



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

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

Bevacizumab para oclusiones venosas de retina en paciente adulto y pediátrico

Reporte No. 16

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

Cantor-Cruz Francy. Psicóloga. Candidata a Magíster en 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 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.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Citación

Cantor-Cruz Francy. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Bevacizumab en Inyección intravítrea para Oclusiones venosas en paciente adulto y pediátrico. 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 para oclusiones venosas de retina en paciente adulto y pediátrico

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: Oclusiones venosas en paciente adulto y pediátrico

2. Pregunta de investigación

¿Es Bevacizumab efectivo y seguro para oclusiones venosas de retina en pacientes adultos y pediátricos?

Población	pacientes adultos y pediátricos con oclusiones venosas de retina
Intervenciones	Bevacizumab
Comparador	Cuidado estándar
Desenlaces	Efectividad: cambios agudeza visual

Seguridad: Eventos adversos

3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada y exhaustiva en bases de datos electrónicas (MEDLINE (vía ovid), EMBASE (vía ovid), LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), en literatura gris (opengrey) y la estrategia de bola de nieve. Utilizando como términos clave “Bevacizumab”, “retinal vein occlusion”; la búsqueda se limitó a los últimos 5 años. Los resultados se restringieron a los idiomas: inglés y español.

En los registros identificados, se eliminaron los duplicados y las publicaciones restantes fueron tamizadas por título y resumen por un investigador; la selección de los estudios se realizó de acuerdo a los criterios de elegibilidad predefinidos, aquellos seleccionados se revisaron en texto completo. La calidad metodológica no fue evaluada. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Como resultado de la búsqueda exhaustiva, en este resumen de evidencia se incluyó para población adulta una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos controlados (ECAS) (1) y una cohorte retrospectiva (2); para población pediátrica se incluyó un reporte de caso (3).

La revisión publicada en 2019, en total incluyó 36 estudios (21 sobre oclusión de la vena central de la retina (CRVO) y 15 sobre oclusión de la vena retiniana de rama (BRVO), con un total de 7.309 pacientes), de los cuales 3 fueron seleccionados para metaanálisis, los cuales evaluaron bevacizumab comparado con triamcinolona intravítrea en un total de 149 pacientes adultos, con edema macular (EM) secundaria a Oclusión de la vena retiniana (OVR).

Los resultados de la revisión mostraron Bevacizumab en comparación con el tratamiento con placebo o láser presentan una mejoría del medio del grosor macular central (CMT) y la agudeza visual (AV). Sobre el cambio medio en Agudeza visual mejor corregida (BCVA) y CMT a los seis meses, se encontró que: el cambio medio agrupado en la puntuación de letras de la BCVA a los seis meses varió de +9 a +48 letras y de +23,5 a +32 letras en los grupos de triamcinolona y bevacizumab, respectivamente. A los seis meses, la DM combinada entre bevacizumab y triamcinolona fue de 5,3 letras a favor de bevacizumab (IC del 95%: -16 a 17,5). No hubo diferencias significativas en la mejora visual entre las dos terapias. La reducción media combinada de CMT a los seis meses osciló entre -75 y -450 μm y entre -132 y -408 μm en los grupos de triamcinolona y bevacizumab, respectivamente. El metanálisis de los datos sugiere que la reducción de CMT media combinada fue significativamente mayor en los grupos de triamcinolona en comparación con los grupos de bevacizumab durante el primer mes, sin diferencias significativas en el grosor macular después de seis meses de seguimiento. Los pacientes tratados con

triamcinolona tuvieron una reducción media combinada de CMT de $-68,1 \mu\text{m}$ más que los pacientes tratados con bevacizumab, (IC del 95%: -58 a $-76 \mu\text{m}$). Hubo una heterogeneidad estadística significativa ($I^2 = 72,1\%$, $p = 0,02$). Con base en los cambios anatómicos, no se observó una superioridad clínicamente significativa de IVB sobre las inyecciones de triamcinolona a los seis meses. Los desenlaces de seguridad no fueron evaluados.

