,  $p < 0,001$ ), dolor ocular (34% frente a 28%) y queratitis punctata (32% frente al 27%). La incidencia de estos acontecimientos adversos no aumentó en el segundo año del tratamiento.

Para describir los efectos secundarios, se incluyeron además de los ensayos clínicos, 5 series de casos meramente descriptivas:

- Uno de los artículos describe la progresión de la neovascularización a las 6 semanas de la inyección con Pegaptanib en dos pacientes, pasando en uno de ellos de lesión oculta a clásica y aumentando la lesión mínimamente clásica el triple el tamaño de la lesión en el otro caso<sup>34</sup>.
- Otra serie describe dos casos de alergia al Pegaptanib<sup>35</sup> tras inyectarse de forma intravítrea en dos pacientes, provocando reacciones sistémicas: shock anafiláctico en un caso (tras la primera inyección) y rash cutáneo e hinchazón leve de los labios en otro (también tras la primera inyección). En ambos casos

desaparecieron los efectos y no se volvió a administrar el tratamiento.

- Otra serie de caso revisó a 79 pacientes a los que se les había administrado un total de 122 inyecciones, respecto al aumento de la presión intraocular<sup>36</sup>. Los resultados mostraron un leve aumento de 8,74 mmHg respecto a la situación basal a los 30 minutos post-inyección, normalizándose a los 5 ó 7 días.
- También se han descrito 4 casos (en dos estudios) de desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina tras la inyección intravítrea de Pegaptanib en pacientes con neovascularización oculta<sup>37,38</sup>.

## RESULTADOS DE BEVACIZUMAB

Se incluyeron 13 series de casos sobre este fármaco, con inyecciones de 1 a 2,5 mg de Bevacizumab, administradas en un intervalo de 14 a 30 días. De ellas, 8 aportaron información sobre cambios en la agudeza visual y/o tamaño de la lesión entre antes y después del tratamiento con Bevacizumab<sup>39-46</sup>. Las 5 series de casos restantes se publicaron con el objetivo de aportar información exclusivamente sobre efectos adversos<sup>19,47-50</sup>. Todos los resultados se presentan en la Tabla 8.

De los 8 estudios que informaban sobre la efectividad de Bevacizumab, sólo 2 tenían un tamaño muestral mayor de 100 pacientes. El resto incluyeron entre 17 y 79 pacientes. Todos ellos observaron mejoras en la agudeza visual después de 6 a 24 semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos estadísticamente significativas. Las situaciones de partida fueron muy diferentes entre los estudios, por lo que es difícil llegar a una síntesis sobre la magnitud de los cambios tras el tratamiento, si bien todos los estudios mostraban mejoras en la agudeza visual. En el estudio de mayor tamaño muestral (266 pacientes), un 53% de los pacientes había mejorado la agudeza visual a los tres meses y el cambio medio en este periodo de tiempo fue de 20/184 a 20/109 ( $p < 0,001$ ). De estas 8 series de casos, en cinco se aporta información sobre reducción del tamaño de la lesión de antes a después del tratamiento, siendo también todos los cambios estadísticamente significativos.

En cuanto a los efectos adversos, sólo un estudio<sup>41</sup> no aportó ninguna información. En seis series de casos se hacía explícito que no habían observado efectos adversos durante el seguimiento, y en otros seis estudios se informaba de alguno de estos efectos.

Cabe destacar el estudio de Fung et al<sup>19</sup>, una encuesta realizada por Internet para estudiar la seguridad de Bevacizumab, a la que respondieron 70 centros de 12 países. Aunque por el método usado el estudio presenta limitaciones, cabe destacar que sus resultados se refieren a la experiencia con 5.228 pacientes. Los dos efectos relacionados con el procedimiento que se informaron con mayor frecuencia fueron la abrasión corneal (incidencia de 0,15%) y las molestias por la inyección (0,14%), habiendo un único caso de endoftalmitis (0,01%). En cuanto a los efectos oculares posiblemente relacionados con el fármaco, cabe destacar los episodios de inflamación ocular (incidencia de 0,14%, casos de leves a moderados) y la pérdida aguda de visión (0,07%). Por último, entre los efectos sistémicos que pudieran asociarse al Bevacizumab y que se

produjeron entre 1 y 10 días tras la inyección, se informó de una incidencia de 0,21% de casos con elevación de la presión sistólica (20mmHg), y de 0,07% de accidentes cerebrovasculares. Todos estos pacientes con efectos sistémicos tenían factores de riesgo antes de iniciar tratamiento, como hiperlipidemia y fibrilación auricular.

Emerson et al<sup>43</sup> encontraron dos casos entre 74 pacientes de efectos adversos sistémicos que pudieran estar relacionados con el Bevacizumab administrado por vía intravítrea (un infarto de miocardio y un caso de tromboembolismo), aunque no puede asegurarse una asociación causal. El segundo estudio según tamaño muestral<sup>40</sup> informó de una incidencia de 1,1% de vitritis, sin encontrar otros efectos adversos. Spandau et al<sup>50</sup> encontraron 4 casos (6%) de desgarro del epitelio pigmentario y el artículo de Shah et al<sup>49</sup> tuvo como objetivo único informar de dos casos de este mismo problema en pacientes tratados con Bevacizumab. Por último, Aggio et al<sup>48</sup> publicaron un informe a propósito de dos casos de endoftalmitis aguda a los dos días de la inyección con Bevacizumab.

