



UPDATE 2008 – Actualització en Farmacologia

Un recull de les novetats més rellevants en terapèutica del 2007

Podeu consultar el document complet a:

@ @ @ @ @ @ @ www.icf.uab.cat @ @ @ @ @ @

bg

Nous fàrmacs en la degeneració macular associada a l'edat

En la gent gran la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) és la causa més freqüent de pèrdua de visió.¹ La seva patogènia no es coneix del tot.² Tot i que la DMAE s'associa a neovascularització de la coroides només en un 10% de pacients, aquesta és responsable de la majoria dels casos de pèrdua de visió. Es calcula que a Europa un 2,3% dels més grans de 65 anys tenen DMAE neovascular.³

El factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF) ha estat implicat en la patogènia de la neovascularització. Recentment s'han comercialitzat dos nous fàrmacs inhibidors del VEGF per al tractament de la DMAE neovascular,⁴ el pegaptanib i el ranibizumab (vegeu el Quadre 1). El bevacizumab, un altre inhibidor del VEGF autoritzat per al càncer colorectal o de mama metastàtics, també s'usa per al tractament de la DMAE. En aquest número revisem la informació disponible sobre aquests fàrmacs en la DMAE neovascular.

Les lesions neovasculars de la DMAE poden ser visibles a l'angiografia o bé ocultes, i a la vegada poden ser extrafoveals, juxtafoveals o retrofoveals. Les lesions extrafoveals visibles poden ser estabilitzades amb fotocoagulació amb làser en un 50% dels pacients tractats. Per a les lesions retrofoveals visibles i/o ocultes, s'utilitza la teràpia fotodinàmica amb verteporfina (Visudyne®)

i làser vermell. La verteporfina (per via i.v. cada tres mesos) durant dos anys associada a làser limita més la pèrdua de visió que el làser vermell sol. En línies generals, la teràpia fotodinàmica redueix entre un 13 i un 15% el nombre de pacients amb pèrdua de visió, tant si les lesions són visibles com si són ocultes.

També s'han avaluat alguns **suplements nutricionals** amb **zinc** i **vitamines antioxidants** per frenar la progressió de la malaltia.⁵ Una

Quadre 1. Fàrmacs inhibidors del VEGF en la degeneració macular neovascular.

- El **pegaptanib** (Macugen®) és un nucleòtid sintètic pegilat que inhibeix la isoforma 165 del VEGF, la qual està implicada en la fisiopatologia de la neovascularització ocular patològica de la DMAE neovascular. S'administra per injecció intravítrea (0,3 mg cada 6 setmanes).
- El **ranibizumab** (Lucentis®) és un fragment d'un anticòs monoclonal que inhibeix totes les formes actives del VEGF. S'administra en injecció intravítrea a una dosi de 0,5 mg al mes.
- El **bevacizumab** (Avastin®) és un anticòs monoclonal humanitzat dirigit contra el VEGF, que deriva del mateix anticòs monoclonal murí precursor del ranibizumab. S'administra per via intravenosa per al tractament del càncer colorectal i el càncer de mama metastàtic.

recent revisió sistemàtica sobre l'eficàcia dels antioxidants de la dieta (com vitamines A, C o E, zinc, luteïna o carotens) ha indicat que aquests suplementos tenen un efecte molt limitat, i no es considera que hi hagi prou proves per recomanar-ne l'ús.⁶

Eficàcia dels inhibidors del VEGF

El **pegaptanib** ha estat avaluat en dos assaigs clínics amb un total de 1.208 pacients amb DMAE neovascular.⁷ Els pacients van ser aleatoritzats a rebre tractament amb 0,3, 1 o 3 mg de pegaptanib o una injecció de control, cada sis setmanes, durant 48 setmanes. A les 54 setmanes, el pegaptanib havia donat lloc a una menor pèrdua de visió que la injecció de control, sense que s'observessin diferències entre les dosis de pegaptanib. La diferència absoluta, no obstant, va ser moderada (de 10 a 16%). En un percentatge petit de pacients (6% amb 0,3 mg de pegaptanib, 7% amb 1 mg i 4% amb 3 mg, comparat amb 2% en el grup control), l'agudesa visual fins i tot va millorar. No es van observar diferències segons el tipus de lesió. No es van publicar resultats sobre l'efecte del tractament concomitant amb verteporfina (19-22% del total de pacients). No s'han realitzat assaigs de comparació directa amb verteporfina, però la comparació indirecta de resultats entre assaigs suggereix que l'eficàcia és similar.

