



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

**Bevacizumab (solución inyectable) para
membrana neovascular coroidea miópica**

Reporte No. 12

Diciembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

García-Lozada, Diana. Optómetra. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del procedimiento técnico-científico y participativo para la determinación de los servicios y tecnologías que no podrán ser financiadas con recursos públicos asignados a la salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud

y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

García-Lozada Diana, León-Guzmán Érika. Bogotá D.C. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Bevacizumab (solución inyectable) para membrana neovascular coroidea miópica Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020..

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Bevacizumab (solución inyectable) para membrana neovascular coroidea miópica

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: bevacizumab

Forma farmacéutica/Concentración: solución concentrada para infusión 100 mg y Polvo liofilizado para reconstituir 400 mg

Vía de administración: intravenosa (IV)

Indicación INVIMA:

1. Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
2. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a.
3. En combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
5. En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.
6. En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.
7. En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Uso UNIRS: membrana neovascular coroidea miópica

2. Pregunta de investigación

¿Es Bevacizumab efectivo y seguro para pacientes membrana neovascular coroidea miópica?

Población	Pacientes con membrana neovascular coroidea miópica
Intervenciones	Bevacizumab inyección intravítrea (monoterapia)
Comparador	Ranibizumab inyección intravítrea, terapia fotodinámica (TFD)
Desenlaces	Efectividad/ Seguridad (Eventos adversos)

3. Metodología

Se realizó una revisión de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, que incluyó estudios de tipo revisión sistemática con meta análisis. La búsqueda sistemática se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane de revisiones sistemáticas, Epistemonikos) y en Google académico.

Una vez realizado este paso, la selección de los artículos incluidos fue realizada en dos pasos: tamización por título y resumen y lectura por texto completo, siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos.

Se encontraron 15 revisiones sistemáticas; después de la eliminación de duplicados y la lectura de títulos y resúmenes, fueron seleccionadas 6 y, posteriormente, se excluyó uno por ser revisión narrativa. En consecuencia, el resumen de la evidencia se basa en 5 meta análisis de ensayos clínicos controlados en pacientes adultos.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Las 5 revisiones incluidas se basan en prácticamente los mismos ensayos clínicos de bevacizumab y ranivizumab intravítreos como tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) en sujetos con miopía patológica. Las dosis de ranibizumab (0.5 mg) y bevacizumab (1.25 mg) fueron las mismas en todos los ensayos.

La revisión sistemática de Pham 2019 (n=7459), que incluyó dos ECAs (n=80) de comparación directa entre bevacizumab y ranibizumab intravítreos en pacientes de 60 a 80 años, con neovascularización coroidea miópica (m-NVC) con seguimiento entre 6 y 24 meses. Los pacientes recibieron una inyección intravítrea mensual y retratamiento mensual según fuera necesario durante 18 y 6 meses, respectivamente, con un número medio de 3,1 inyecciones por año en pacientes tratados con bevacizumab y 2,4 inyecciones en pacientes tratados con ranibizumab. La ganancia de visión con ambos fármacos fue similar con RR 1.11 (IC 95% 0,63, 1,96), no hubo casos con pérdida de visión (0% en ambos grupos) y tampoco hubo diferencia en el cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) con diferencia de medias (DM) -1.3 (IC 95% -6.5 a 4.0). Los pacientes mostraron una mejoría en la AVMC media entre 3 y 6 meses con las inyecciones mensuales iniciales y mantuvieron una meseta de 24 meses, por lo que se concluyó que el bevacizumab es una alternativa razonable al ranibizumab (1).

El estudio de Hu 2019 (n=158) añade un ensayo a la revisión anterior, con pacientes con edad media entre 57 y 65 años. En cuanto al aumento de la AVMC al mes, no se informaron diferencias significativas entre los dos grupos (DM 0,01 IC 95% -0,08 a 0,11, P=0,76), 3 meses (0,02, IC 95% -0,10 a 0,15, p=0,72), 6 meses (0,01, IC 95% -0,10 a 0,12, p=0,86) y 12 meses (-0,04, IC 95% -0,15 a 0,08, p=0,52). Menciona que no hubo diferencia significativa entre el número de inyecciones en los grupos durante el período de

seguimiento (-0,67, IC 95% -1,83 a 0,49, P=0,26) y que ambos tratamientos pueden reducir significativamente el espesor foveal central sin diferencia estadística entre ellos. Tampoco se indicaron diferencias significativas entre sobre el efecto de la estabilización de la NVC (RR 1,05; IC 95% 0,83 a 1,33, p=0,67) (2).