Tabla 6. Descripción y resumen de los resultados de los ensayos clínicos

Autor(año publicación)	Población/ Espectro patológico / Tamaño muestral	INTERVENCIÓN/ COMPARACIÓN	Tipo de lesión	RESUMEN DE LOS RESULTADOS
Rosenfeld <sup>15</sup> (2006) MARINA	>=50años AV corregida: 20/40 a 20/230 (Snellen/ETDRS) Tamaño de la lesión no más de 12 áreas del disco óptico (1 área=2,54mm <sup>2</sup> ) N = 716	Ranibizumab ( 0,3mg o 0,5mg) / Placebo Grupos: (R0,3=238; R0,5=240; Placebo=240) Inyecciones: mensuales	Lesión mínimamente clásica u oculta sin lesiones clásicas	<b>EFICACIA:</b> El porcentaje de pacientes que perdieron < 15 letras y mejoraron la agudeza visual a los 12 meses de seguimiento fue mayor en los grupos de Ranibizumab, con D.E.S. El efecto se mantuvo a los 2 años. <b>EFFECTOS ADVERSOS:</b> Durante los 24 meses de estudio se identificaron: presunta endoftalmítis (sin cultivo positivo) y uveítis grave en pacientes que recibieron Ranibizumab.
Brown <sup>14</sup> (2006) ANCHOR	>=50años AV corregida: 20/40 a 20/230 (Snellen/ETDRS) Tamaño de la lesión no más de 12 áreas del disco óptico (1 área=2,54mm <sup>2</sup> ) N = 423	Ranibizumab ( 0,3mg o 0,5mg) + placebo de Verteporfina / Verteporfina + Placebo de Ranibizumab (R0,3=140; R0,5=140; Verteporfina=143) Inyecciones: mensuales	Lesión predominantemente clásica	<b>EFICACIA:</b> Los resultados a los 12 meses de seguimiento respecto a la pérdida de <15 letras, mejora en la AV e incremento en el número medio de letras, fueron mejores en los grupos de Ranibizumab que en el de Verteporfina, con D.E.S. <b>EFFECTOS ADVERSOS:</b> 2 casos de presunta endoftalmítis y 1 caso de uveítis grave en el grupo de 0,5 mg de Ranibizumab.
Gragoudas <sup>1</sup> (2004)	>=50años AV corregida: 20/40 a 20/230 (Snellen/ETDRS) Tamaño de la lesión no más de 12 áreas del disco óptico (1 área=2,54mm <sup>2</sup> ) N=1186	Pegaptanib (0,3 mg, 1 mg o 3 mg) / Inyección placebo Grupos: Peg0,3= 294; Peg1,0=300; Peg3,0= 296 Placebo=296 Inyecciones: cada 6 semanas	Cualquier tipo de lesión	<b>EFICACIA:</b> En los grupos con Pegaptanib, el porcentaje de pacientes que perdieron menos de 15 letras y mejoraron su agudeza visual a las 54 semanas, fue mayor que en el grupo placebo, con D.E.S. <b>EFFECTOS ADVERSOS:</b> Los efectos adversos sólo se identificaron en el grupo con Pegaptanib, siendo los principales: endoftalmítis (1,3%), lesión traumática del cristalino (0,7%) y desprendimiento de retina (0,6%).
Mills <sup>29</sup> (2006)	Vuelve a asignar aleatoriamente a los pacientes del ensayo anterior N=1053	Interrupción o continuación con Pegaptanib / Grupo control	Cualquier tipo de lesión	Los resultados en eficacia y efectos adversos, fueron concordantes con los observados en el primer año (estudio anterior) con mantenimiento de una diferencia significativa con respecto al tratamiento habitual (p<0,005).

AV = Agudeza visual. D.E.S. = Diferencias Estadísticamente Significativas. N = Número de pacientes de la muestra.

Tabla 7.- Descripción de los resultados en eficacia y efectos adversos del Ranibizumab los 12 meses del seguimiento				
Autor (año) N	Pérdida < 15 letras/ Pérdidas > 30 letras	Agudeza visual	Incremento medio de número de letras	Efectos adversos
Rosenfeld <sup>15</sup> (2006) MARINA N= 716	<p><b>Pérdida &lt;15 letras:</b></p> <p>R0,3 = 94,5%; R0,5=94,6%; Placebo = 62,2% (p&lt; 0,001)</p> <p><b>Pérdida &gt; 30 letras:</b></p> <p>R0,3 = 0,8%; R0,5=1,2%; Placebo = 14,3% (p&lt; 0,001)</p>	<p>AV (20/40 o mejor) :</p> <p>R0,3 = 38,7% R0,5=40,0% Placebo = 10,9%  (p&lt;0,001)</p>	<p>R0,3 = 6,5 letras R0,5= 7,2 letras Placebo = disminución media de 10,4 letras  (p&lt;0,001).</p>	<p><b>- Sucesos graves:</b> Con Ranibizumab: 1% de endoftalmitis, 1,3% de uveitis, 0,4% de hemorragia vítrea. Con placebo: ninguna endoftalmitis ni uveitis, 0,4% de desprendimiento de retina y 0,8% de hemorragia vítrea.</p> <p><b>- Inflamación ocular severa (grados 3-4):</b> Con Ranibizumab: 0,8%. Con placebo: ningún caso.</p> <p><b>- Cambios transitorios de la presión intraocular postinyección:</b> &gt;=30 mmHg = 13% (para todas las dosis de Ranibizumab) comparado con el 3,8% del grupo placebo.</p> <p><b>- Efectos adversos no oculares:</b> No diferencias entre Ranibizumab y placebo.</p>
Brown <sup>14</sup> (2006) ANCHOR N= 423	<p><b>Pérdida &lt;15 letras:</b></p> <p>R0,3 = 94,3%; R0,5=96,4%; Verteporfina = 64,3% (p&lt; 0,001)</p> <p><b>Pérdida &gt; 30 letras:</b></p> <p>R0,3 y R0,5=0%; Verteporfina = 13,3% (p&lt; 0,001)</p>	<p>AV (20/40 o mejor) :</p> <p>R0,3 = 31,4% R0,5 = 38,6% Verteporfina = 2,8%  (p&lt;0,001)</p>	<p>R0,3 = 8,5 letras R0,5= 11,3 letras Verteporfina = disminución media de 9,5 letras  (p&lt;0,001).</p>	<p><b>- Sucesos graves:</b> Con Ranibizumab 0,5 mg: 1.4% de endoftalmitis, 0,7% de uveitis, ninguna hemorragia vítrea ni desprendimiento de retina. Con Ranibizumab 0,3 mg: ninguna endoftalmitis ni uveitis, 0,7% de hemorragia vítrea y 0,7% de desprendimiento de retina. Con Verteporfina: ninguna endoftalmitis, uveitis ni hemorragia vítrea; 0,7% de desprendimiento de retina.</p> <p><b>- Inflamación ocular severa (grados 3-4):</b> 1,5% en ambos grupos de Ranibizumab y ningún caso en el grupo de Verteporfina.</p> <p><b>- Cambios transitorios de la presión intraocular postinyección:</b> &gt;=30 mmHg = 8,7% para Ranibizumab comparado con el 4,2% para el grupo de Verteporfina.</p> <p><b>Efectos adversos no oculares:</b> No diferencias entre Ranibizumab y Verteporfina.</p>

