



Pegaptanib

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Macugen[®]
Presentaciones: E/1 vial 0.3mg
Laboratorio: Pfizer
Precio adquisición: PVL+IVA: 649.27 €
Grupo Terapéutico: S01XA17: Otros oftalmológicos

2.- Solicitud:

Dr. Gallardo Galera. Jefe Sº Oftalmología. Fecha recepción de solicitud: 3 Noviembre 2006.
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología¹

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE)

Mecanismo de acción.

Pegaptanib bloquea el VEGF, implicado en la neovascularización coroidea, inhibiendo la angiogénesis y reduciendo la permeabilidad vascular y la inflamación, que contribuiría a la progresión de la forma exudativa de la DMAE.

Posología

-Adultos: 0.3mg cada 6 semanas (9 administraciones al año) por inyección intravítrea en el ojo afectado.
-Niños: No se ha evaluado en niños, por lo que no se recomienda su utilización.

Farmacocinética.

En animales, la absorción es la fase limitante para la disponibilidad. En humanos la semivida tras una dosis monoocular de 3mg es de 10±4 días. Se distribuye en plasma y no alcanza tejidos periféricos en cantidades apreciables. No se acumula en plasma si se administra de forma intravítrea cada 6 semanas. No requiere ajuste de dosis siempre que el aclaramiento de creatinina sea superior a 20ml/min. Por debajo de esto no se ha estudiado, y puede tener un incremento de hasta 2.3 veces el AUC.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Está indicado para todos los subtipos angiográficos de lesión, independientemente de la localización y el tamaño. Frente a esto, Verteporfin está indicado en lesiones predominantemente clásicas y ocultas, disminuyendo su eficacia en lesiones de gran tamaño.

Verteporfin destruye la membrana neovascular una vez formada, pero no previene la formación de nuevos vasos al no actuar sobre el VEGF.

Los efectos adversos de Verteporfin son sistémicos debido a su vía de administración intravenosa.

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Se han desarrollado 2 ensayos clínicos fase II/III, ampliamente comentados en el informe EPAR² de la EMEA además de estar ya publicados^{3,4}. Son los estudios EOP1003 y EOP1004:

Diseño: Son dos estudios prospectivos, randomizados, doble-ciego, multicéntricos y con diferentes dosis

Población: Se incluyeron un total de 1186 pacientes mayores de 50 años, con DMAE con neovascularización coroidea (en subfóvea) y un rango de agudeza visual de 20/40 a 20/320 en el ojo de estudio y 20/800 ó mejor en el otro ojo. Se incluyeron todos los subtipos de lesiones angiográficas, con un área de lesión de hasta 12 discos ópticos (1 disco=2.54 mm²)

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron a recibir de forma doble ciego 3 dosis diferentes de Pegaptanib: 0.3mg, 1mg ó 3mg) o placebo, cada 6 semanas y durante 48 semanas. Se permitió terapia fotodinámica con Verteporfin en el tratamiento de pacientes con lesiones clásicas, a criterio del oftalmólogo.

Variable principal: % pacientes que perdían <15 letras de agudeza visual desde el inicio hasta la semana 54.

Resultados:

Variabes	Pegaptanib 0.3mg (n=294)	Pegaptanib 1mg (n=300)	Pegapatanib 3mg (n=296)	Placebo (n=296)	p (0.3mg vs placebo)
% pac. con pérdida de <15 letras	70%	71%	65%	55%	<0.001
% pac. con pérdida de >30 letras	10%	8%	14%	22%	<0.001
% pac. con ganancia de >0 letras	33%	37%	31%	23%	=0.003
% pac. con ganancia de >5 letras	22%	23%	17%	12%	=0.004
% pac. ganancia de >10 letras	11%	14%	10%	6%	=0.02
% pac. ganancia de >15 letras	6%	7%	4%	2%	=0.04
Tamaño total de la lesión					
Basal	3.7	4.0	3.7	4.2	
Sem 54	5.5	5.8	6.2 (ns)	6.7	<0.01
Tamaño total de la neovascularización coroidea					
Basal	3.1	3.5	3.2	3.7	
Sem 54	4.7	4.7	5.0	5.8	Ns
Tamaño total de fugas					
Basal	3.3	3.4	3.4	3.6	
Sem 54	4.3	3.9	4.6	5.2	Ns

Resultados de otras variables:

- La evaluación de la calidad de vida por los pacientes no favoreció, después de todo, a los grupos de tratamiento activo²
- La EMEA solicitó información de los resultados del 2º año de tratamiento. En el 2º año, los pacientes que habían recibido tratamiento activo se re-randomizaban 1:1 a discontinuar o a seguir con su tratamiento, y los de placebo se re-randomizaban 1:1:1:1 a discontinuar, seguir con placebo o seguir con tratamiento activo. Se encontró que no existía diferencia entre los respondedores de los distintos grupos, y tampoco la había en el empeoramiento de agudeza visual entre placebo y pegaptanib 0.3 mg, en el estudio 1003, mayoritario en Europa.

