



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 retinopatía del prematuro

Reporte No. 14

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

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

Revisores

María Constanza Velandia. 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 de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en 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

León-Guzmán E. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Bevacizumab para retinopatía del prematuro (ROP). Bogotá D.C. 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

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

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: Retinopatía del prematuro(ROP)

2.Pregunta de investigación

¿Es Bevacizumab en solución inteyectable vía intravíitrea efectivo y seguro para pacientes prematuros con retinopatía?

Población	Pacientes prematuros con retinopatía
Intervenciones	Bevacizumab inyección intravítrea (monoterapia) Bevacizumab inyección intravítrea + terapia láser
Comparador	Terapia Láser
Desenlaces	Efectividad/Eficacia: Desprendimiento de retina, Error de refracción. Seguridad (Eventos adversos): mortalidad,endoftalmitis.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, donde se incluyeron artículos tipo revisión sistemática. Se identificó una revisión sistemática del grupo Cochrane publicada en 2018(1) con meta análisis, en la cual se evalúan las diferentes terapias anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab y pegaptanib). Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), y búsqueda literatura gris y estrategia de bola de nieve, de ensayos clínicos publicados a partir de 2017.

Una vez realizada la búsqueda, 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. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos de la revisión.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

La revisión sistemática con meta análisis incluyó 4 ensayos clínicos (solamente un ensayo aleatorizado) con 257 niños prematuros (<37 semanas de gestación al nacer) con diagnóstico de Retinopatía del Prematuro (ROP) tipo 1 en el momento de la inclusión al estudio. La ROP Tipo 1 se definió como enfermedad en la zona I en cualquier estadio con enfermedad plus, zona I estadio de 3 ROP con o sin enfermedad plus, o zona II estadio 2 o 3 ROP con enfermedad plus.

El estudio de *Mintz-Hittner, et al.* 2011 (BEAT-ROP Trial) (n= 150) realizado en 15 hospitales de Estados Unidos, se usó monoterapia con bevacizumab intravítreo (0,625 mg en 0,025 mL de solución)(2), el estudio de *Karkhanavich et al.* 2016 (n= 79 niños, 158 ojos) realizado en Irán se usó la misma dosis de BEAT-TROP(3). El estudio de *Lepore et al.* 2014 (n=13) se usó bevacizumab 0.5mg en 0.02mL de solución salina(4) y el estudio de *O'Keeffe et al.* 2016 (n=15) fue realizado en Irlanda también uso bevacizumab intravítreo 1.25 mg in 0.05 mL(5). El meta análisis sugiere que bevacizumab no tiene efecto en reducir el desprendimiento de retina, RR: 0.21 (IC 95% 0.01, 4.269), sin embargo reduce el riesgo de miopía durante la infancia (a los doce meses o más), RR: 0.06 (IC 95% 0.02, 0.2).

El análisis de subgrupos mostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia en los niños con ROP de la zona I; RR 0,15 (IC del 95%: 0,04 a 0,62), pero un mayor riesgo de recurrencia en los niños con ROP de la zona II (RR 2,53; IC del 95%: 1,01 a 6,32)

En cuanto a eventos adversos no está relacionado con mortalidad antes del alta hospitalaria RR: 1.50 (0.26, 8.75), opacidad del cristalino RR: 0.15 (0.01, 2.79) u opacidad de la córnea que requiera trasplante RR 0.34 (0.01, 8.26)

De esta búsqueda de fecha posterior a la revisión sistemática se evaluaron dos ensayos clínicos que evaluaron el ajuste de dosis de bevacizumab en ROP.