R<sub>0,3</sub> ( 0,3 mg de Ranibizumab); R<sub>0,5</sub> ( 0,5 mg de Ranibizumab). AV ( Agudeza visual)



Tabla 8. Descripción de los resultados en eficacia y efectos adversos del Pegaptanib al año (ambos ensayos) y a las 48 semanas siguientes (Mills).

Autor (año) N	Pérdida < 15 letras/ Pérdidas > 30 letras	Agudeza visual	Incremento medio de número de letras	Efectos adversos
Gragoudas <sup>1</sup> (2004) N= 1186	<p><b>Pérdida&lt;15 letras:</b></p> <p>Pe0,3 = 70% ( p&lt;0,001)            Pe1,0 = 71% ( p&lt;0,001)            Pe3,0 = 65% ( p=0,03)            Placebo = 55%</p> <p><b>Pérdida &gt; 30 letras:</b></p> <p>Pe0,3 = 22% vs 10%            ( p&lt;0,001)            Pe1,0 = 22% vs 8%            ( p&lt;0,001)</p>	<p><b>AV (20/20 o mejor) :</b></p> <p>Peg0,3 = 33% ( p= 0,003)            Peg1,0 =37% ( p&lt;0,001)            Peg3,0 =31% ( p= 0,02)            Placebo=23%</p>	<p>Ganancia de 5,10 a 15 letras de agudeza visual en el grupo de Pegaptanib</p>	<p>Acontecimientos más frecuentes en el ojo tratado que en el placebo fueron: dolor ocular ( 34% frente al 28%), flóculos vítreos ( 33% frente 8% , p&lt;0,001), queratitis punctata ( 32% frente al 27%), cataratas ( 20% frente 18%), opacidades vítreas &gt;( 18% frente 10% , p&lt;0,001), inflamación de la cámara anterior ( 14% frente al 6%, p= 0,001).</p> <p>Acontecimientos adversos relacionados con la inyección: Endoftalmitis (1,3% vs 0,16 placebo), lesión cristalino ( 0,6% vs 0,07% placebo) y desprendimiento de retina ( 0,7% vs 0,08%).</p> <p>No se observaron diferencias significativas en las tasas de trastornos vasculares hipertensivos, acontecimientos hemorrágicos, tromboembólicos y perforaciones gastrointestinales.</p>
Mills <sup>29</sup> (2006) N=1053	<p><b>Pérdida&lt;15 letras:</b></p> <p>Pe0,3 = 59% ( p&lt;0,005)            Placebo = 45%            RR= 0,70            IC 95% ( 0,57-0,88)            P=0,002</p>			<p>En la semana 102: dolor ocular ( 21% en el grupo de 0,3mg frente al 18% placebo), queratitis punctata ( 24% frente al 27%), flóculos vítreos ( 22% frente 4%).</p>

Tabla 9.- Descripción de los resultados de las series de casos de Bevacizumab

Autor (año) N	Cambio en agudeza visual (pre a post- tratamiento)	Cambio en tamaño de lesión (pre a post-tratamiento)	Efectos adversos
Chen CY <sup>39</sup> 2007 N = 102	Cambio de 20/80 a 20/63 en 6 semanas (p<0,001)	Reducción del tamaño tras 6 semanas (p>0,001)	Informan que no se observaron efectos adversos durante el seguimiento
Bashshur <sup>45</sup> 2006 N = 17	Cambio de 20/200 a 20/76 en 12 semanas (p<0,001)	Reducción del tamaño en 12 semanas (p<0,001)	Informan de que no se observaron efectos adversos durante el seguimiento
Dhalla <sup>44</sup> 2006 N = 24	83% no había perdido AV 67% mejoraron la AV (seguimiento de 7 meses)	-----	Informan de que no se observaron efectos adversos durante el seguimiento
Emerson <sup>43</sup> 2007 N = 74	Aumento medio de 4 letras a las 12 semanas (p<0,04)	Reducción del tamaño en 12 semanas (p<0,00002)	Dos pacientes tienen efectos adversos que podrían relacionarse potencialmente con Bevacizumab (infarto de miocardio en paciente de 88 años y tromboembolismo)
Rich <sup>42</sup> 2006 N = 50	Cambio de 20/160 a 20/125 en 12 semanas (p<0,001)	Reducción del tamaño en 12 semanas (p<0,001)	Informan de que no se observaron cambios en la presión sistólica de los pacientes. No comentan nada más sobre posibles efectos adversos.
Spaide <sup>40</sup> 2006 N = 266	53% mejoraron la AV a los 3 meses Cambio de 20/184 a 20/109 en 12 semanas (p<0,001)	-----	Tres pacientes presentaron vitritis (1,1%). Informan de que no se observaron otros efectos adversos.
Yoganathan <sup>46</sup> 2007 N = 48	- Pacientes que habían tenido tratamiento previo con Pegaptanib y/o Verteporfina: Aumento medio de 2,8 letras a las 24 semanas (p<0,006) - Subgrupo de pacientes sin tratamiento previo: Aumento medio de 14,2 letras a las 24 semanas (p<0,001)	-----	Informan de que no se observaron efectos adversos durante el seguimiento
Avery <sup>41</sup> 2005 N = 79	Cambio de 20/200 a 20/80 en 8 semanas (p<0,0001)	Reducción del tamaño en 8 semanas (p<0,0001)	-----