Seguridad: La discontinuación fue del 1% en Pegaptanib y 1% en placebo. La mayoría de los EA se atribuyeron al procedimiento más que al fármaco en sí. Se encontraron reacciones adversas oculares comunes con mayor frecuencia en el grupo de Pegaptanib (dolor en el ojo, cataratas, queratitis, opacidad vítrea, inflamación, molestias visuales y edema corneal). Además existe un mayor riesgo de desarrollar endoftalmitis con Pegaptanib intravítreo, por lo que se aconseja la utilización de este fármaco por personal médico con experiencia en este tipo de administraciones.

Discusión: En el informe de la EMEA se indica que es claro que tras hasta 54 semanas de tratamiento, la enfermedad está aún activa; el nuevo fármaco consigue un menor incremento en el tamaño de la lesión y la revascularización coroidea que el grupo placebo, pero el tratamiento es sintomático y no curativo, y se desconoce el número total de inyecciones intravítreas que podrían ser toleradas antes de que haya un incremento inaceptable de efectos adversos graves.

En la misma línea apunta un editorial, señalando que aunque es positivo que se abra una puerta al tratamiento de esta enfermedad basado en la angiogénesis, la magnitud del efecto del tratamiento es similar al conseguido con la terapia fotodinámica⁵. Otra limitación del estudio es que se compara a placebo.

Conclusiones: Pegaptanib mejora de forma estadísticamente significativa, pero comparado con placebo, la mayoría de las variables descritas, en una diversa población de pacientes con DMAE tras 1 año. Los EA que puedan producirse requieren una especial vigilancia. Dado que esta enfermedad progresa con los años, se necesitan estudios a mayor largo plazo para conocer su verdadera eficacia y seguridad.

La EMEA acaba considerando el balance beneficio/riesgo positivo, dada la gravedad de la enfermedad, aunque el beneficio absoluto de enlentecer la pérdida de agudeza visual resulta modesto y menos convincente tras los resultados del 2º año de tratamiento.

RESULTADOS CON OTROS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

Bevacizumab

Se trata de una indicación no aprobada, pero autorizada a través del uso compasivo en España para pacientes de forma individual, habiéndose realizado varios estudios de corta duración a nivel internacional. Bevacizumab se comercializó para el tratamiento del cáncer metastásico colorrectal, y es un anticuerpo monoclonal humanizado completo, de 149 KD.

No hay ningún dato exploratorio de ventajas o inconvenientes frente a Ranibizumab, fármaco que se registrará próximamente en esta indicación. Podría o no ser superior. Por ejemplo, el ser una molécula 3 veces más grande le haría permanecer en el ojo durante más tiempo y reducir la frecuencia de administración⁶. Además tiene 2 sitios de unión al VEGF. Sin embargo, Ranibizumab también tendría argumentos para ser mejor. Es un fragmento Fab humanizado, con mayor afinidad por el VEGF y al tener menor tamaño podría llegar mejor a todas las capas⁶. En caso de pasar a circulación, tiene una menor semivida, por lo que los efectos sistémicos serían menores⁶, aunque Bevacizumab parece seguro, incluso a dosis altas ensayadas⁷. De nada de esto hay realmente datos.

La limitación en experiencia con Bevacizumab es que los estudios publicados son con pocos pacientes y a 3 meses, y algunos de estos estudios son retrospectivos⁷⁻¹⁰. No obstante la eficacia y seguridad del fármaco parecen muy adecuadas, y desde la publicación de los resultados de los primeros casos¹¹⁻¹², su uso se ha ido extendiendo de forma continua.

Una de las grandes ventajas supone poder disponer de un fármaco de nueva generación a un coste muy bajo, ya que de cada vial de 100mg de Bevacizumab se pueden obtener 25 dosis de inyecciones intravítreas¹³, con estudios de estabilidad de hasta 6 meses evaluando la forma refrigerada y la posibilidad de congelación¹⁴. De esta forma, administrar la dosis de 1.25mg por paciente y cada 4 semanas tendría un coste de 14 euros.

Ranibizumab

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal anti VEGF diseñado para obtener una mayor afinidad por el VEGF, con un peso molecular de 48KD. Su eficacia y seguridad se han evaluado en 2 ensayos clínicos. El estudio MARINA¹⁵, que evalúa las dosis de 0.3mg y 0.5mg frente a placebo, y el estudio ANCHOR¹⁶, que lo hace frente a Verteporfin. En ambos estudios el resultado principal de eficacia (% de pacientes con pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual al año) favorece a Ranibizumab. Aunque los estudios no son idénticos, en ambos la eficacia de Ranibizumab 0.3mg en esta variable se repite (94%), siendo algo sorprendente la similar tasa de respuesta del comparador; placebo en uno de ellos (62.2%) y Verteporfin en el otro (64.3%).

