

Cartas al Director

Bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad

Sr. Director:

Existe un gran debate en relación al tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) debido al reciente desarrollo de nuevos fármacos. La DMAE es una de las principales causas de ceguera en pacientes mayores de 50 años en países industrializados, aproximadamente una de cada tres personas estarán afectadas cuando lleguen a los 75 años^{1,2}. La degeneración macular se produce por una descomposición parcial del epitelio pigmentario retinal (RPE), que es la capa aislante existente entre la retina y la coroides. La descomposición del RPE interfiere con el metabolismo de la retina causando su adelgazamiento (fase "seca"). Estos elementos dañinos pueden promover la neovascularización y la filtración de líquido (fase "húmeda").

Los tratamientos aprobados por la Agencia Europea para la DMAE neovascular son la terapia fotodinámica con verteporfina y pegaptanib intravítreo. Los ensayos clínicos randomizados mostraron que el 53% de los pacientes tratados con verteporfina, comparado con el 38% en el grupo placebo, perdieron menos de 15 letras en el test de agudeza visual a los 24 meses. Este hecho representó un adelanto en la terapia, pero los pacientes continuaban perdiendo visión. El coste de cada inyección de verteporfina es de 1.171 euros (PVL + IVA), se administra cada 3 meses.

Pegaptanib intravítreo es un antiangiogénico que inhibe las diversas isoformas extracelulares del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) de al menos 165 aminoácidos de longitud. El VEGF es el mayor estímulo responsable de la neovascularización en la DMAE. En un ensayo clínico fase III, el 70% de los pacientes tratados con pegaptanib comparado con el 55% en el grupo control perdieron menos de 15 letras en el test de agudeza visual a las 54 semanas, pero los pacientes continuaban perdiendo visión. El coste de cada inyección de pegaptanib es de 649 euros (PVL + IVA), se administra cada 6 semanas.

La FDA ha aprobado el ranibizumab intravítreo, fragmento de un anticuerpo monoclonal que tiene la ventaja de unirse a todas las formas activas del VEGF, incluyendo las isoformas y los productos de rotura proteolítica que pueden contener incluso menos de 165 aminoácidos. En un ensayo clínico³ realizado en pacientes con DMAE neovascular, ranibizumab demostró mejorar la agudeza visual en 15 o más letras en el 33,8% de los pacientes a los doce meses, comparado con el 5% en el grupo control, demostrando superioridad a pegaptanib. Este nuevo fármaco está pendiente de ser aprobado por la Agencia Europea. El coste de cada inyección de ranibizumab rondará los 1.500 euros con administración mensual.

Otra opción es bevacizumab intravítreo, un anticuerpo monoclonal completo, que deriva del mismo precursor que

ranibizumab. Ambos inhiben todas las formas del VEGF, aunque difieren en su tamaño, precio y afinidad VEGF. Bevacizumab dispone dos lugares de unión al VEGF y ranibizumab de uno solo.

Bevacizumab se comercializó para el tratamiento por vía intravenosa del cáncer de colon metastásico, indicación aprobada por la Agencia Europea y la FDA. En un estudio de 18 pacientes con DMAE neovascular a los que se les administró bevacizumab por vía intravenosa³, los resultados fueron similares a los obtenidos con ranibizumab intravítreo. Posteriormente se sugirió la administración de bevacizumab intravítreo⁴. En 2005, se publicaron dos casos que demostraban el beneficio de su administración por esta vía. El uso intraocular de bevacizumab se ha extendido por todo el planeta. Ya se han realizado 7.113 inyecciones en 5.228 pacientes. La *Ophthalmologic Mutual Insurance Company* de San Francisco proporciona recomendaciones para su manipulación y un modelo de consentimiento informado. Medicare financia el tratamiento con bevacizumab en DMAE neovascular cuando el paciente no responde a otras terapias. Recientemente se han publicado tres estudios retrospectivos no controlados y con un corto seguimiento^{5,6} y otro prospectivo con un limitado número de pacientes¹ con extraordinarios resultados, que muestran una mejora en la agudeza visual a los tres meses en el 38% de los pacientes⁵ y unas medias de disminución del grosor de la retina de 99 μm -6-211 μm ¹. Algunos autores⁴ consideran que bevacizumab podría ser incluso superior a ranibizumab debido a que posee tres ventajas: dispone de dos puntos de unión al VEGF; el tamaño de la molécula es tres veces mayor, por lo que puede permanecer en el ojo más tiempo, disminuyendo la frecuencia de las inyecciones y el coste es muy inferior, 10 euros por inyección. La utilización de bevacizumab en vez de ranibizumab puede ahorrar millones de euros al sistema sanitario de un país.

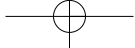
El problema para la utilización de bevacizumab intravítreo en DMAE neovascular es que carece de aprobación formal por las agencias reguladoras en esta indicación, aunque el Ministerio de Sanidad dispone de la vía del "uso compasivo". En nuestro hospital hemos obtenido la autorización para tres pacientes. Consideramos, que cuando ranibizumab sea autorizado por la Agencia Europea, el ministerio podría seguir autorizando bevacizumab por "uso compasivo" en esta indicación, en base a las ventajas antes mencionadas.

A. Monzón Moreno

Servicio Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla

Bibliografía

1. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, Haibi CP, Noureddin BN. Intravitreal Bevacizumab for the management of choidal



- neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142 (1): 1-9.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 (14): 1419-31.
 3. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112 (6): 1035-47.
 4. Steinbrook R. The price of sight. Ranibizumab, bevacizumab and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355 (14): 1409-12.
 5. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of chorioidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-90.
 6. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26 (5): 495-511.

