

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

LUCENTIS® (RANIBIZUMAB) (1/10/2007)

Datos del solicitante

El Dr. Juan Lopez Moya, Jefe de Servicio de Oftalmología solicita Lucentis® (Ranibizumab) como tratamiento de elección en las membranas neovasculares subretinianas de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DAME) húmeda.

Datos del medicamento

DCI: RANIBIZUMAB

Grupo terapéutico: S01LA AGENTES ANTINEOVASCULARIZACIÓN

Presentaciones comerciales:

Forma Farmacéutica	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVP + IVA
Vial	10 mg/ml 0,3 ml	LUCENTIS	Novartis	1212.05

Farmacología

Acción farmacológica:

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGFA (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.

Farmacocinética :

Tras la administración intravítrea mensual, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (Cmax) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para

inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50%. En base al análisis farmacocinético poblacional y a la desaparición sérica de ranibizumab en pacientes tratados con la dosis de 0,5 mg, el promedio de la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de 10 días aproximadamente. Tras la administración intravítrea la Cmax de ranibizumab sérica se prevé alcanzar en aproximadamente 1 día. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Indicaciones clínicas:

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

Posología y forma de administración:

-Vía intravítrea: La dosis recomendada es 0,5 mg (0,05 ml).

-El tratamiento con ranibizumab se inicia con una fase de carga, que consiste en una inyección al mes durante tres meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la cual se deberá controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente. Si el paciente experimenta una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras (ETDRS o equivalente a una línea Snellen), se le deberá administrar ranibizumab.

- El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Embarazo y lactancia :

No existen datos sobre la utilización de ranibizumab en mujeres embarazadas. No existen estudios en animales. Cabe esperar que la exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular sea muy baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Se desconoce si ranibizumab se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso de este medicamento.

Ancianos :

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Reacciones adversas :

Los efectos adversos se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

- Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: [FIBRILACION AURICULAR]

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: [CEFALEA]

- Trastornos oculares

Muy frecuente: [HEMORRAGIA RETINIANA], [DOLOR OCULAR], partículas flotantes en el vítreo, aumento de la presión intraocular, desprendimiento de vítreo, inflamación intraocular, irritación ocular, [CATARATAS], sensación de cuerpo extraño en los ojos, alteración visual, [BLEFARITIS], fibrosis subretiniana, hiperemia ocular, agudeza visual borrosa/disminuída, [SEQUEDAD DE OJOS], vitritis.

Frecuentes: Molestia ocular, hiperemia conjuntival, opacificación de la cápsula posterior, exudados retinianos, reacciones en el lugar de inyección, lacrimación aumentada, prurito ocular, [CONJUNTIVITIS] , maculopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano.

Poco frecuentes Degeneración retiniana, [IRITIS], iridociclitis, queratitis punctata, queratopatía, dellen, estrías corneales, trastorno retiniano, trastorno del cuerpo vítreo, [FOTOFOBIA], catarata nuclear, células flotantes en la cámara anterior, abrasión corneal, [GLAUCOMA EN ANGULO ESTRECHO], hemorragia vítrea, [UVEITIS], endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, hemorragia ocular, edema palpebral, irritación palpebral, [CEGUERA], edema corneal, hipopion.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: [TOS], [SIBILANCIAS], aumento de la secreción de las vías respiratorias altas

- Trastornos gastrointestinales

Frecuente: [NAUSEAS]

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Queratosis liquenoide

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: [ARTRALGIA], dolor de espalda

- Infecciones e infestaciones

Frecuentes: [BRONQUITIS], [ANEMIA]

- Trastornos vasculares

Muy frecuentes: [HIPERTENSION ARTERIAL]

La disponibilidad sistémica de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) muy potentes se ha relacionado con acontecimientos

tromboembólicos arteriales, según define la Antiplatelet Trialists' Collaboration, que incluyen muertes vasculares, infartos de miocardio no mortales, accidentes cerebrovasculares isquémicos no mortales y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no mortales. Cuando se combinaron los datos del primer año de los tres ensayos fase III (MARINA, ANCHOR y PIER), la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos arteriales fue mayor para los pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg (2,5%) en

comparación con el brazo control (1,1%). Sin embargo, en el segundo año del ensayo MARINA, el índice de acontecimientos tromboembólicos arteriales fue similar en los pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg (2,6%) comparado con los pacientes incluidos en el brazo control (3,2%).