La publicación de Zhu 2019 es una revisión de la Colaboración Cochrane (n=594) sobre 6 ensayos, en participantes con m-NVC diagnosticada clínicamente. La miopía patológica se definió como un error de refracción de -6,0 dioptrías o más y una longitud axial mayor de 26,5 mm. El ranibizumab y el bevacizumab mostraron resultados similares en el cambio en la AV al año, logMAR, equivalente a 1 letra ETDRS (DM -0,02, IC 95%: -0,11 a 0,06; P = 0,59), en la proporción de participantes que ganaron 3 o más líneas de AV (RR 0,79; IC 95%: 0,50 a 1,27; p=0,33) y en el cierre angiográfico de la NVC a un año (RR 1,08; IC 95% 0,95, 1,22). También se comparó el bevacizumab con la terapia fotodinámica (TFD) en 92 participantes, en cuanto a agudeza visual (DM -0,28 (-0,41, -0,15) P<0,0001), la ganancia de 3 o más líneas de AV al año (RR 3,63; 1,37, 9,65) y el cierre angiográfico de la NVC al año (RR 2,84; IC 95% 1,30, 6,20). Además, en la comparación con fotocoagulación con láser hubo mayor mejoría en la AV entre los participantes tratados con bevacizumab que entre los participantes tratados con láser después de un año (DM -0,22 logMAR, equivalente a 11 letras ETDRS, IC 95%: -0,43 a -0,01, 1 ensayo, 36 participantes) y después de dos años, logMAR, equivalente a 14 letras ETDRS (DM -0,29; IC 95%: -0,50 a -0,08, 1 ensayo, 36 participantes). Los datos fueron insuficientes para el análisis de la diferencia de eficacia según la ubicación de la NVC y el cambio de grosor macular central. La proporción de cierre angiográfico de NVC, ranibizumab y bevacizumab tuvieron resultados similares. No se registraron eventos adversos oculares graves o sistémicos en ninguno de los grupos durante el período de seguimiento (3).

Las revisiones de Bennet 2018 (1 ensayo n=27) y de Wang 2013 (5 ensayos n=162), analizaron los mismos ensayos de las revisiones previamente presentadas y también llegan a la conclusión de que se requieren futuros ECAs grandes con diseño multicéntrico y doble ciego, para comparar la eficacia y seguridad entre bevacizumab y ranibizumab (4)(5).

6. Agencias sanitarias

FDA

En consulta realizada el 03 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, la bevacizumab no tiene uso designado de medicamento huérfano (6). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce el medicamento bevacizumab como uso “off label” en pacientes con membrana neovascular coroidea miópica (7).

EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 03 de diciembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de bevacizumab en pacientes con membrana neovascular coroidea miópica.

5. Conclusiones

La revisión Cochrane (2016) indica que existe evidencia de certeza baja a moderada de ECAs sobre la eficacia de los agentes anti-VEGF para tratar la mCNV al año y a los dos años. La evidencia de certeza moderada sugiere que ranibizumab y bevacizumab son equivalentes en términos de eficacia y que los efectos adversos ocurren raramente, pero los ensayos incluidos no tenían el poder estadístico suficiente para evaluarlos. La investigación futura debe centrarse en la eficacia y seguridad de diferentes medicamentos y regímenes de tratamiento, la eficacia en diferentes ubicaciones de mCNV, así como los efectos en la práctica en el mundo real.

La miopía patológica es una afección que evoluciona con el tiempo (por ejemplo, la atrofia coroidea progresiva se desarrolla con los años), lo que hace necesario evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo (años) de los agentes anti-VEGF. Por lo tanto, la información de los estudios incluidos aún es limitada porque solo dos ensayos proporcionaron datos a los 24 meses.

