



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 edema macular diabético**

**Reporte No.15**

**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**

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 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 D, León-Guzmán E. Bogotá D.C. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Bevacizumab (solución inyectable) para edema macular diabético 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](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co) © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

## Bevacizumab (solución inyectable) para edema macular diabético

### 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:** edema macular diabético

## 2. Pregunta de investigación

¿Es Bevacizumab efectivo y seguro para pacientes con edema macular diabético?

<b>Población</b>	Pacientes con edema macular diabético
<b>Intervenciones</b>	Bevacizumab inyección intravítrea (monoterapia)
<b>Comparador</b>	Otros agentes anti VEGF (ramibizumab o aflibercept -inyecciones intravítreas), terapia fotodinámica (TFD), esteroides intravítreos, fotocoagulación con láser
<b>Desenlaces</b>	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, revisiones sistemáticas Cochrane, Epistemonikos).

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. En la primera búsqueda se obtuvieron más de 200 resultados, incluyendo dos revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane realizadas en 2018 y 2020, por lo que se decide restringir las publicaciones a los últimos 3 años.

Se encontraron 45 revisiones sistemáticas; después de la eliminación de duplicados y la lectura de títulos y resúmenes, fueron seleccionadas 16 y, posteriormente, se excluyeron aquellas que no incluían la publicación completa ni la comparación entre ensayos clínicos controlados. En consecuencia, el resumen de la evidencia se basa en 5 meta análisis en pacientes adultos.

## 4. Resultados

### Síntesis de la evidencia

La revisión Cochrane de Rittiphairoj 2020 sobre el efecto de esteroides intravítreos para el edema macular en diabetes, incluyó dos estudios con bevacizumab, uno de los cuales comparó contra 0.7 mg de implante de dexametasona intravítrea (n=88) y el otro contra inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona de 4 mg (n=30). El RR de ganancia de tres o más líneas de agudeza visual fue inconsistente entre los ensayos; un ensayo no

encontró pruebas de una diferencia entre la dexametasona y el bevacizumab a los 12 meses (RR 0,99; IC del 95%: 0,70 a 1,40). El otro determinó que la agudeza visual puede empeorar con la triamcinolona a los 12 meses (DM 0,16 logMAR; IC del 95%: 0,04 a 0,28 logMAR); la certeza de la evidencia es baja. Respecto al cambio de grosor retinal, puede ser mayor con dexametasona que con bevacizumab a los 12 meses, con resultados inconsistentes de dos ensayos. Ambos ensayos favorecieron levemente la dexametasona (DM -21,09 micras, IC 95%: -41,90 a -0,28; n=451). Esta evidencia fue de certeza baja, degradada por riesgo de sesgo e inconsistencia (1).

Virgil 2018 es otra revisión Cochrane con meta análisis en red (24 estudios, n=6007) que comparó diversas intervenciones, incluidos los fármacos anti VEGF en 515 ojos con edema macular diabético. Bevacizumab fue más efectivo que el láser para mejorar la visión en 3 o más líneas al año (evidencia de alta certeza). Aproximadamente una de cada 10 personas mejora la visión con láser y aproximadamente tres de cada 10 personas mejoran con el tratamiento anti-VEGF: RR 2,47 (IC del 95%: 1,81 a 3,37) para bevacizumab. En promedio, no hubo cambios en la agudeza visual (AV) con láser después de un año, en comparación con una ganancia de 1 o 2 líneas con el tratamiento anti-VEGF: diferencia de medias (DM) de láser versus bevacizumab DM -0,12 (IC del 95%: -0,15 a -0,09) logMAR. La certeza de la evidencia fue moderada para la comparación de bevacizumab con láser debido a la inconsistencia entre la evidencia directa e indirecta. Por otra parte, los resultados con bevacizumab fueron comparables con respecto a aflibercept y no difirieron en términos de AV: RR de ganancia de 3 o más líneas de AV al año 1,11 (IC del 95%: 0,87 a 1,43), evidencia de certeza moderada y diferencia en el cambio en VA fue 0,00 (IC del 95%: -0,02 a 0,03) logMAR, evidencia de certeza moderada. La reducción del grosor retinal central favoreció al ranibizumab en -29 micras (IC 95%: -58 a -1, evidencia de certeza baja). No encontramos señales de diferencias en la seguridad general entre los tres fármacos antiangiogénicos y no se aumenta el riesgo en comparación con la fotocoagulación con láser (2).

La revisión de Pham 2019 también comparó fármacos anti-VEGF entre sí y no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ganancia de AV o el cambio de AV entre bevacizumab versus ranibizumab o aflibercept. También fue similar la ocurrencia de eventos adversos (ECAs sin poder estadístico suficiente) (3).