Tabla 9.- Descripción de los resultados de las series de casos de Bevacizumab (continuación)

Autor (año) N	Cambio en agudeza visual (pre a post- tratamiento)	Cambio en tamaño de lesión (pre a post-tratamiento)	Efectos adversos
Spandau <sup>50</sup> 2006 N = 63			4 pacientes (6%) tuvieron un desgarro del epitelio pigmentario
Shah <sup>49</sup> 2006 N = 2			2 casos con desgarro del epitelio pigmentario
Kiss <sup>47</sup> 2006 N = 61			Descartan que Bevacizumab produzca actividad inflamatoria de la membrana anterior, e incluso encuentran que reduce esta actividad.
Aggio <sup>48</sup> 2007 N = 2			2 casos de endoftalmitis aguda por Estafilococo coagulasa negativo a los dos días de la inyección con Bevacizumab
Fung <sup>19</sup> 2006 N=5228			<p>Por el procedimiento: abrasión corneal (0,15%), desprendimiento de retina (0,04%), endoftalmitis (0,01%).</p> <p>Efectos oculares asociados a Bevacizumab: inflamación ocular (0,14%), pérdida aguda de visión (0,07%), hemo-rragia subretinal (0,06%), desgarro epitelio pigmentario (0,06%), oclusión arteria central de retina (0,01%).</p> <p>Efectos sistémicos posiblemente relacionados con Bevacizumab: aumento de tensión arterial (0,21%), accidente cerebrovascular (0,07%), trombosis venosa profunda (0,01%).</p>

## SÍNTESIS CUALITATIVA DE LOS RESULTADOS

La población en la que se han evaluado los tres fármacos incluidos en este informe estaba formada por pacientes con degeneración macular húmeda asociada a la edad.

### EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RANIBIZUMAB

#### Eficacia

La eficacia de Ranibizumab se ha evaluado en dos ensayos en fase III (uno de ellos dio lugar a dos publicaciones), frente a placebo y a terapia fotodinámica con Verteporfina. La calidad de los ensayos fue mediana. Se incluyeron 716 pacientes en uno de los ensayos y 423 en el otro.

Los principales resultados son los siguientes:

- Pérdida de visión pequeña (< 15 letras): en el 94,4% de los pacientes con Ranibizumab y entre 62%-64% de los tratados con placebo y Verteporfina.
- Pérdida severa de visión (>30 letras): entre 0 y 1,2% de los pacientes con Ranibizumab y entre 13%-14% de los tratados con Verteporfina y placebo.
- Mientras la agudeza visual media se incrementó en todos los grupos tratados con Ranibizumab, disminuyó en los tratados con placebo y Verteporfina.

#### Efectos adversos

- Los efectos adversos serios - endoftalmitis (incluidas las presuntas endoftalmitis) y uveítis grave - fueron raros, pero más frecuentes en el grupo de Ranibizumab.
- Los efectos adversos no oculares fueron similares en todos los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.
- La tasa de efectos adversos relacionados con la inflamación ocular (iritis, irido- ciclitis, vitreitis, uveitis e inflamación de la membrana anterior) fue mayor en los grupos que recibieron Ranibizumab (entre el 10,2% y 15,0% de los pacientes). En el grupo de Verteporfina se observaron en el 2,8% de los pacientes.
- Los cambios transitorios en la presión ocular post-inyección, fueron también más frecuentes en los grupos de Ranibizumab: entre un 8,8% y un 17% de los pacientes experimentaron una presión de 30 mmHg o más. En el grupo de placebo y Verteporfina, las cifras oscilaron entre un 3% y un 4,2%.

Los informes de caso aportaron efectos adversos, como desprendimiento de retina

## **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PEGAPTANIB**

### **Eficacia**

La eficacia de Pegaptanib se ha evaluado en dos ensayos en fase III, con 1.186 y 1.053 pacientes respectivamente. Uno de los ensayos (de calidad mediana) comparó el Pegaptanib con placebo, y el otro ensayo (de calidad baja) evaluó la interrupción del tratamiento al año frente a la continuación un año más.

Los principales resultados son los siguientes:

- Pérdida de visión pequeña (< 15 letras) entre 59% y 71% de los pacientes tratados con Pegaptanib, frente al 45-55% de los tratados con placebo.
- Pérdida severa de visión (>30 letras): entre 8 y 10% de los pacientes tratados con Pegaptanib, frente al 22% de los del grupo placebo.
- La agudeza visual media aumentó en el grupo de Pegaptanib al año.
- Los resultados con Pegaptanib fueron similares cuando el tratamiento se suspendió al año y cuando continuó dos años.

### **Efectos adversos**

- Los efectos adversos más frecuentes frente a placebo fueron: dolor ocular (34% frente al 28%), flóculos vítreos (33% frente 8% ,  $p < 0,001$ ), queratitis punctata (32% frente al 27%), cataratas (20% frente 18%), opacidades vítreas (18% frente 10% ,  $p < 0,001$ ), inflamación de la cámara anterior (14% frente al 6%,  $p = 0,001$ ).
- Los acontecimientos adversos más serios fueron raros: endoftalmitis (1,3% vs 0,16% con placebo), lesión del cristalino (0,6% vs 0,07%) y desprendimiento de retina (0,7% vs 0,08%).
- Los efectos adversos no oculares fueron similares en todos los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.
- Los informes de casos aportaron efectos adversos como: alergia al Pegaptanib, aumento de la presión intraocular (de forma leve a los 30 minutos postinyección) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina.

## **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BEVACIZUMAB**

No existen ensayos clínicos ni estudios con grupo control sobre Bevacizumab, estando limitada la evidencia sobre su efectividad y efectos adversos a los hallazgos de series de casos y una encuesta a través de Internet.

