

Bevacizumab en Col-liri

Neovascularització Cornial

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 10 /12/2009 Codi 21/09

1. SOL-LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Oftalmologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament tòpic amb Bevacizumab de la neovascularització cornial.**Data recepció de la sol·licitud:** Juliol de 2009**Autors:** María Eugenia Palacio, Juan Carlos Juárez i Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Bevacizumab col·liri**Nom comercial:** Formulació magistral**Laboratori:** Roche (Becavizumab, Avastin®)**Grup terapèutic:** Anticossos monoclonals **Codi ATC:** L01XC**Via d'administració:** Tòpic ocular, subconjuntival**Dispensació:** Hospitalaria**Via de registre:** No procedeix

Taula I

Presentacions	
Forma farmacèutica i dosi	Col·liri de Bevacizumab (5 mg/mL-10 mg/ml) (Formula magistral)

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

La neovascularització (NV) cornial és una seqüela de diverses malalties inflamatòries del segment anterior de l'ull, com ara infeccions, reaccions a un trasplantament de còrnia i l'ús estès de lents de contacte. Es produeix com a resultat del desequilibri entre els estímuls angiogènics i antiangiogènics.¹ Els factors angiogènics corneals inclouen el factor de creixement vascular endotelial (VEGF = vascular endothelial growth factor), amb estudis que mostren que l'activació de VEGF pot induir a la NV cornial i que la inhibició del VEGF pot bloquejar la formació de nous vasos a la còrnia humana i a la còrnia de animals^{2,3}.

Les alternatives terapèutiques que s'ha fet servir fins ara per controlar la NVC inclouen: corticosteroides tòpics, la crioteràpia, antiinflamatoris no esteroïdals i la teràpia fotodinàmica⁴⁻⁶. L'èxit d'aquests tractaments varia depenent de la ubicació i del grau de la NV cornial. A més, aquests tractaments poden tenir efectes secundaris nocius. Fins fa poc, no hi ha hagut agents que ataquen específicament a la via de l'angiogènesi.

El bevacizumab (BVC) és un anticòs monoclonal humanitzat recombinant dirigit contra el VEGF i en nombrosos estudis a nivell de laboratori ha demostrat tenir un efecte inhibitori de la NV cornial quan s'aplica tòpicament o subconjuntivament.⁷⁻⁹

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

Es tracta d'una fórmula magistral, amb una indicació no aprovada de BVC. S'hauria de tractar com un *off label*.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La pauta proposada és 5 mg/ ml (0.5%), 5 cops al dia via tòpica ocular i/o subconjuntival. Cal destacar que la formulació encara no està del tot clarament definida, amb el temps de validesa i els diluents no establerts fins ara¹⁰.

3.4 Farmacocinètica

No hi ha dades farmacocinètiques del BVC administrat en forma de col·liri.

4. DISCUSSIÓ

L'evidència del BVC col·liri bàsicament es redueix a estudis no controlats i en un nombre molt reduït de pacients. Fins ara, no hi ha cap assaig clínic de rellevància. A la taula II es mostra l'evidència més recent en humans amb les diferents pautes i concentracions.

Taula II

Estudi i disseny	Variable avaluada	Resultats de eficàcia i seguretat
Kim i col ¹¹ . 7 pacients, 10 ulls amb NV corneal. Estudi obert de dos mesos de duració. BVC 1,25%, 2 aplic/ dia.	Canvis a la NVC, AV, tonometria.	Disminució de la NV corneal en 7 ulls al mes de tractament. EA: Epiteliopaties en 6 ulls, aprimament corneal a 1 ull als 2 mesos de tractament.
Dastjerdi i col ¹² . 10 pacients, 10 ulls. Estudi prospectiu, obert de 3 setmanes de duració. BVC 1,0% 2-4 aplic/ dia.	Canvis a l'àrea de NV corneal, i canvis estructurals als vasos corneals.	Disminució de l'àrea de NV corneal i del calibre dels vasos, però no de l'àrea invasiva. L'AV i el grossor de la còrnia sense canvis.
Uy i col ¹³ . 2 pacients, 3 ulls. Estudi retrospectiu, observacional de 2 casos aïllats de 3 mesos de duració. BVC 2,5%, 4 aplic/ dia.	Canvis a l'àrea de NV corneal, AV, opacificació corneal i EA.	Millora de l'AV i disminució de l'àrea de NV corneal als 3 ulls. Sense EA destacables.
Bock i col ¹⁴ . 5 pacients (sense especificar el nombre d'ulls). Estudi observacional de 0,5-6 mesos de duració. BVC 0,5% 5 aplic/ dia.	Canvis a l'àrea de NV corneal.	Disminució de l'àrea de NV corneal en tots els pacients però de forma variable. Sense EA destacables.
Lim M i col ¹⁵ . 5 pacients, 6 ulls, amb una lent-dispositiu alliberador de BVC.	Canvis a l'àrea de NV corneal i a l'AV.	Millora de l'àrea de NV corneal i de l'AV. Sense EA, possiblement per la dilució de BVC.
DeStafeno i col ¹⁶ . 2 pacients, 2 ulls. Estudi observacional. 25 dies. BVC 1,0 %, 4 aplic/ dia.	Canvis a l'àrea de NV corneal.	Millora de l'àrea de NV corneal. Sense EA destacables.

