

## **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A.**

### **ESPECIFICACIONES TECNICAS PROCEDIMIENTO NEGOCIADO: RANIBIZUMAB 10 MG/ML Jeringa precargada**

Incluido en la Guía Farmacoterapéutica del Área 4

**GRUPO TERAPÉUTICO:** S01L – Agentes contra trastornos vasculares oculares.

- Presentación en viales individuales, identificados con los siguientes datos:
  - Nombre principio activo
  - Nombre comercial
  - Unidades y/o concentración
  - Volumen
  - Lote
  - Caducidad
  - Laboratorio preparador
  - Condiciones especiales de conservación.
  
- Información técnica complementaria relativa a:
  - Nivel de información sobre utilización del medicamento en situaciones especiales: geriatría, pediatría, embarazo, lactancia, insuficiencia renal y hepática, diálisis, patologías concomitantes e interacciones.
  - Nivel de información sobre vigilancia farmacológica y toxicológica: medidas preventivas de efectos adversos potencialmente graves y medidas a tomar en caso de intoxicación con el medicamento.
  - Nivel de información sobre compatibilidades y estabilidades: compatibilidad y estabilidad en soluciones IV ( cristal, PVC, poliolefinas). Compatibilidad con fármacos de uso concomitante habitual.
  
- Envase acondicionado a las características técnicas de la especialidad: cartonaje y eliminación (impacto ambiental); embalaje exterior identificado lote y caducidad.

Los Criterios de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa del Servicio Madrileño de Salud en el año 2012 ya contemplaban iniciar el tratamiento con Bevacizumab por ser el fármaco más eficiente, si bien, en los pacientes que no respondieran a esta pauta inicial se consideraría el cambio de principio activo por Ranibizumab. Actualmente, sociedades como la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) recomiendan ranibizumab como fármaco de primera elección en la DMAE. Se adjunta bibliografía.



Fdo Teresa Bermejo

Jefe Servicio de Farmacia

# Criterios de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa

EVIDENCIAS

Introducción	
Objetivo	
Resumen de la evidencia	Eficacia Seguridad Posicionamiento de sociedades y organismos científicos
Análisis de costes	
Criterios de utilización	Objetivo de tratamiento Criterios de inicio para el tratamiento Selección del medicamento y pauta de tratamiento Criterios de mantenimiento de tratamiento Criterios retirada del tratamiento
Bibliografía	
Anexos 1 y 2	Tablas de evidencia

**Autores y Revisores:**  
(orden de preferencia)

- Marta Alcazar Dorado<sup>1</sup>
- David Arredón García<sup>2</sup>
- Íñigo Arceán Mateos<sup>2</sup>
- Josefina Sánchez Espinosa<sup>1</sup>
- Javier Sánchez Martín<sup>1</sup>
- Yolanda Castellanos Chamanta<sup>1</sup>
- Beatriz Dubón Soriano<sup>1</sup>
- Carlos García Valdín<sup>1</sup>
- José Domingo López<sup>1</sup>
- José Luis Encinas Martín<sup>1</sup>
- José García Hinojosa<sup>1</sup>
- M<sup>a</sup> Leticia Martín Soriano<sup>1</sup>
- M<sup>a</sup> Eugenia Martínez Gómez<sup>1</sup>
- Manuel Merino Carreras<sup>1</sup>
- Diego Pinat López<sup>1</sup>
- Alejandro Santiago Pérez<sup>1</sup>
- Ara Koch Oyar<sup>1</sup>

1. Subdirección de E. de Farmacia y PS

2. Servicio Oftalmología

3. Servicio de Farmacia

Pacientes diabéticos		5.021		
Día año de tratamiento				
Pauta	Cantidad administrada	Nº administraciones (1 año)	Coste tratamiento	Importe presupuestado
Ranibizumab mensual	8,21 E	12,9	97,70 E	480.048,62 E
Ranibizumab a demanda	8,21 E	7,7	63,27 E	317.451,66 E
Bevacizumab mensual	818,36 E	11,7	9.630,66 E	48.184.801,90 E
Bevacizumab a demanda	818,36 E	6,9	5.652,18 E	28.263.322,10 E
Día año de tratamiento				
Pauta	Cantidad administrada	Nº administraciones (1 año)	Coste tratamiento	Importe presupuestado
Ranibizumab mensual	8,21 E	23,4	193,11 E	959.604,31 E
Ranibizumab a demanda	8,21 E	14,1	115,76 E	587.272,96 E
Bevacizumab mensual	818,36 E	22,4	18.342,46 E	92.047.511,74 E
Bevacizumab a demanda	818,36 E	13,6	11.149,38 E	55.750.634,82 E