El principal efecto adverso grave es el riesgo de endoftalmitis, uveitis e inflamación ocular, así como hemorragia no ocular.

Nuevos estudios se están desarrollando en fase I/II evaluando la eficacia y seguridad de asociaciones de Ranibizumab+Verteporfin vs Verteporfin (estudio FOCUS¹⁷), con resultados similares a los descritos.

Lo que más interesaría sería un comparativo entre Bevacizumab y Ranibizumab, algo que ya algunos autores demandan que se realice para aclarar el tratamiento óptimo. La realización de otro tipo de estudios donde se varíen pautas, dosis, etc, sólo vendría a aportar confusión¹⁸. Mientras tanto, la utilización fuera de indicación de Bevacizumab se postula como la opción más eficiente y atractiva, ya que muchos pacientes y sistemas de salud podrían permitirse un tratamiento de nueva generación a un coste muy asequible¹³.

5. Evaluación de la seguridad ¹

Se administró Pegaptanib a 892 pacientes en estudios controlados durante un año (número total de inyecciones = 7.545, promedio de inyecciones/paciente = 8,5) a las dosis de 0,3, 1,0 y 3,0 mg. Las tres dosis compartieron un perfil de seguridad similar.

De los 295 pacientes que fueron tratados con la dosis recomendada de 0,3 mg durante un año (número total de inyecciones = 2.478, promedio de inyecciones/paciente = 8,4):

- un 84% de los pacientes experimentó un acontecimiento adverso atribuido por los investigadores como relacionado con el procedimiento de inyección,
- un 3% de los pacientes experimentó un acontecimiento adverso grave potencialmente relacionado con el procedimiento de inyección,
- y un 1% experimentó un acontecimiento adverso que conllevó la interrupción del tratamiento del estudio y que fue potencialmente relacionado con el procedimiento de inyección.
- Un 27% de los pacientes experimentó un acontecimiento adverso atribuido por los investigadores como relacionado con el medicamento en estudio.
- Dos pacientes (0,7%) experimentaron acontecimientos adversos graves relacionados potencialmente con el medicamento en estudio. Uno de ellos presentó un aneurisma aórtico; el otro tuvo un desprendimiento de retina y una hemorragia retiniana, que conllevaron la interrupción del tratamiento.

Los acontecimientos adversos oculares graves notificados en pacientes tratados con Pegaptanib incluyeron endoftalmitis (12 casos, 1%), hemorragia retiniana (3 casos, <1%), hemorragia del vítreo (2 casos, <1%) y desprendimiento de retina (4 casos, <1%).

Trastornos oculares

Estas reacciones adversas oculares fueron consideradas como potencialmente relacionadas con el tratamiento con Pegaptanib 0.3mg (bien debidas al procedimiento de inyección o bien debidas al fármaco), estando la mayoría consideradas como relacionadas con el procedimiento de la inyección.

Muy frecuentes: inflamación de la cámara anterior, dolor ocular, aumento de la presión intraocular, queratitis puntiforme, partículas flotantes en el vítreo y opacidades del vítreo

Frecuentes: sensación anormal en el ojo, catarata, hemorragia conjuntival, hiperemia conjuntival, edema conjuntival, conjuntivitis, distrofia corneal, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio de la córnea, edema corneal, ojo seco, endoftalmitis, secreción ocular, inflamación ocular, irritación ocular, prurito ocular, ojo rojo, hinchazón ocular, edema palpebral, lagrimación aumentada, degeneración macular, midriasis, molestia ocular, hipertensión ocular, hematoma periorbital, fotofobia, fotopsia, hemorragia retiniana, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deterioro visual, desprendimiento del cuerpo vítreo y trastorno del cuerpo vítreo.

Poco frecuentes: astenopia, blefaritis, conjuntivitis alérgica, depósitos corneales, hemorragia ocular, prurito palpebral, queratitis, hemorragia del vítreo, reflejo pupilar alterado, abrasión corneal, exudados retinianos, ptosis palpebral, cicatriz retiniana, chalazión, erosión corneal, disminución de la presión intraocular, reacción en la zona de inyección, vesículas en la zona de inyección, desprendimiento de retina, alteración corneal, oclusión arterial retiniana, desgarro retiniano, ectropión, trastorno de los movimientos oculares, irritación palpebral, hifema, trastorno pupilar, trastorno del iris, ictericia ocular, uveítis anterior, depósito en el ojo, iritis, excavación del nervio óptico, deformidad pupilar, oclusión cutánea, prurito, sudoración nocturna

374 pacientes recibieron un tratamiento continuo con Pegaptanib durante un periodo de 2 años (128 a 0,3 mg, 126 a 1 mg, y 120 a 3 mg). Los datos de seguridad globales fueron concordantes con los datos de seguridad a un año, no detectándose ninguna nueva señal de seguridad.