Evaluación de la eficacia y seguridad

Los ensayos clínicos comparativos tras revisar la bibliografía han sido:

ESTUDIO MARINA(1)

Diseño: Estudio prospectivo, randomizado, doble-ciego, multicéntrico y comparado con placebo.

Población: Se incluyeron un total de 716 pacientes con DMAE con neovascularización coroidea (en subfóvea) Se incluyeron todos los subtipos de lesiones angiográficas. Si eran del tipo de las clásicas, la lesión debía ser <50% del tamaño total de la lesión área, siendo el mayor tamaño de lesión permitido de hasta 12 discos ópticos (1 disco=2.54 mm2).

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron 1:1:1 a recibir de forma doble ciega 2 dosis diferentes de Ranibizumab: 0.3mg ó 0.5mg, o placebo, cada mes y durante 48 semanas como máximo.

Variable principal: % pacientes que perdían <15 letras de agudeza visual desde el inicio hasta los primeros 12 meses.

Resultados: El 90% de los pacientes que recibieron ranibizumab 0,5 mg perdieron menos de 15 letras a los 24 meses de tratamiento. El 52,9% de los pacientes del grupo de inyección simulada perdieron menos de 15 letras a los 24 meses. El 33,3% de los pacientes tratados con Lucentis 0,5 mg presentaron una ganancia de 15 letras o más en comparación con el 3,8% de los pacientes que recibieron el tratamiento simulado a los 24 meses.

ESTUDIO ANCHOR(2)

Diseño: Estudio prospectivo, randomizado, simple ciego, multicéntrico y comparado con verteporfin

Población: Se incluyeron un total de 423 pacientes con DMAE con neovascularización coroidea (en subfóvea) Se incluyeron todos los subtipos de lesiones angiográficas. Si eran del tipo de las clásicas, la lesión debía ser <50% del tamaño total de la lesión área, siendo el mayor tamaño de lesión permitido de hasta 5400µm en su diámetro mayor.

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron 1:1:1 a recibir de forma doble ciega 2 dosis diferentes de Ranibizumab: 0.3mg ó 0.5mg, o verteporfin, cada mes y durante 48 semanas como máximo.

Resultados: El 96,4% de los sujetos tratados con ranibizumab 0,5 mg perdieron menos de 15 letras. El 64,3% de los pacientes tratados con terapia fotodinámica perdieron menos de 15 letras.

El 40,3% de los pacientes tratados con Lucentis 0,5 mg presentaron una ganancia de 15 letras o más en comparación con el 5,6% de los pacientes tratados con terapia fotodinámica.

ESTUDIO PIER(3)

Diseño: Estudio prospectivo, randomizado, simple ciego, multicéntrico y comparado con placebo

Población: Se incluyeron un total de 184 pacientes con DMAE con neovascularización coroidea (en subfóvea) Se incluyeron todos los subtipos de lesiones angiográficas

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron 1:1:1 a recibir de forma doble ciega 2 dosis diferentes de Ranibizumab: 0.3mg ó 0.5mg, o placebo, cada mes durante los primeros 3 meses, y después cada 4 meses

Variable principal: % pacientes que perdían <15 letras de agudeza visual desde el inicio hasta los primeros 12 meses.

Resultados: Casi todos los pacientes tratados con Lucentis (90%) mantuvieron su agudeza visual en el mes 12.

También disponemos ahora de los resultados a 2 años del estudio MARINA, que reflejan una eficacia mantenida a lo largo del tiempo, con ligeros mejores resultados en la dosis de 0.5mg vs 0.3mg.

Los efectos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección y que ocurrieron en <0,1% de las inyecciones intravítreas incluyeron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica .

Otros acontecimientos oculares graves observados en pacientes tratados con Ranibizumab y que ocurrieron en <1% de los pacientes incluyeron inflamación intraocular y aumento de la presión intraocular.

En los tres ensayos fase III controlados FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER), los efectos adversos listados a continuación ocurrieron con una frecuencia superior (como mínimo 3 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron el tratamiento con Ranibizumab 0,5 mg respecto a los que recibieron el tratamiento control (tratamiento simulado (sham) o TFD con verteporfina). Por ello fueron considerados reacciones adversas (RAs) potenciales. Los datos de seguridad que se describen a continuación también incluyen todos los efectos adversos con sospecha de estar al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento, en el análisis combinado de los 440 pacientes de los grupos de tratamiento que recibieron 0,5 mg.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardiacos: Poco frecuentes: Fibrilación atrial

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares: Muy frecuentes: Hemorragia conjuntival, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia retiniana, aumento de la presión intraocular, desprendimiento de vítreo, inflamación

intraocular, irritación ocular, catarata, sensación de cuerpo extraño en los ojos, alteración visual, blefaritis, fibrosis subretiniana, hiperemia ocular, agudeza visual borrosa/disminuída, ojo seco, vitritis
Frecuentes: Molestia ocular, hiperemia conjuntival, opacificación de la cápsula posterior, exudados retinianos, reacciones en el lugar de inyección, lacrimación aumentada, prurito ocular, conjuntivitis, maculopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano

Poco frecuentes: Degeneración retiniana, iritis, iridociclitis, queratitis punctata, queratopatía, dellen, estrías corneales, trastorno retiniano, trastorno del cuerpo vítreo, fotofobia, catarata nuclear, células flotantes en la cámara anterior, abrasión corneal, glaucoma de ángulo cerrado, hemorragia vítrea, uveitis, endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, hemorragia ocular, edema palpebral, irritación palpebral, ceguera, edema corneal, hipopion

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: Tos, sibilancias, aumento de la secreción de las vías respiratorias altas

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Queratosis liquenoide

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Artralgia, dolor de espalda

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Bronquitis, anemia

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión/presión sanguínea elevada

Notificaciones recientes de seguridad

Genentech realizó un comunicado advirtiendo del análisis intermedio de seguridad llevado a cabo en el estudio SAILOR. Este estudio, aún en marcha, se evaluaban las dosis de 0.3 y 0.5mg. En el análisis realizado, la incidencia de infarto cerebral fue superior en el brazo de la dosis de 0.5mg: 0.2% vs 0.3%, p=0.02). En pacientes con algún antecedente el riesgo era aún mayor.

En el caso de muerte vascular, infarto de miocardio y accidentes tromboembólicos no hubo diferencias

Evaluación económica

FARMACO	Presentaciones	Posología	Coste/sesión	Nº ses./año	Coste fco/año
Verteporfin	Vial 15 mg	15 mg/3 meses	1171.64 €	4	4686.56 €
Pegaptanib	Vial 0.3 mg	0.3 mg/6 sem	649.27 €	9	5843.43 €
Bevacizumab	Vial 100 mg	1.25mg/4 sem	14 €	12	168 €
Ranibizumab	Vial 3 mg	0.5mg/4 sem*	1300 €	6 (3-12)	7800 € (3900-15600) €

* Las 3 primeras dosis. Después, valorar según evolución mensual. Según algunas publicaciones, posteriormente puede administrarse cada 4 meses

Conclusiones

La eficacia de Ranibizumab, demostrada en los ensayos clínicos, es superior a la obtenida con terapia fotodinámica con Verteporfin, Pegaptanib e incluso a la de Bevacizumab, por lo que sería aconsejable incluirlo en el hospital como fármaco de elección en el tratamiento de membranas neovasculares subretinianas de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DAME) húmeda.

Bibliografía

- 1.- 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.
- 2.- 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.
- 3.- Brown DM, for the PIER study group. A phase IIIb, double masked, randomized clinical trials of ranibizumab in neovascular AMD. Presented at the 2006 Retinal Physician Symposium in the Bahamas; June 2, 2006.