## CRITERIOS DE UTILIZACIÓN

Los resultados actualmente disponibles de los IC que comparan directamente la eficacia y seguridad de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la DMAE exudativa muestran que ambos fármacos tienen un efecto similar sobre la agudeza visual. El perfil de seguridad de ambos medicamentos es parecido, no obstante, aunque la incidencia es baja, el bevacizumab podría presentar un mayor riesgo de endotelinitis que ranibizumab, posiblemente debido al procedimiento de preparación de la jeringa. En cuanto a los efectos adversos sistémicos graves, aunque los últimos datos apuntan a que los fármacos anti-VEGF no incrementan el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos si los hay, es un riesgo potencial que no puede ser excluido de forma concluyente. Por otro lado, no se han encontrado diferencias en los pacientes tratados con ranibizumab o bevacizumab en la incidencia de infarto de miocardio, ictus o mortalidad vascular.

Uno de los temas que todavía está pendiente de elucidar es cuál es la pauta de tratamiento más adecuada.

Teniendo en cuenta la evidencia analizada acerca de la eficacia y la seguridad de ranibizumab y bevacizumab, así como la amplia experiencia acumulada con bevacizumab, se considera que ambos medicamentos tienen un perfil beneficio-riesgo similar para el tratamiento de pacientes con DMAE exudativa. Todo ello, unido al análisis de coste realizado, permite concluir que, en el momento actual, el bevacizumab es el fármaco más eficiente.

### 1. Objetivo del tratamiento con fármacos anti-VEGF

En el momento actual no hay fármacos que curen la enfermedad por lo que el objetivo de tratamiento es:

- Mantener o mejorar la agudeza visual.
- Disminuir el riesgo de pérdida severa de agudeza visual.
- Inhibición de la membrana neovascular coroidea.

### 2. Criterios de inicio para el tratamiento con fármacos anti-VEGF

- Pacientes mayores de 50 años con DMAE exudativa en cualquiera de sus formas clínicas (predominantemente clásica, mínimamente clásica y ocular) que no estén en fase circulatoria o disfunción de la enfermedad.
- Con manifestación neovascular ocular subfoveal, yuxtapapilar o en far papilo-macular con signos de actividad como son la presencia de sangre sub o intraretinaria, presencia de líquido fibrin o subretiniano en tomografía de coherencia óptica (OCT) o fuga en el estudio angiográfico con fluoresceína y confirmada con destrucción de la agudeza visual mediante escala EDRS o equivalente Snellen y/o maculometopías.

Valorar individualmente el balance beneficio-riesgo del tratamiento con fármacos anti-VEGF:

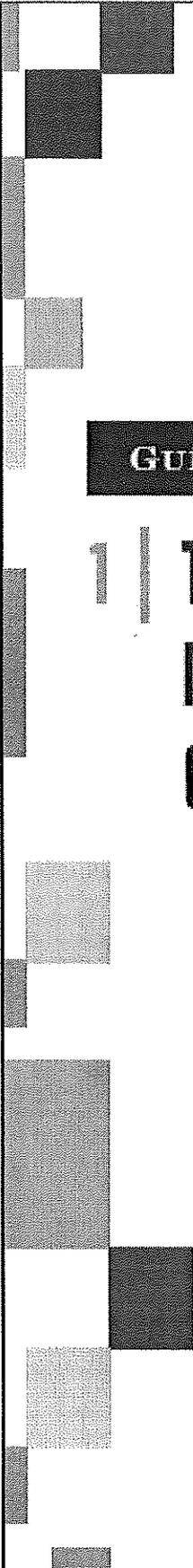
- Hemorragias subvitríneas subfoveales extensas > de 7 diámetros papilar.
- Coexistencia de otras patologías oculares causantes de déficit visual severo: Glaucoma terminal, uveítis, neuropatía diabética, tumores de vena retiniana, atrofia óptica...
- Pacientes con antecedentes de ictus.
- Pacientes con coagulopatías.

No iniciar el tratamiento en pacientes:

- Con procesos inflamatorios inflamatorios activos o procesos infecciosos agudos.
- Embarazadas.

### 3. Selección del medicamento y pauta de tratamiento

- Se iniciará el tratamiento con el fármaco más eficiente.
- La pauta de seguimiento (mensual) a demanda o personalización se individualizará en función de las características del paciente.