En los 128 pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,3 mg durante 2 años (número total de inyecciones en el segundo año = 913, promedio de inyecciones en el segundo año = 6,9), no hubo ningún aumento significativo en la frecuencia de acontecimientos adversos en comparación con los que se vieron durante el primer año.

Experiencia post-comercialización: raramente se han notificado casos de anafilaxia/reacciones anafilactoides, incluyendo angioedema, en las horas siguientes a la administración de Pegaptanib junto a otros medicamentos que forman parte del procedimiento de preparación de la inyección.

6.- Area económica

FARMACO	Presentaciones	Posología	Coste fco/sesión	Coste fco/año
Verteporfin	Vial 15mg	15 mg/3 meses	1171.64 €	4686.56 €
Pegaptanib	Vial 0.3mg	0.3 mg/6 semanas	649.27 €	5843.43 €
Bevacizumab	Vial 100mg	1.25mg/4 semanas	14 €	168 €
Ranibizumab	Vial 0.5mg	0.5mg/4 semanas	1950 \$	23400 \$

7.- Conclusiones

- Pegaptanib es el primero de los fármacos implicados en la angiogénesis registrado para la degeneración macular asociada a la edad. Está indicado para todos los subtipos angiográficos de lesión, independientemente de la localización y el tamaño.
- En dos estudios fase III, Pegaptanib comparado frente a placebo fue superior en casi todas las variables a un año. Sin embargo, tras el año de tratamiento el fármaco resulta ser sintomático y no curativo, logrando un menor incremento en el tamaño de la lesión y la revascularización coroidea que el placebo, pero la enfermedad permanece aún activa. En uno de los dos estudios, durante el segundo año de tratamiento no se encontró diferencia entre los respondedores de los distintos grupos, ni diferencia en empeoramiento de agudeza visual entre placebo y Pegaptanib 0.3mg.
- Otras limitaciones de los resultados son que el resultado en la calidad de vida de los pacientes es similar entre los dos grupos, y que los resultados de eficacia son similares a los que obtenía Verteporfin en sus estudios iniciales.
- En seguridad, se desconoce el número total de inyecciones intravítreas que podrían ser toleradas antes de que haya un incremento inaceptable de efectos adversos graves. El efecto adverso más grave registrado es la aparición de endoftalmitis; también hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo y desprendimiento de retina.
- Ya que la magnitud del efecto lograda con Pegaptanib parece ser similar a la alcanzada con Verteporfin, otras opciones son la utilización de otros antiangiogénicos bloqueantes del VEGF. De ellos, lo más eficiente es utilizar intravítreas de Bevacizumab, mediante su aprobación como uso compasivo. Esta opción, que puede tramitarse desde el Sº Farmacia fácilmente, se posiciona como la más eficiente, por poder utilizar un fármaco de nueva generación a un precio asumible.
- El Sº Farmacia propone no incluir Pegaptanib en la GFT, ofreciendo emplear la opción de Bevacizumab como alternativa a éste tras la terapia fotodinámica en caso de lesiones predominantemente clásicas y incluso como alternativa a la misma en otras situaciones.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica Macugen® (Lab Pfizer) actualizada a Sept 2006.
2. Committee for Medicinal Medical Products. European Public Assessment Report (EPAR). Macugen® En <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/macugen/macugen.htm>
3. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham A, Feinsod M and Guyer D. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004; 351 (24): 2805-15
4. The VEGF inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with Pegaptanib Sodium: An exploratory analysis. Retina 2005; 25 (7):815-827
5. Ferris III, F. A new treatment for ocular neovascularization. N Eng J Med 2004; 351 (27): 2863-4
6. Steinbrook R. The price of sight: Ranibizumab, Bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Eng J Med 2006; 355 (14): 1409-12
7. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroideal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophtalmol 2006; 142 (1): 1-9
8. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2006; 26 (5):495-511
9. Spaide RF, Laud K, Fine HF et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina 2006; 26 (4): 383-90
10. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA and Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113 (3): 363-372
11. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophtalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36:336-9

12. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Pulfiato CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:331-5
13. Rosenfeld PJ. Intravitreal Avastin: The low cost alternative to Lucentis? *Am J Ophthalmol* 2006; 142 (1): 141-3
14. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT and Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 2006; 26 (5): 519-522
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (MARINA Study Group). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355 (14): 1419-432
16. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al (ANCHOR Study Group). Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355 (14): 1433-1444
17. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al (FOCUS Study Group). Ranibizumab combined with Verteporfin Photodynamic Therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542
18. Stone EM. A very effective treatment for neovascular macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355 (14): 1493-5.