### **Eficacia**

La eficacia de Bevacizumab se describió en 8 series de casos, que

sumaban un total de 660 pacientes.

Los principales resultados fueron los siguientes:

- Los 8 estudios observaron mejoras en la agudeza visual tras el tratamiento respecto a la basal, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en 7 series de casos.
- Cinco de los 8 estudios midieron los cambios en el tamaño de la lesión de antes a después del tratamiento, mostrando todos ellos una disminución estadísticamente significativa.
- No se observó ningún paciente con pérdida severa de visión en ninguno de los estudios.

### **Efectos adversos**

- 12 series de casos aportaron alguna información sobre efectos adversos, una de las cuales incluyó más de 5.000 pacientes de diversos centros. De ellas, 6 hacían explícito que no habían observado efectos oculares ni sistémicos.
- Dos de los estudios describieron algún efecto sistémico: dos casos en los que no podía descartarse una posible relación con el Bevacizumab (infarto de miocardio y tromboembolismo), y una incidencia de accidente cerebro-vascular de 0,07%.
- En dos series de casos se informó de algún efecto ocular (1,1% de vitritis en un estudio y 6% de desgarro de epitelio pigmentario en otro). Por último, dos artículos se publicaron exclusivamente para informar de dos casos de efectos adversos cada uno (dos desgarros del epitelio pigmentario de la retina y dos endoftalmitis).

## DISCUSIÓN

La evidencia disponible actualmente sobre los resultados de Ranibizumab, Pegaptanib y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) presenta limitaciones. Estas son mayores en el caso de Bevacizumab, donde no se dispone aún de resultados basados en ensayos clínicos, pero también afectan a Ranibizumab y Pegaptanib, ya que ninguno de los ensayos sobre estos fármacos está exento de problemas de validez. Asimismo, no se han encontrado ensayos comparativos entre estos nuevos tratamientos de la DMAE.

Los resultados fueron favorecedores para todos los tratamientos, siendo los efectos adversos serios poco frecuentes. De los dos medicamentos evaluados mediante ensayos clínicos, sólo Ranibizumab se ha comparado con otro tratamiento activo (Verteporfina), mientras que Pegaptanib sólo se ha comparado con placebo. Aún así, Ranibizumab es el fármaco que consigue mejores resultados en términos de estabilización de la DMAE e incluso logra una mejora de la agudeza visual en algunos casos. Los efectos adversos que se han observado con estos medicamentos parecen producirse más bien por la propia inyección que por los fármacos en sí.

## DISCUSIÓN DE LAS LIMITACIONES

Como cualquier revisión sistemática, ésta se ha visto limitada por la disponibilidad de estudios sobre la pregunta de investigación y la calidad de los mismos<sup>51</sup>. En este caso, cabe mencionar la carencia de trabajos de calidad óptima sobre la eficacia de Ranibizumab, Pegaptanib y Bevacizumab frente a otras opciones de tratamiento. Durante el periodo estudiado, el número de artículos publicados ha sido muy reducido, en cuanto al número de ensayos clínicos en fase III. Tampoco se han encontrado otras revisiones sistemáticas sobre estos fármacos.

Además, puesto que los estudios han sido identificados a través de búsquedas bibliográficas de literatura científica publicada, no puede descartarse la existencia de un sesgo de publicación<sup>52</sup>. De haberlo, el efecto más probable sería la sobreestimación de los efectos de los tratamientos a estudio con los trabajos hallados en esta revisión.

Por otra parte, en los dos fármacos donde hay ensayos clínicos, al ser diferentes las intervenciones utilizadas en los grupos control de los dos ensayos en cada caso, no se ha podido realizar un metanálisis, por lo que la síntesis de resultados se ha limitado a una descripción cualitativa.

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial han aumentado las posibilidades para el tratamiento de la neovascularización coroidea. Entre ellos, hasta el momento, los tratamientos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento para la DMAE, como ya se ha comentado, son el Pegaptanib y el Ranibizumab. Con anterioridad a estas nuevas opciones terapéuticas, estaba autorizada la terapia fotodinámica con Verteporfina, alternativa más usada hasta ese momento.

Los ensayos clínicos sobre terapia con Verteporfina mostraron que había un mayor porcentaje de pacientes con pérdidas pequeñas de visión (menos de 15 letras) a los 24 meses de terapia que en los que habían recibido placebo. Sin embargo, con este tratamiento los pacientes seguían perdiendo visión, ya que no abordaba los procesos patológicos subyacentes de la degeneración macular<sup>10,12</sup>. En el año 2004 se publicó el primer ensayo en fase III con Pegaptanib, que mostraba una mejora en la agudeza visual en los pacientes tratados con este fármaco por comparación con el grupo que recibía las inyecciones simuladas (placebo)<sup>1</sup>. Desde entonces, no se ha publicado ningún ensayo clínico que compare Pegaptanib con el tratamiento hasta este momento más usado (la terapia fotodinámica con Verteporfina). Sí se publicó en el año 2006 un segundo ensayo sobre Pegaptanib que viene a poner de manifiesto que los efectos se mantienen después de dos años de tratamiento, siendo similares en los casos con uno y dos años de terapia con este fármaco<sup>29</sup>.

También en 2006 se publicaron los dos ensayos en fase III que existen hasta la fecha sobre Ranibizumab, uno frente a Verteporfina y otro frente a placebo<sup>14,15</sup>. En ambos estudios se ponen de manifiesto los mejores resultados que se han observado hasta la fecha en la DMAE. Así, cuando las pérdidas graves de visión (más de 30 letras) ocurrirían en un 14% de los pacientes con placebo y un 13% de los que tenían terapia fotodinámica con Verteporfina, sólo se veían en muy pocos pacientes en tratamiento con Ranibizumab (ningún caso en un ensayo y en torno al 1% en otro). Asimismo, los pacientes sin cambios o con sólo pequeñas pérdidas de visión (menos de 15 letras) después de un año, eran la mayoría de los tratados con Ranibizumab (entre 94,3% y 96,4%) y muchos menos en los que tuvieron placebo (62,2%) o Verteporfina (64,3%). Estos resultados son los más esperanzadores hasta la fecha en el tratamiento de la DMAE, aún a pesar de que estos ensayos tienen algunas limitaciones en su validez interna. Dados los resultados de estos dos ensayos (y la consistencia entre ambos), la historia natural de la enfermedad y la limitada eficacia de la Verteporfina, podría suponerse que haría falta un sesgo muy fuerte para obtener los efectos que se encuentran en estos dos ensayos asociados al tratamiento con Ranibizumab.