En el estudio BEAT-ROP, la dosis de bevacizumab utilizada fue de 0,625 mg, que es la mitad de la dosis para adultos utilizada para tratar la forma neovascular de degeneración macular relacionada con la edad. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que dosis más bajas pueden ser igualmente efectivas para la ROP, por lo tanto se busca reducir la dosis tanto como sea posible mientras se mantiene la eficacia, porque el bevacizumab ingresa al torrente sanguíneo después de la inyección intravítrea y se especula que puede alterar el desarrollo de otros órganos. Es así como *Wallace et al.* en 2018 publicó un artículo de ajuste de dosis en el cual encontró que los resultados estructurales de la retina son muy buenos después de dosis de bevacizumab tan bajas como 0.031 mg, aunque algunos ojos recibieron tratamiento adicional(6), en otro análisis publicado por *Wallace et al.* en 2020 encontró que una dosis tan baja como 0,004 mg (0,6% del BEAT-ROP1 dosis) puede tener un resultado exitoso a las 4 semanas, en 9 de los 10 ojos del estudio (1 por bebé). Sin embargo, a la dosis más baja de 0.002 mg, se logró un resultado exitoso a corto plazo en solo el 74% de 23 ojos, lo que sugiere que 0,004 mg puede ser el límite inferior de la eficacia de la dosis de bevacizumab para la ROP(7).

6. Agencias sanitarias

FDA: En consulta realizada el 27 de noviembre del 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration no se encontró información relacionada de uso de bevacizumab en ROP. En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce el medicamento Bevacizumab en ROP su uso “*off label*”(8).

EMA: El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 27 de noviembre de 2020 . A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de Bevacizumab para ROP.

5. Conclusiones

El fármaco Bevacizumab intravítreo, cuando se usa como monoterapia, reduce el riesgo de errores de refracción (miopía) durante la infancia, pero no reduce el riesgo de desprendimiento de retina. Sin embargo la mayor preocupación consiste en la falta de certeza en términos de seguridad, aunque hasta ahora no se han informado eventos adversos significativos, sigue habiendo preocupaciones sobre su potencial local y sistémico de efectos adversos. Al inhibir el VEGF, un factor clave en la regulación de angiogénesis en la retina en desarrollo, así como el sistema nervioso central, estos fármacos podrían resultar en importantes efectos adversos. De hecho, se han reportado habido preocupaciones sobre el riesgo de accidentes cerebrovasculares después de inyecciones intravítreas de ranibizumab en adultos con degeneración macular relacionada con la edad. Aunque bevacizumab, es el fármaco probado con más frecuencia en ROP,

tiene un menor riesgo de absorción sistémica después de inyecciones intravítreas, la posibilidad clara de sus efectos sistémicos no puede ser descartado en lactantes prematuros, con una barrera hemato-retiniana inmadura, y a menudo alterada(1). Sin embargo la evidencia más reciente sugiere unas menores dosis que no afectan la eficacia del medicamento y plantean mayor tranquilidad en términos de seguridad sistémica del medicamento(6,7).

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un click 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.