El meta análisis de Cui 2019 con 5 estudios sobre bevacizumab (n=583), indicó que el grosor macular central posterior al tratamiento a los 3, 6 y 9 meses fue significativamente menor en los pacientes que recibieron terapia combinada con bevacizumab y FCM que en los pacientes con EMD que recibieron monoterapia con un agente anti-VEGF, pero que no se detectaron diferencias significativas en grosor macular central entre dos grupos a 1 y 12 meses de seguimiento. Los análisis de subgrupos mostraron que los pacientes con EMD que recibieron bevacizumab en combinación con fotocoagulación macular mostraron un grosor postratamiento significativamente más bajo a los 3 meses que los que recibieron bevacizumab solo, mientras que no se detectaron diferencias significativas en el grosor postratamiento entre los dos grupos a los 6 y 12 meses. No hubo diferencias significativas en la AVMC postratamiento a 1, 3, 6, 9 y 12 meses entre los pacientes que recibieron terapia combinada con un agente anti-VEGF y FCM y aquellos que recibieron monoterapia con un agente anti-VEGF (4).

Finalmente, el meta análisis de Low 2019 (3 ensayos de bevacizumab, n=442) concuerda con los estudios anteriores ya que, a 24 meses, tampoco evidenció diferencias entre los agentes anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab y ranibizumab) en ninguno de los

desenlaces evaluados (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, el bevacizumab no tiene uso designado de medicamento huérfano (6). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information se reconoce el medicamento bevacizumab como uso “off label” en pacientes adultos con edema macular diabético así: uso intravítreo 1,25 mg (0,05 ml) inicialmente; repetir cada 4 semanas según la respuesta oftalmológica (evaluación de la agudeza visual o del grosor del subcampo central) (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 edema macular diabético.

## 5. Conclusiones

Todos los estudios coinciden en que el bevacizumab intravítreo es una alternativa razonable al ranibizumab y aflibercept en pacientes con edema macular diabético, ya que tienen perfiles similares de eficacia y seguridad. La elección del fármaco anti-VEGF puede depender de las condiciones específicas de la retina, la agudeza visual inicial y el régimen de tratamiento.

Se requieren estudios con mayor poder estadístico para detectar diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos.

**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

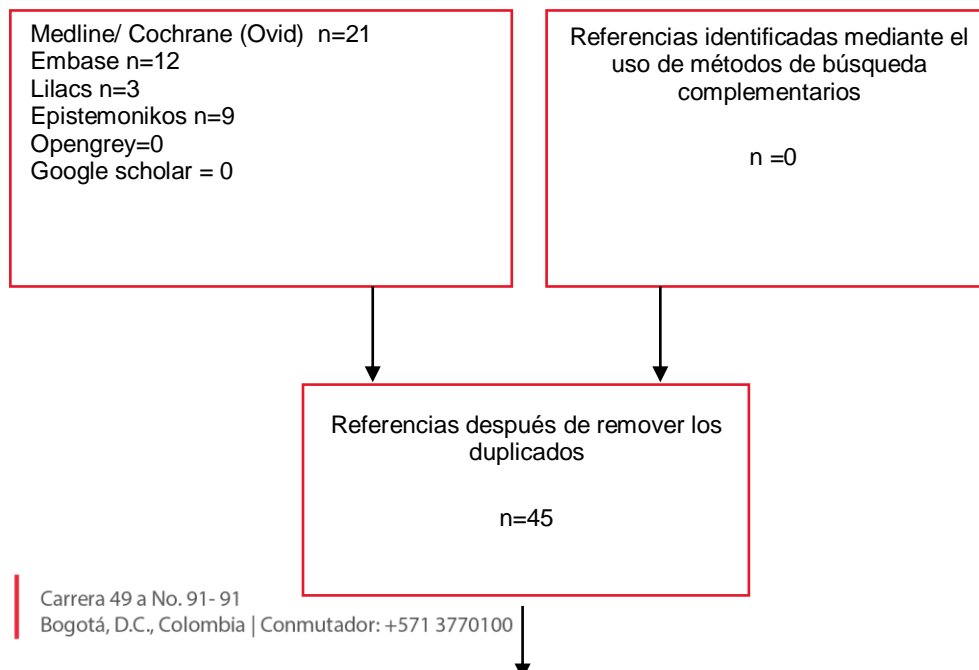
1. Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. Cochrane database Syst Rev. 2020 Nov;11:CD005656.
2. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane database Syst Rev. 2017 Jun;6(6):CD007419.
3. 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.
4. Cui L, Jiao B, Han Q. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Growth Factor Agents With or Without Macular Photocoagulation on Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2019;10(4):1283–96.
5. Low A, Faridi A, Bhavsar K V., Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: A systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2019;103(4):442–51.
6. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm>
7. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>



## 7. Anexos

1. Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. Cochrane database Syst Rev. 2020 Nov;11:CD005656.
2. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane database Syst Rev. 2017 Jun;6(6):CD007419.
3. 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.
4. Cui L, Jiao B, Han Q. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Growth Factor Agents With or Without Macular Photocoagulation on Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2019;10(4):1283–96.
5. Low A, Faridi A, Bhavsar K V., Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: A systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2019;103(4):442–51.
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*



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

***Evidencia que promueve Confianza***



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



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



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



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



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