AV: agudesa visual, Aplic: aplicació, BVC: Bevacizumab, EA: efectes adversos, NV: neovascularització

Com es pot comprovar, malgrat hi ha dades d'eficàcia en las variables agudesa visual i àrea de NV corneal, cal destacar que tots els estudis presenten importants limitacions com són: disseny no aleatoritzat, nombre de pacients inclosos mol reduït, criteris d'inclusió i exclusió variables, variables principals poc definides i altres. A més a més, la seguretat tampoc sembla del tot coneguda, ja que en algun estudi s'ha produït aprimament corneal i epiteliopaties oculars¹¹.

5. ÀREA ECONÒMICA

No es pot fer un estudi econòmic de qualitat, degut a la falta de dades d'estabilitat i composició. Considerant la preparació d'un col·liri de 10 ml a una concentració a l'1 %, el cost seria el d'un vial de BVC de 100 mg: 355,38 €.

6. ÀREA DE CONCLUSIONS

Amb l'evidència disponible, el BVC en forma de col·liri no es pot introduir a la GFT de l'HUVH. Hi ha diverses dubtes com són la formulació del preparat, la dosi, la duració del tractament, l'eficàcia i la seguretat. L'única alternativa adequada seria realitzar una assaig clínic. Actualment s'està fent un assaig clínic en fase I de BVC per aquesta indicació¹⁷.

7. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Azar D. Corneal angiogenic privilege: Angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing. Trans Am Ophthalmol Soc 2006; 104:264–302.
- ² Phillips GD, Stone AM, Jones BD, et al. Vascular endothelial growth factor (rhVEGF 165) stimulates direct angiogenesis in the rabbit cornea. In Vivo 1994; 8:961–5.
- ³ Amano S, Rohan R, Kuroki M, et al. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39:18–22.
- ⁴ Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, et al. Corneal neovascularization: Pathogenesis and inhibition. Cornea 1987; 6(4):250–257.
- ⁵ Epstein RJ, Hendricks RL, Harris DM. Photodynamic therapy for corneal neovascularization. Cornea 1991;10(5):424–432.
- ⁶ Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. Curr Opin Ophthalmol 2001;12(4):242–249
- ⁷ Abraham-Marin ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007;245:651–5.
- ⁸ Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina 2006;26:383–90.
- ⁹ Dua HS, King AJ, Joseph A. A new classification of ocular surface burns. Br J Ophthalmol 2001;85:1379–83.
- ¹⁰ Informació oral. Àrea de preparació onco-hematologia. Servei de Farmàcia.
- ¹¹ Kim SW, Ha BJ, Kim EK, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. Ophthalmology 2008;115(6):e33–e88.
- ¹² Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, Hamrah P, Jurkunas UV, Pineda R 2nd, Pavan-Langston D, Dana R. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. Arch Ophthalmol. 2009 Apr; 127(4):381-9.
- ¹³ Uy HS, Chan PS, Ang RE. Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with stevens-johnson syndrome. Cornea 2008; 27(1):70–73.
- ¹⁴ Bock F, Konig Y, Kruse F et al. Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization. Graefes' Archive for Clinical and Experimental 2008 Feb; 246(2):281–284.
- ¹⁵ Lim M, Jacobs DS, Rosenthal P, Carrasquillo KG. The Boston Ocular Surface Prosthesis as a novel drug delivery system for bevacizumab. Semin Ophthalmol. 2009 May-Jun; 24(3):149-55.
- ¹⁶ DiStafeno JJ, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. Arch Ophthalmol 2007;125(6):834–836.
- ¹⁷ Topical Avastin for Treatment of Corneal Neovascularization. Disponible a: <http://clinicaltrials.gov>. Consultat desembre de 2009.