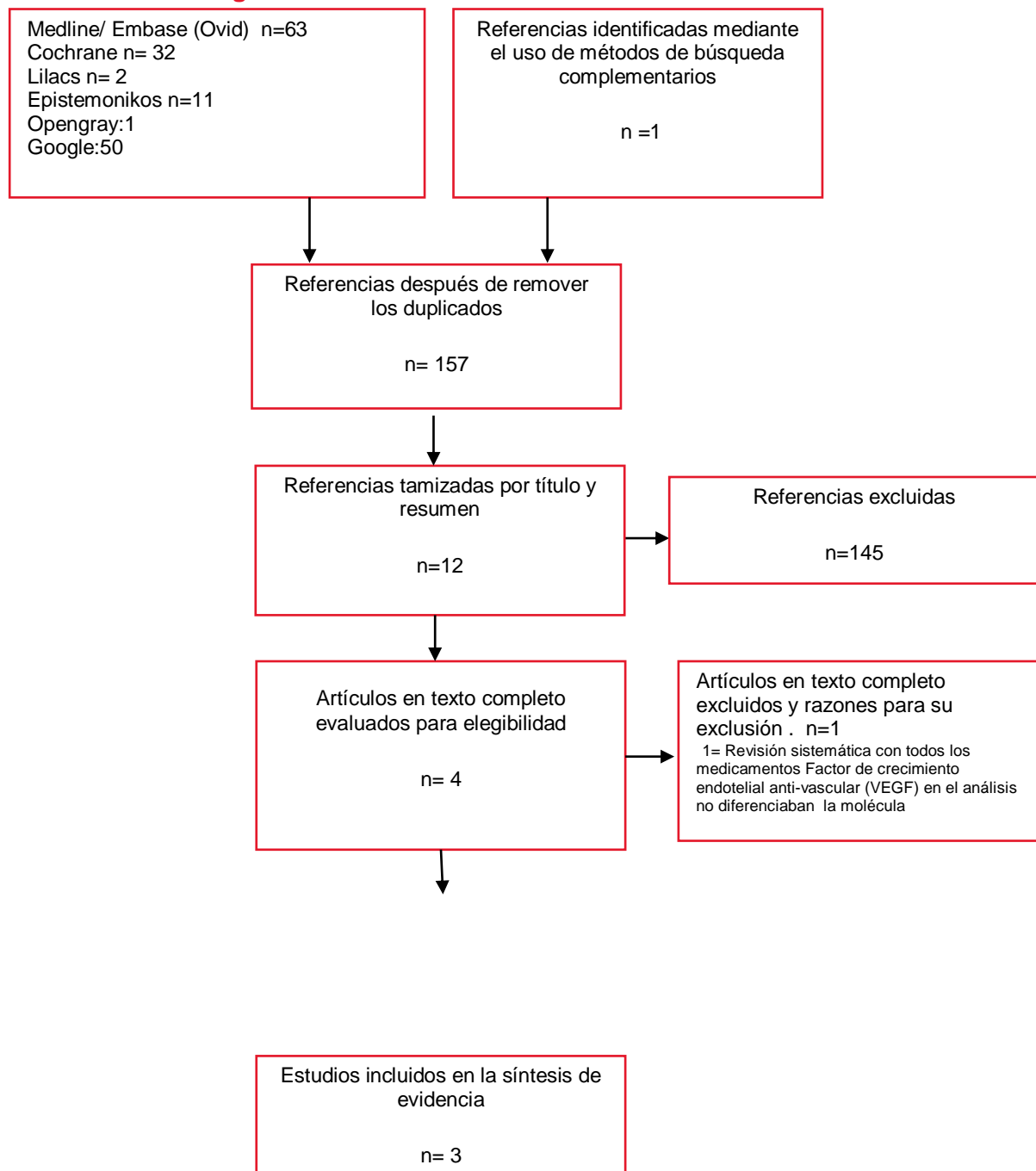
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(1).
2. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615. doi:10.1056/NEJMoa1007374.
3. Karkhaneh R, Torabi H, Khodabande A, Roohipoor R, Riazi-Esfahani M. Efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of Zone i Type 1 retinopathy of prematurity. *J Ophthalmic Vis Res [Internet]*. 2018 Jan 1 [cited 2020 Nov 27];13(1):29–33. Available from: /pmc/articles/PMC5782452/?report=abstract
4. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: Report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology [Internet]*. 2014 Nov 1 [cited 2020 Nov 27];121(11):2212–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001158/>
5. O'Keeffe N, Murphy J, O'Keeffe M, Lanigan B. Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: A 5 year follow up. *Ir Med J*. 2016 Feb;109(2):355.
6. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Smith LE, Hubbard GB, McGregor M Lou, et al. A Dosing Study of Bevacizumab for ROP: Late Recurrences and Additional Treatments. *Ophthalmol* 2018 December ; 125(12) 1961–1966.
7. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Bhatt AR, Hartnett ME, et al. Short-term Outcomes after Very Low-Dose Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(6):698–701.
8. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

7. Anexos

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)