**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV**

**1 | Tratamiento de la Degeneración  
Macular Asociada a la Edad  
(DMAE) exudativa**

la imposibilidad de la aplicación del tratamiento intravítreo antiangiogénico.

### **Pegaptanib sódico**

El uso de pegaptanib sódico (Macugen®) en inyección intravítrea a la dosis de 0,3 mg como tratamiento de lesiones subfoveales activas con un tamaño total inferior a 12 áreas de disco, con componente neovascular mayor del 50% de la lesión, permite obtener resultados parecidos a la TFD, pero en un abanico más amplio de lesiones neovasculares<sup>17</sup>.

La probabilidad de obtener mejorías significativas de visión es bajo (6%). Por ello, el pegaptanib debería usarse como segunda línea de tratamiento en casos en los que el ranibizumab este contraindicado o el paciente rechaza el tratamiento. La ventaja frente a la TFD es que el pegaptanib puede usarse para todo tipo de lesiones, y la terapia fotodinámica en las lesiones ya comentadas<sup>17,18</sup>.

La combinación de antiangiogénicos y TFD parece reducir el número de inyecciones intravítreas requeridas, pero los resultados visuales son peores que con el tratamiento antiangiogénico<sup>19,20</sup>.

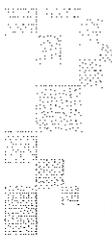
### **Ranibizumab**

La inyección intravítrea de ranibizumab (Lucentis®) a la dosis de 0,5 mg permite obtener mejorías significativas de la agudeza visual en lesiones subfoveales, según los datos obtenidos de estudios con máximo nivel de evidencia. Debe ser considerado como el fármaco de prime-

ra elección, dada la calificación científica de los resultados que lo avalan<sup>21-23</sup>.

La eficacia y la seguridad del ranibizumab fue evaluada por primera vez en el ensayo MARINA de 2 años de duración, que comparaba ranibizumab contra placebo en lesiones ocultas o lesiones mínimamente clásicas. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir una de las dos dosis de ranibizumab, 0,3 mg o 0,5 mg, o simulación de inyección, cada mes durante 24 meses. A los 12 meses, el 95% de los pacientes que habían recibido ranibizumab perdieron menos de 15 letras ETDRS (3 líneas ETDRS), frente a un 62% de los pacientes que fueron tratados con simulación de inyección ( $P < 0,001$ ). Además, el 25% de los pacientes tratados con 0,3 mg de ranibizumab y el 34% de los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab ganaron 15 letras o más de agudeza visual, comparados con un 5% de pacientes en el grupo control ( $P < 0,001$ ). Estas mejorías se mantuvieron a los 2 años. Por primera vez en la historia de los tratamientos de la DMAE exudativa subfoveal, la evolución de la agudeza visual media de los pacientes tratados era hacia la mejoría. Respecto a los efectos adversos, hubo un 1% de endoftalmitis y un 1,3% de uveítis.

Posteriormente, el estudio ANCHOR, de 2 años de duración, que comparaba ranibizumab contra TFD en lesiones predominantemente clásicas, mostró resultados muy similares. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir una de las dos dosis de ranibizumab, 0,3



## 1 | Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa

mg o 0,5 mg, cada mes o terapia fotodinámica cada 3 meses, según los criterios establecidos para este tratamiento, durante 24 meses. A los 12 meses entre el 94 y el 95% de los pacientes que recibieron ranibizumab perdieron menos de 15 letras ETDRS (pérdida moderada de visión), en comparación con un 64% de los pacientes que recibieron terapia fotodinámica ( $p < 0,001$ ). Además, un 36% de pacientes que recibieron 0,3 mg de ranibizumab y un 40% de los pacientes que recibieron 0,5 mg de ranibizumab ganaron 15 letras de ETDRS o más de visión, comparado a solamente un 6% de los pacientes que recibieron terapia fotodinámica. De la misma forma que en el estudio MARINA, la agudeza visual media de los pacientes tratados también fue hacia una mejoría. Los efectos adversos, como endoftalmitis y uveítis, se mantuvieron por debajo del 1%.

### **Bevacizumab**

No es un fármaco con indicación aprobada para uso intraocular, ni para el tratamiento de la DMAE húmeda; sin embargo, la experiencia acumulada con miles de pacientes en los últimos años, y los resultados de múltiples series publicadas en revistas con índice de impacto alto, demuestran que el bevacizumab (Avastin®) puede aportar un beneficio más próximo a los resultados obtenidos con el ranibizumab que a los obtenidos con la terapia fotodinámica y el pegapantib<sup>23,40</sup>.