A les 54 setmanes els pacients d'aquests dos assaigs clínics tractats amb pegaptanib van tornar a ser aleatoritzats a continuar amb la mateixa dosi del fàrmac durant un any més, o bé suspendre'n l'ús. Els pacients del grup control van ser aleatoritzats a continuar amb les injeccions de control, suspendre-les, o bé rebre una de les tres dosis de pegaptanib.⁸ En l'anàlisi combinada, l'agudesa visual mitjana es va mantenir estable en els tractats amb 0,3 mg de pegaptanib, mentre que els que van suspendre el tractament en van perdre. Entre els tractats amb pegaptanib, la proporció de pacients que va perdre visió de manera significativa durant el segon any va ser de 7% entre els que van continuar el tractament, comparat amb 14% entre els que el van suspendre. No obstant, els resultats van variar d'un assaig a l'altre: en un estudi no es van observar diferències en la pèrdua de visió entre els tractats amb pegaptanib i placebo, però en l'altre sí que se'n van observar.⁹

En dos assaigs clínics en 716 i 423 pacients amb DMAE neovascular s'hi va avaluar l'eficàcia del **ranibizumab** (dosis mensuals de 0,3 o 0,5 mg) en comparació de placebo en un¹⁰ o verteporfina en l'altre.¹¹ A l'any, els aleatoritzats a ranibizu-

mab van presentar menys pèrdua visual que els que van rebre placebo o verteporfina, amb una diferència absoluta de 30 a 34%. A més, la proporció de pacients en els quals va millorar l'agudesa visual va ser més alta amb ranibizumab (de 24,8 a 40,3%) que amb placebo (5%) o amb verteporfina (5,6%). En el primer estudi, de dos anys de durada, l'efecte beneficiós del tractament es va mantenir durant el segon any, i no es van observar diferències entre les dues dosis de ranibizumab.

En un altre estudi la combinació de ranibizumab i verteporfina va ser més eficaç que la verteporfina sola, però la manca d'un grup comparatiu tractat amb ranibizumab sol fa difícil concloure si és útil mantenir la verteporfina.¹² El ranibizumab no s'ha comparat amb pegaptanib, però les comparacions indirectes semblen indicar uns resultats més favorables amb ranibizumab; la seva eficàcia es manté als dos anys de tractament.¹³

Tot i que el **bevacizumab** no s'ha desenvolupat per ser utilitzat en la DMAE, també s'està administrant en injecció intravítrea d'1,25 mg al mes, a un cost molt inferior al dels altres fàrmacs. Els resultats d'alguns estudis no controlats i diverses sèries de casos suggereixen que en aquests pacients el bevacizumab pot millorar l'agudesa visual i que tindria una eficàcia similar a la del ranibizumab.¹⁴ No obstant, no s'han publicat assaigs clínics sobre la seva eficàcia en la DMAE, i no s'ha comparat amb ranibizumab ni amb pegaptanib (vegeu el Quadre 2).¹⁵

Toxicitat

Els efectes adversos descrits amb pegaptanib i amb ranibizumab han estat sobretot oculars. En els assaigs clínics, un 84% dels tractats amb 0,3 mg de **pegaptanib** van presentar algun efecte advers relacionat amb l'administració; en un 3% va ser greu, i en un 1% va obligar a retirar el tractament. Els efectes més freqüents han estat dolor ocular (34% en comparació de 28% en el grup control), queratitis punctata (32% i 27%), opacitats vítries (18% i 10%) i inflamació de la cambra anterior (14% i 6%). També s'ha descrit augment de la pressió intraocular en un 20% dels tractats, generalment transitori després de la injecció; pocs pacients en necessiten tractament. Els efectes més greus han estat endoftalmitis (1%), desprendiment de retina (<1%) i cataracta traumàtica (<1%). S'han descrit casos de reaccions anafilàctiques o anafilactoides i d'angioedema després de la seva administració,¹⁶ però no s'ha establert una relació causal definida entre l'administració del fàrmac i l'aparició d'aquests problemes.

Quadre 2. Un assaig comparatiu entre bevacizumab i ranibizumab?

- L'administració de bevacizumab per via intravenosa a 18 pacients amb DMAE es va associar a una millora similar a l'observada amb ranibizumab. L'any 2005 es van publicar els primers resultats favorables amb bevacizumab: després que es constatés que es podia injectar per via intravítrea la mateixa quantitat molecular de bevacizumab (1,5 mg, que equivalen a 0,5 mg de ranibizumab), en un petit volum.¹
- El ranibizumab i el bevacizumab han estat desenvolupats pel mateix laboratori (Genentech). Tot i que el bevacizumab per via intravítrea sembla eficaç i segur, i és més barat, no té la indicació aprovada, i és només promogut per metges i pacients, però no pel laboratori, el qual no té la intenció de comercialitzar-lo per al tractament de la DMAE.²
- L'any 2006 es va comercialitzar el ranibizumab als Estats Units a un preu 50 vegades més alt que el del bevacizumab.³ A Espanya, el cost anual d'un tractament amb ranibizumab seria unes 40 vegades més alt que el d'un tractament amb bevacizumab (calculat si s'aprofita la quantitat sobrant dels vials dels dos medicaments per a altres pacients).
- S'ha anunciat que es farà un assaig clínic comparatiu entre bevacizumab i ranibizumab (*Comparison of Age-related Macular Degeneration, CATT*), finançat pel *National Eye Institute* i els *National Institutes of Health* nord-americans.⁴ La manca d'interès del laboratori fabricant per donar suport a aquest assaig clínic ha generat malestar entre professionals i pacients.⁵
- La diferència de preu entre les dues especialitats confirma una vegada més que el preu dels fàrmacs no té relació amb el seu valor terapèutic innovador, sinó que depèn més de qüestions comercials.⁶