En cuanto a los desenlaces de seguridad en población adulta, se incluyó una cohorte retrospectiva publicada en 2017, de 1761 pacientes, de los cuales 1202 tenían diabetes preexistente (68,3%), 791 eran hipertensos (44,9%), 143 tenían antecedentes de cardiopatía isquémica (8,1%) y 12 pacientes tenían antecedentes de accidente cerebrovascular previo (0,7%). Las indicaciones más comunes para la inyección fueron DME (27,5%) seguidas de AMD (26%), BRVO (12,3%), CRVO (10,7%) y VH (10,2%). El número de inyecciones para cada afección ocular varía de 1 a un máximo de 15 inyecciones. El número de inyecciones administradas en BRVO fue 471 y CRVO 410. El número medio de inyecciones fue de $2,16 \pm 1,56$, con un rango de 1 a un máximo de 15 inyecciones. El número de inyecciones administradas en BRVO fue ($1,75 \pm 1,14$) y CRVO fue ($2,02 \pm 1,55$). De 1761 pacientes, el glaucoma preexistente estaba presente en 68 pacientes (4,0%) mientras que 1693 (96%) no tenían antecedentes de glaucoma previo. De los 1761 pacientes, 1589 (90,2%) eran fágicos, 170 (9,7%) eran pseudofágicos y 2 (0,1%) eran afágicos. Los resultados muestran que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) oculares observadas en el grupo de estudio que recibió inyecciones incluyeron tres pacientes que desarrollaron endoftalmitis (0,08%) y 35 pacientes que tuvieron un aumento de la opresión intraocular (IOP) de $> 21 \text{ mm de Hg}$ (0,9%). El aumento de la PIO se observó de forma más significativa en los pacientes con glaucoma preexistente (4/68 ojos) en comparación con los pacientes sin antecedentes de glaucoma en el pasado (31/1693 ojos) ($P = 0,04$). No se observaron informes de roturas de retina ni desarrollo de cataratas debido a las inyecciones.

En población pediátrica, en cuanto a efectividad se incluyó un reporte de caso publicado en 2015, sobre un adolescente de 13 años sano que presentó visión borrosa y deterioro de la agudeza visual en su ojo izquierdo, con diagnóstico de oclusión unilateral de la vena central retiniana (CRVO). Se administró una única inyección intravítrea de bevacizumab. A las 6 semanas de seguimiento, había respondido bien, con una mejor agudeza visual (6/7,5 sin ayuda, 6/6 con orificios), una disminución del grosor macular central (435 mm a 293 mm) y una reducción de la presión venosa central, que todavía estaba moderadamente elevado, pero era claramente menor que la presión diastólica arterial (la vena retiniana comenzó a pulsar antes que la arteria retiniana con una compresión ocular digital creciente). No se administraron más inyecciones. A lo largo de los 2 años de seguimiento, ha mantenido su agudeza visual mejorada (6/6), a pesar de la presión venosa central elevada persistente (al nivel de la arteriola diastólica), el edema crónico del disco óptico y el edema difuso de bajo grado del exterior. mácula (pero depresión foveal bien formada) en el ojo izquierdo. La tomografía computarizada y la resonancia magnética del cerebro y la órbita permanecieron normales, y el paciente tenía buen funcionamiento, sin síntomas neurológicos.

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. 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 oclusiones venosas de retina.

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 oclusiones venosas de retina.

5. Conclusiones

En conclusión, en cuanto a la efectividad los hallazgos muestran que en población adulta el tratamiento con bevacizumab comparado con el tratamiento con placebo o láser mostró una mejoría del medio del grosor macular central (CMT) y la agudeza visual (AV). Comparado con el tratamiento de triamcinolona, la diferencia media agrupada de la mejoría visual entre bevacizumab y triamcinolona fue de 5,3 letras ETDRS a favor de bevacizumab (IC del 95%: 16 μ m a 17,5 μ m). La triamcinolona dio lugar a una reducción de CMT 68,1 μ m mayor que el bevacizumab (IC del 95%: 58 μ m a 76 μ m). Sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Desenlaces de seguridad no fueron reportados. En cuanto a la seguridad, una cohorte de 1761 pacientes, el 12,3% fue diagnóstico de BRVO y el 0,7% fue CRVO. Entre los efectos secundarios oculares, se observó endoftalmitis en tres ojos (0,08%), roturas retinianas en ninguno de los ojos, mientras que 35 ojos tuvieron un aumento de la presión intraocular (OPI) > 21 mmHg (0,9%). El aumento de la OPI fue significativamente mayor en ojos con glaucoma preexistente en comparación con ojos no glaucomatosos ($P = 0,04$). No se observaron eventos adversos sistémicos en nuestra población de estudio.

En pacientes pediátricos, se encontró un reporte de caso de un adolescente de 13 años, con diagnósticos de oclusión unilateral de la vena central retiniana (CRVO) tratado con una inyección de bevacizumab. A las 6 semanas de seguimiento, tuvo mejoría en agudeza visual, disminución del grosor macular central y una reducción de la presión venosa central. La agudeza visual de 6/6 se mantuvo durante los 2 años después del tratamiento, a pesar de la presión venosa central izquierda elevada persistente y el edema crónico del disco óptico.

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.