Nos hallamos ante dos fármacos muy eficaces, uno con aprobación para uso

intraocular e indicación para DMAE húmeda y demostrado en ensayos clínicos, y otro sin aprobación intraocular ni indicación para DMAE y demostrado en múltiples series de pacientes. Por esta razón, pensamos que, de acuerdo a la evidencia científica actual, ranibizumab debe ser el fármaco de primera elección frente al bevacizumab.

En aquellos casos que no cumplan los criterios de inclusión para los que fuera aprobado ranibizumab y para los cuales se pueda conseguir el permiso para su uso según la legislación vigente, el bevacizumab puede ser una buena opción.

No puede obviarse tampoco que el coste anual del tratamiento del bevacizumab es muy inferior al del ranibizumab, y ello hace que pueda facilitar, por razones socioeconómicas, el tratamiento a un número mayor de pacientes.

### **Dosis de "inicio"**

Según los resultados obtenidos en los estudios MARINA y ANCHOR con ranibizumab, el empleo de tres inyecciones consecutivas cada 4 semanas permite obtener el mejor resultado en términos de mejoría de la agudeza visual, aplanándose la curva de evolución de la misma a partir de ese momento<sup>21,22</sup>.

Por lo tanto, la recomendación como dosis de "ataque" o de "inicio" es la realización de esta pauta de tres inyecciones intravítreas consecutivas. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de no





Por el presente documento la empresa o entidad .....que presta sus servicios en el Hospital Universitario Ramón y Cajal se compromete a desarrollar acciones encaminadas a minimizar el impacto ambiental y prevenir la contaminación derivada de sus actividades, productos y servicios, orientando sus procesos hacia la mejora continua y al desarrollo sostenible. Asimismo promoverán la reducción, el reciclado, la reutilización y valorización de los residuos, la eficiencia energética, y las buenas prácticas ambientales, como principales rectores de su trabajo y servicios en este Centro Sanitario.

El contratista adoptará las medidas oportunas para el cumplimiento de la legislación ambiental en vigor, así como **del cumplimiento de las normas de gestión medioambiental**, y en cumplimiento del Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público; en relación al trabajo realizado. Además, se asegurará que su personal está debidamente formado y es competente en materia de buenas prácticas ambientales.

El Hospital Universitario Ramón y Cajal se reserva el derecho a solicitar al contratista evidencia sobre el cumplimiento de los requisitos legales ambientales que sean de aplicación o de la adecuada formación del personal.

El contratista deberá adoptar las medidas preventivas que estén a su alcance con el fin de evitar cualquier incidente que pueda derivar en una contaminación del medio ambiente, como puedan ser los vertidos líquidos indeseados, abandono de residuos o su incorrecta gestión, en especial, de aquellos considerados como peligrosos.

Por todo ello, la empresa .....

**SE COMPROMETE A:**

- Cumplir los requisitos legales ambientales aplicables a la actividad y que sean conocidos por toda la organización.
- Identificar y gestionar los residuos generados por su actividad dentro del hospital y conforme establecen las exigencias legales para cada tipo de residuo.
- Promover el empleo de productos alternativos, materiales y métodos menos agresivos para el medio ambiente, con menores características de toxicidad, a fin de reducir la producción de residuos.
- Disponer y mantener actualizado un listado de las sustancias y preparados, en caso de que los utilice, así como las correspondientes fichas de seguridad.
- Realizar un uso controlado de la energía y optimizar el consumo sostenible de recursos naturales no renovables, retornables y reutilizables.
- Informar al responsable de gestión ambiental de todos los incidentes o situaciones de emergencia ambiental dentro de las instalaciones del hospital, relacionadas con el producto o servicio, y de forma periódica (al menos trimestral) de la gestión de los aspectos ambientales asociados a su actividad.
- Realizar y colaborar en acciones formativas e informativas, dirigidas al colectivo de sus trabajadores y / o extensivamente a los profesionales del centro. En materia de gestión ambiental.
- Potenciar actuaciones que optimicen los sistemas de gestión ambiental y su mejora continua.
- Prevenir los riesgos laborales asociados a las actividades que pueden generar un potencial impacto ambiental.

Madrid, a.....de.....de 20.....

**Firmado.....**