Aunque el perfil de seguridad de Ranibizumab parece aceptable con la información recogida en los ensayos clínicos publicados, habrá que estar atentos a los resultados de los ensayos en marcha y de estudios observacionales que valoren resultados a más largo plazo. De hecho, en enero de 2007, el propio fabricante envió a la FDA una carta donde advertía de los hallazgos de uno de los ensayos actualmente en marcha (SAILOR, que compara el tratamiento con 0,3 mg y 0,5 mg de Ranibizumab): en un análisis intermedio se encontró una incidencia mayor de accidentes cerebro-vasculares en el grupo de mayor dosis (1,2%) que



en el grupo con dosis menor (0,3%), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ )<sup>53</sup>.

El Bevacizumab fue aprobado en un principio para el tratamiento del cáncer metastásico colorectal, funcionando como un inhibidor del crecimiento del tumor. Algún tiempo después de su aprobación para aquella indicación, algunos oftalmólogos pensaron que su efecto antiangiogénico podía ser útil también en la DMAE y comenzaron a emplearlo off-label por vía intravenosa para tratar las lesiones vasculares de esta enfermedad<sup>23</sup>. La idea de usar una dosis muy inferior de Bevacizumab mediante la inyección intravítrea, fue concebida porque el coste de tratamiento podría ser disminuido dramáticamente, al mismo tiempo que se conseguiría reducir el riesgo de la exposición sistémica, especialmente el asociado a la elevación de la presión sistólica.

El empleo de Bevacizumab intravítreo para el tratamiento de DMAE rápidamente ganó la atracción de los oftalmólogos, a pesar de la ausencia de ensayos clínicos que pudieran apoyar su empleo. Los factores que condujeron a este fenómeno fueron que el efecto terapéutico era obvio a las 24 horas del primer tratamiento<sup>38-50</sup> y el coste razonable. Así, el Bevacizumab fue adoptado desde mediados de 2005 como una terapia de primera línea para la degeneración macular húmeda por muchos especialistas de retina en los Estados Unidos y otros países, cuando Ranibizumab aún no había sido aprobado por la Food and Drug Administration<sup>19</sup>.

Desde entonces, se han publicado diversas series de casos que describen los efectos del Bevacizumab en la DMAE<sup>19,39-50</sup>. Estos estudios son consistentes en mostrar resultados beneficiosos en términos de mejora de la agudeza visual y disminución del grosor del tamaño de la lesión. Sin embargo, las limitaciones del diseño de estos estudios, fundamentalmente por ausencia de grupo control, no permiten hacer recomendaciones basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la DMAE con Bevacizumab.

El Ranibizumab está biológicamente relacionado con el Bevacizumab, pero se formuló expresamente para ser empleado de forma intravítrea. Mientras que Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo con un tamaño molecular relativamente grande, Ranibizumab es un mucho más pequeño, por lo que puede penetrar la retina más fácilmente. En teoría, esto lo haría un agente más eficaz desde el punto de vista terapéutico; aunque sería necesario comparar estos dos fármacos mediante ensayo clínico para comprobar su eficacia relativa. De hecho, de momento no hay ninguna prueba que sugiera que uno de estos dos fármacos sea superior al otro, a pesar que la pregunta de la eficacia relativa es de gran importancia médica, social, y económica.

El principal motivo de la necesidad de comparar estos dos fármacos mediante estudios bien diseñados es que el coste de Ranibizumab – 194,2 euros por inyección - es 44 veces superior que el de Bevacizumab, y los regímenes actuales incluyen una inyección al mes durante 2 años<sup>27</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos sobre Ranibizumab que actualmente están en marcha (PIER, PRONTO y SAILOR) están probando un tratamiento con un menor número de sesiones<sup>54</sup>, y los resultados preliminares del estudio PRONTO sugieren que un régimen de 5-6 sesiones el primer año tendría una efectividad similar al de 12 sesiones anuales, lo que abarataría los costes<sup>55</sup>. Aún así, con hasta 200.000 casos nuevos de neovascularización

coroidea en la DMAE cada año en los Estados Unidos, el coste anual excedería los 10 mil millones de dólares. Bevacizumab cuesta 4,44 euros por inyección y su frecuencia de tratamiento es de una vez cada mes o mes y medio. El cálculo de costes con un horizonte más lejano es complicado, por el hecho que no se conoce la duración óptima de terapia con estos fármacos, debido a la carencia de estudios a largo plazo.

Mientras tanto, a falta de un ensayo clínico que compare Bevacizumab y Ranibizumab, el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) ha publicado un borrador de una guía de práctica clínica para el manejo de la DMAE<sup>22</sup>, que recomienda que sólo se use Ranibizumab. Este borrador de la guía propone que este fármaco se restrinja al ojo de mejor visión en pacientes seleccionados, con lesiones predominantemente clásicas subfóveas. El motivo de esta restricción probablemente esté basado en el alto coste del tratamiento, ya que los ensayos clínicos incluidos en esta revisión<sup>14,15</sup> describen los beneficios del Ranibizumab independientemente del tamaño y tipo de lesión.

## IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN Y LA PRÁCTICA CLÍNICA

Si se obvia por un momento el tema de los costes, ateniéndose exclusivamente a la evidencia disponible sobre la eficacia de los fármacos evaluados en este informe, podría decirse que Ranibizumab es el que presenta mejores resultados en cuanto a la evolución de la enfermedad y sus consecuencias sobre la agudeza visual, con una frecuencia de efectos adversos bastante baja. Aunque los ensayos clínicos tienen algunos problemas de validez, sus resultados son consistentes y esta conclusión podría mantenerse. La principal limitación vendría dada porque sólo se ha demostrado que estos resultados se mantienen en un plazo de tiempo relativamente corto, y es difícil predecir el cociente entre beneficios y riesgos a largo plazo.

Sin embargo, el tema de los costes de Ranibizumab no puede dejarse de lado, ya que como se ha comentado, éstos son muy altos. Es más, es posible que el potencial de ganancia económica para la firma farmacéutica Genentech sea en parte responsable de que este medicamento no se haya comparado con el Bevacizumab (de la misma firma). Lo ideal sería disponer de al menos un ensayo clínico multicéntrico que comparara ambos fármacos, con un entrenamiento homogéneo de los oftalmólogos en las técnicas de aplicación de las inyecciones intravítreas y un periodo de seguimiento de al menos dos años.

Afortunadamente, the National Eye Institute ha financiado recientemente a grupos de investigadores en las Universidades de Emory, Pensilvania y Duke para conducir un ensayo de comparación de Bevacizumab y Ranibizumab<sup>56</sup>. Está planificado incluir unos 1200 pacientes en 40 centros sanitarios de Estados Unidos en este ensayo clínico con asignación aleatoria. Evaluará diferentes estrategias de medicación (en términos de dosis) y determinará otras variables que podrían predecir un resultado favorable con inyecciones menos frecuentes.

Mientras llegan los resultados de este ensayo clínico multicéntrico, la decisión de usar o no Ranibizumab está sujeta a su coste-efectividad. Haciendo una estimación grosera basada en los resultados del ensayo

clínico frente a placebo<sup>15</sup>, el número necesario de pacientes a tratar durante un año para evitar un caso de pérdida grave de visión (más de 30 letras) en ese mismo periodo sería de 7,7. Si el precio por tratamiento de una persona con Ranibizumab durante un año es de 2.330 euros, el coste de evitar un caso de pérdida grave de visión durante un año sería muy alto (cercano a lo que se acepta para una tecnología que aportara una ganancia de un año de vida ajustado por calidad<sup>57</sup>).

Al mismo tiempo, sería conveniente que los centros españoles que están utilizando el Bevacizumab fuera de indicación se agruparan para realizar un ensayo clínico multicéntrico que comparara este fármaco con el tratamiento más usado hasta ahora en la DMAE (Verteporfina), o al menos para recoger en un registro los resultados de todos los pacientes. De esta forma, se podría aprovechar toda la información procedente de las personas tratadas, recogida adecuadamente. Por otra parte, mientras se esté usando Bevacizumab en una indicación no aprobada, la situación debe explicarse individualmente a cada paciente de forma pormenorizada.

## CONCLUSIONES

1. La evidencia existente sobre los resultados del tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad con Ranibizumab y Pegaptanib se basa sobre todo en dos ensayos en fase III para cada fármaco, todos de calidad moderada, salvo uno de los ensayos con Pegaptanib, cuya calidad fue baja. En estos ensayos, ambos fármacos se han comparado con placebo y Ranibizumab se ha comparado también con Verteporfina. No se ha publicado hasta la fecha ningún ensayo clínico en fase III sobre Bevacizumab, limitándose la evidencia a series de casos.
2. El tratamiento con Ranibizumab es el que ha mostrado hasta ahora mayor ventaja por comparación con el tratamiento control (Verteporfina y placebo) en términos de eficacia. Esto se concretó en una mejora en la media de agudeza visual y disminución del tamaño de la lesión, así como en una baja frecuencia de pérdidas severas de visión (frente a empeoramiento de agudeza visual y mayor frecuencia de pérdidas severas en los grupos de control); siendo todas las diferencias estadísticamente significativas. Los efectos adversos serios fueron raros, pero más frecuentes con Ranibizumab que con Verteporfina (endoftalmitis); siendo también más frecuentes con Ranibizumab los efectos más leves (inflamación ocular y cambios transitorios de presión intraocular).
3. La evidencia sobre los resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con Pegaptanib se ve limitada por el hecho de que únicamente se ha comparado con placebo. Los pacientes tratados con Pegaptanib han mostrado menor frecuencia de pérdidas severas de visión que los que recibieron placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Los efectos adversos serios fueron raros, pero más frecuentes con Pegaptanib que con placebo (endoftalmitis, y desprendimiento de retina); siendo también más frecuentes con Pegaptanib los efectos más leves (flóculos vítreos, opacidades vítreas, inflamación de la cámara anterior).
4. No existe evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Bevacizumab comparado con placebo u otros tratamientos, ya que sólo se ha estudiado mediante series de casos. Sin embargo, existe consistencia en estas series en la observación de una mejoría en la agudeza visual y una disminución del tamaño de la lesión tras el tratamiento, diferencias estadísticamente significativas respecto a la situación basal. Los efectos adversos oculares fueron raros y similares a los descritos con Ranibizumab. Se han descrito unos pocos casos de efectos sistémicos (infarto de miocardio, tromboembolismo y accidentes cerebro-vasculares), en los que no puede descartarse una posible relación con el fármaco.