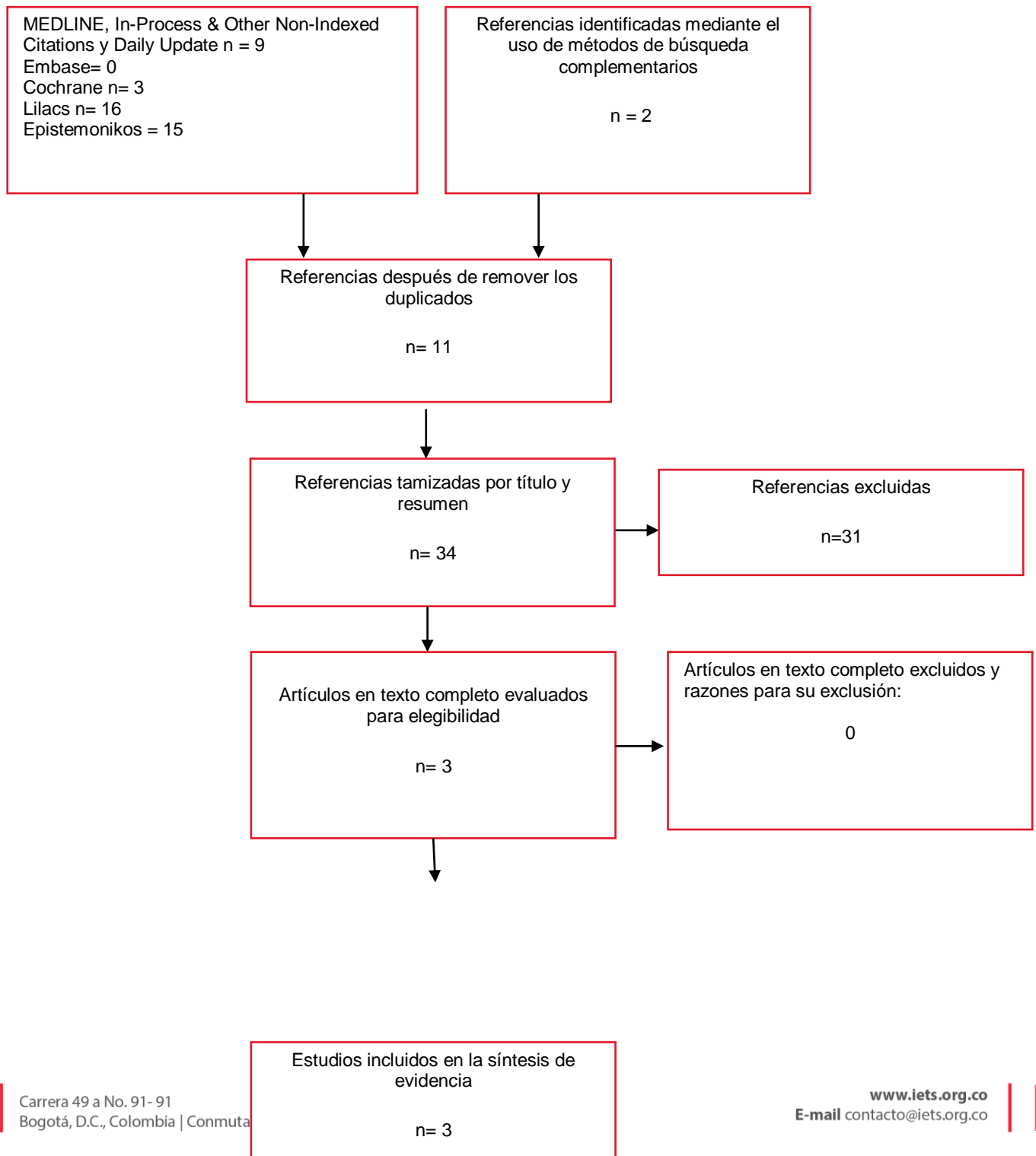
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo, este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Lashay A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Yaseri M. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. J Ophthalmic Vis Res. 2019;14(3):336-366. DOI:10.18502/jovr.v14i3.4791.
2. Jain P, Sheth J, Anantharaman G, Gopalakrishnan M. Real-world evidence of safety profile of intravitreal bevacizumab (Avastin) in an Indian scenario. Indian J Ophthalmol. 2017;65(7):596-602. doi:10.4103/ijo.IJO_992_16
3. Zheng L, Gillies M, Martin FJ. Central retinal vein occlusion in an otherwise healthy child treated successfully with a single injection of bevacizumab. J AAPOS. 2015 Oct;19(5):473-4. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.04.012. PMID: 26486035.

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)