No obstante, en estudios con pocos participantes, el bevacizumab parece ser tan efectivo y seguro como el ranibizumab.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

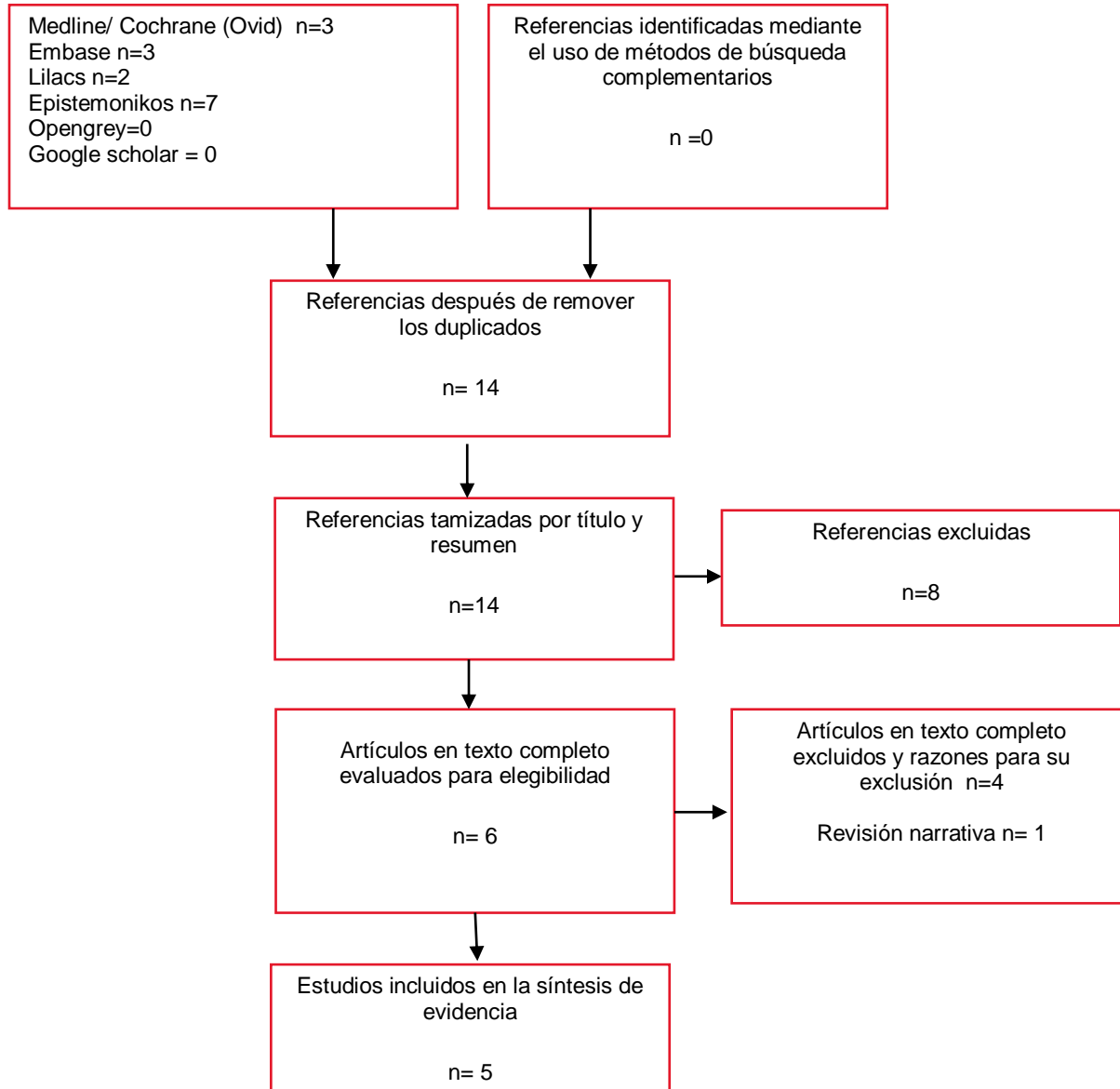
Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May;9(5):e022031.
2. Hu Q, Li H, Du Y, He J. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab used for myopic choroidal neovascularization: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12):e14905.
3. Zhu Y, Zhang T, Xu G, Peng L. Anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularisation in people with pathological myopia. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Dec;12(12):CD011160.
4. Bennett N, John L, Likhar N, Agrawal R, Amoaku WM. Clinical Efficacy and Safety of Current Interventions for Choroidal Neovascularization Associated with Rare Diseases: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2018 May;35(5):591–603.
5. Wang E, Chen Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2013;33(7):1375–92.
6. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
7. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)