## REFERENCIAS

1. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
2. MedlinePlus. U.S. National Library of Medicine and The National Institutes of Health. Macular degeneration [Internet]. Rockville: U.S. National Library of Medicine [updated 2006 Aug 8; cited 2007 July 30]. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001000.htm>.
3. World Health Organization. Programmes and Projects. Aged related macular degeneration [Internet]. WHO; c2007. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>.
4. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother*. 2007;41:614-25.
5. National Eye Institute. Age-related macular degeneration [Internet]. Bethesda: National Eye Institute [updated 2006 Apr; cited 2007 September 15]. Available from: [http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/armd\\_facts.asp](http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts.asp).
6. Monés J. La degeneración macular asociada a la edad. *Visión* [Internet]. 2005; 27:10-3. Disponible en: [http://www.retinosis.org/pdf/vision/vision\\_27/vision\\_27.pdf](http://www.retinosis.org/pdf/vision/vision_27/vision_27.pdf).
7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the age-related eye disease study: AREDS report no.3. *Ophthalmology*. 2000;107:2224-32.
8. De Jong PTVM. Mechanisms of disease: age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1474-85.
9. MedlinePlus. Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU y los Institutos Nacionales de la Salud. Degeneración Macular [Internet]. Rockville: U.S. National Library of Medicine [Actualizado 8/8/2006; citada 30/5/2007]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001000.htm>
10. Browing AC, Amouak WM, Dua HS. Treatment of age-related macular degeneration. *J R Soc Med*. 2004;97:166-9.
11. Pfizer. Dossier Científico de Valor Terapéutico y Farmacoeconómico. Macugen. Unidad Médica. Madrid: Pfizer España, 2006.
12. Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31:376-92.
13. Guzmán JM, Villegas R. Bevacizumab en el tratamiento del cáncer de colon avanzado [Ficha de tecnología emergente en Internet].

- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2005. Ficha N° 1/2005. Disponible en: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/aetsa/descarga.asp?id=10>.
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
  15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
  16. Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, Chong V, Creuzot-Garcher C, Dimitrakos SA et al. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1188-96.
  17. Martínez MA, Ustáriz O, Guerrero JL, Fromow J, Quiroz H. Seguridad y eficacia del Bevacizumab intravítreo como tratamiento en la neovascularización coroidea subfoveal idiopática. *Rev Mex Oftalmol*. 2007;81:4-20.
  18. European Medicines Agency. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR): Lucentis. Resumen del EPAR para el público en general. London: EMEA, 2006 [citado junio 2007]. Disponible en: <http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/H-715-es1.pdf>
  19. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-9.
  20. IntraMed [Página web en Internet]. Ranibizumab resulta eficaz para un 50% de las DMAE. IntraMed; c1997-2007 [Actualizado 6/10/2006; citado 14/6/2007]. Disponible en: [http://www.intramed.net/actualidad/not\\_1.asp?idNoticia=42928](http://www.intramed.net/actualidad/not_1.asp?idNoticia=42928).
  21. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Lucentis. London: (AEMPS). Medicamentos autorizados en España (uso humano). London: EMEA, 2007 [citado julio 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/H-715-PI-es.pdf>.
  22. National Institute for Clinical Excellence. Ranibizumab and Pegaptanib for age-related macular degeneration. Appraisal consultation document. National Institute for Clinical Excellence; 2007 [cited 2007 Jul 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/AgeRelatedMacularDegenerationACD.pdf>
  23. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic Bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112:1035-47.
  24. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-

- vascular endothelial growth factor antibody fragment for treatment neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112:1048-53.
25. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, Shams N. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:623-32.
  26. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab and dexamethasone. *Retina*. 2007;27:133-40.
  27. Steinbrook R. The price of sight. Ranibizumab, bevacizumab and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1409-12.
  28. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic Bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:2002-12.
  29. Mills E, Hells-Ansdell D, Kelly S, Guyatt G. A randomized trial of Pegaptanib sodium for age-related macular degeneration used an innovative design to explore disease-modifying effects. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:456-60.
  30. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR. Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:246-52.
  31. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113:633-42.
  32. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532-42.
  33. Carvounis PE, Kopel AC, Benz MS. Retinal pigment epithelium tears following Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:504-5.
  34. Williams AJ, Fekrat S. Progression of choroidal neovascularization following injection of Pegaptanib Sodium (Macugen) in two eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:683-5.
  35. Steffensmeier ACG, Azar AE, Fuller JJ, Muller BA, Russell SR. Vitreous injections of Pegaptanib Sodium triggering allergic reactions. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:512-3.
  36. Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal Pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:200-1.

37. Rishi P, Singh MD, Sears JE. Retinal pigment epithelial tears after Pegaptanib injection for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:160-2.
38. Dhalla MS, Blinder KJ, Tewari A, Hariprasad SM, Apte RS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal Pegaptanib Sodium. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:752-4.
39. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: A short-term study. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:510-2.
40. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:383-90.
41. Avery RL, Pieramici D, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal Bevacizumab in the treatment of neovascular AMD. *Ophthalmology.* 2006;113:363-72.
42. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:495-11.
43. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2007;27:439-44.
44. Dhalla M, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with Verteporfin and intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:988-93.
45. Bashshur AF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin B. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1-9.
46. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal Bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:994-8.
47. Kiss C, Michels S, Prager F, Weigert G, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Evaluation of anterior chamber inflammatory activity in eyes treated with intravitreal Bevacizumab. *Retina.* 2006;26:877-81.
48. Aggio FB, Farah ME, de Melo GB, d'Azevedo PA, Pignatari ACC, Höfling-Lima AL. Acute endophthalmitis following intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection. *Eye.* 2007;21:408-9.
49. Shah CP, Hsu J, Garg SJ, Fischer DH, Kaiser R. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal Bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1070-2.
50. Spandau UHM, Jonas JB. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal Bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1068-70.



51. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis?. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:129-49.
52. Eastbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publications bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867-72.
53. Food and Drug Administration [Homepage on the Internet]. Rockville: The FDA [cited 2007 May 9]. Available from: [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Lucentis\\_DHCP\\_01-24-2007.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Lucentis_DHCP_01-24-2007.pdf).
54. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:361-72.
55. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherent tomography-guide, variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-83
56. Epstein P. Trials that matter: Two faces of progress in the treatment of age-related macular degeneration. *Ann Internal Med*. 2007;146:532-4.
57. Pearson S, Rawlins M. Quality, innovation, and value for money. NICE and the British National Health Service. *JAMA*. 2005;294:2618-22.

## ANEXO 1

## GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico

A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas "de eliminación"	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
7.- ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron? ¿Qué estimadores se usaron?	
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	
C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>





JUNTA DE ANDALUCIA