1. Steinbrook R. N Engl J Med 2006;355:1409-12. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/355/14/1409.pdf>

2. Wong TY, Liew G, Mitchell P. Lancet 2007;370:204-6. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80615>

3. Epstein P. Ann Intern Med 2007;146:532-4. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79743>

4. Anònim. Lancet 2007;370:194. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80609>

5. Anònim. Scrip 2007;3315:11. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81621>

6. Anònim. Rev Prescrire 2007;27(284):417.

En els assaigs clínics la freqüència d'inflamació intraocular (uveïtis) ha estat més alta amb **ranibizumab** que amb placebo o amb verteporfina. S'ha descrit endoftalmitis en un 1% dels pacients tractats (incidència de 0,05% per cada injecció). També s'han descrit alguns casos d'accident vascular cerebral (AVC) i d'infart de miocardi, tot i que en els estudis la freqüència no ha estat superior a la del grup control. De tota manera, l'FDA nord-americana ha informat d'un risc d'AVC superior amb 0,5 mg de ranibizumab que amb 0,3 mg en un estudi en curs.¹⁷

En un registre sobre 7.113 injeccions intravítrees en 5.228 pacients tractats amb **bevacizumab**, es van notificar efectes adversos oculars en un 0,21%.³ S'han descrit augment de la pressió arterial en un 0,21%, abrasions de la còrnia en un 0,15%, i uveïtis en un 0,14%. Atesa la seva semivida d'eliminació prolongada, s'ha suggerit que la freqüència d'efectes sistèmics podria ser més alta que amb ranibizumab. S'han registrat nou casos de complicacions sistèmiques (una trombosi venosa, un cas de crisi isquèmica transitòria, cinc d'AVC i dos morts). L'ús de bevacizumab en pacients hipertensos mal regulats i en pacients amb risc de trombosi arterial està desaconsellat.

Es coneixen poc els efectes del tractament crònic amb inhibidors del VEGF. S'han descrit efectes isquèmics i/o trombòtics amb altres fàrmacs del grup, com el bevacizumab per via sistèmica.

Conclusió

El pegaptanib i el ranibizumab són dos nous fàrmacs aprovats per al tractament de la degeneració macular neovascular associada a l'edat (DMAE). Actuen inhibint el factor de creixement endotelial vascular (VEGF). Ambdós s'administren per via intravítrea. Tots dos poden frenar el procés i limitar la pèrdua de visió. El ranibizumab també pot millorar l'agudesa visual. El bevacizumab podria ser una alternativa a aquests fàrmacs a un cost molt inferior, però manquen assaigs clínics en aquesta indicació.

Tot i que pegaptanib, ranibizumab i, potencialment bevacizumab, constitueixen avenços importants per a la neovascularització de la coroides i han mostrat resultats esperançadors en una proporció significativa de pacients, subsisteix certa incertesa sobre l'eficàcia i la toxicitat a llarg termini d'aquests fàrmacs en el tractament de la DMAE.

Bibliografia

1. De Jong P. N Engl J Med 2006;355:1474-85. <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/355/14/1474>
2. Chakravarthy U. BMJ 2006;333:869-70. <http://www.bmj.com/cgi/ijlink?linkType=FULL&journalCode=bmj&resid=333/7574/869>
3. Anònim. Drug Ther Bull 2007;45:49-52.

4. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. JAMA 2005;293:1509-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&md=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15784876&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
5. Anònim. Drug Ther Bull 2006;44:9-11.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=76167>
6. Chong EW-T, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. BMJ 2007;335:755-59.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81276>
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. N Engl J Med 2004;351:2805-16.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72291>
8. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) clinical trial group. Ophthalmology 2006;113:1508-21.
9. Anònim. Rev Prescrire 2006;26:333-34.
10. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al, for the MARINA study group. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/355/14/1419>
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78211>
11. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al, for the ANCHOR study group. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
<http://content.nejm.org/cgi/content/short/355/14/1432>
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78212>
12. Heier JS, Bover DS, Ciulla TA, et al, for the FOCUS study group. Arch Ophthalmol 2006;124:1532-42.
<http://archophth.ama-assn.org/cgi/reprint/124/11/1532>
13. Anònim. Rev Prescrire 2007;27(284):414-17.
14. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. Ann Pharmacother 2007;41:614-25.
15. Stone EM. N Engl J Med 2006;355:1493-95.
16. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Macugen>
17. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Lucentis>

Per mantenir-te al dia en terapèutica:

Notícies Butlletí Groc

www.icf.uab.cat



Un servei que recull les dues o tres novetats més rellevants de cada setmana.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.