

Pegaptanib

Tractament de la degeneració macular exsudativa associada a l'edat
Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 11/01/2007 Codi 01/07

1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXXXXX

Servei: Oftalmologia.

Justificació de la sol·licitud: Pacients amb membrana neovascular subretiniana (MNVSR) que d'entrada tenen mala resposta a la teràpia fotodinàmica (TFD) com són les MNVSR ocultes o mínimament clàssiques en els quals és indicat el tractament amb injeccions intravítries de Macugen® o TFD combinat amb Macugen®.

Data recepció de la sol·licitud: 10.10.2006

Autors: JCJ, MGM, LGB

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nombre genèric: Pegaptanib.

Nombre comercial: Macugen®.

Laboratori: Pfizer.

Grup terapèutic. Denominació: Altres oftalmològics Codi ATC: S01XA17

Via de administració: Intravítrea.

Dispensació: Ús hospitalari.

Via de registre: Centralitzat.

Presentacions i preu	
Forma farmacèutica i dosi	Cost por unitat (PVL +IVA)
Macugen 0.3 mg solució injectable (1 xeringa precargada, 90 microlitres)	624,30 €

3.- AREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme de acció.

Pegaptanib és un antagonista del factor de creixement de l'endoteli vascular extracel·lular (VEGF₁₆₅). VEGF és una proteïna que activa els receptors situats a la superfície cel·lular induint angiogènesis i augmentant la permeabilitat vascular i la inflamació, accions que contribueixen a l'agregament de la forma neovascular en la degeneració macular associada a l'edat. El VEGF₁₆₅ és la isoforma de VEGF que està implicada de forma preferencial en la neovascularització ocular patològica. Pegaptanib és un oligonucleòtid modificat i pegilat per tal d'augmentar la duració d'acció.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEM y PS: tractament de la degeneració macular associada a l'edat en la forma neovascular.

EMA: tractament de la degeneració macular associada a l'edat en la forma neovascular.

FDA: tractament de la degeneració macular associada a l'edat en la forma neovascular.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Pegaptanib cal ser que sigui administrat pel metge cada 6 setmanes (9 injeccions a l'any) per injecció intravítrea a l'ull afectat, amb anestèsia local i en condicions d'asèpsia quirúrgica. Cal conservar en nevera, no congelar. La solució que serà administrada ha de deixar-se que assoleixi temperatura ambient abans de ser injectada. Rebutjar si s'ha mantingut a temperatura ambient durant un període superior a 2 setmanes.

3.4 Farmacocinètica.

Absorció: En humans, la semivida plasmàtica aparent de pegaptanib després d'una dosis mono-ocular de 3 mg (10 veges la dosis recomanada) és de 10 ± 4 dies, $T_{m\grave{a}x}$ oscil·la entre 1 i 4 dies, $C_{m\grave{a}x}$ és 80 ng/ml i AUC és aproximadament 25 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$. Pegaptanib no s'acumula en el plasma quan s'administra de forma intravítrea cada 6 setmanes. No s'ha valorat la biodisponibilitat absoluta de pegaptanib després de la administració intravítrea en éssers humans, però és de aproximadament 70-100% en conejos, perros y monos.

Distribució/Metabolisme/Excreció: En models animals, després d'una administració intravenosa, pegaptanib es distribueix principalment en el plasma i no arriba als teixits perifèrics en quantitats apreciables. Pegaptanib es metabolitza per endo- i exonucleasas. En conills, pegaptanib és eliminat tant la seva forma inalterada com els seus metabòlits, principalment en orina.

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Pegaptanib s'ha estudiat en 2 assaigs prospectius, aleatoritzats, doble cec, multicèntrics, controlats, d'idèntic disseny, de fase II/III (EOP 1003 i EOP 1004) (un d'ells amb 586 pacients i l'altre amb 622, total $n=1208$). Es varen tractar 1190 pacients, majors de 50 anys, amb una edat mitja de 77 anys (892 amb pegaptanib, 298 amb tractament simulat o control), amb resultats publicats com a anàlisi combinat¹ (finalment 4 pacients s'excloueren de l'anàlisi d'eficàcia, $n=1186$). Els pacients amb DMAE amb neovascularització coroïdal subfoveal, reberen injeccions intravítrees de pegaptanib 0.3 mg, 1 mg o 3 mg o tractament simulat en un ull cada 6 setmanes durant un període de 48 setmanes (9 injeccions en total). Previ a la injecció s'aplicava antisèpsia i després anestèsia. S'empraren test d'agudes visual on es demana al pacient que llegeixi files de 5 lletres que van reduint la seva mida en progressió geomètrica. A criteri de l'investigador, els pacients amb lesions clàssiques podien rebre teràpia fotodinàmica amb verteporfina i altres teràpies de rescat per la DMAE.

El criteri d'avaluació principal (*endpoint* primari) fou la proporció de pacients responedors, és a dir, que perderen menys de 3 línies (és a dir, 15 lletres) d'agudes visual, entre el moment zero i la setmana 54 (1 any). Altres objectius foren els canvis en agudes visual a intervals de 6 setmanes des de el moment d'inici fins a la setmana 54.

Les dades agrupades dels 2 assaigs clínics mostren que un 70% dels pacients tractats amb pegaptanib 0.3 mg enfront un 55% dels que reberen tractament simulat foren responedors, és a dir, tingueren una pèrdua de menys de 15 lletres de agudes visual a la setmana 54 (NNT= 6, $p<0.001$). L'agudes visual mitja va disminuir en tots els grups però la disminució fou menor en el grup pegaptanib 0.3 mg que en el grup control ($p=0.0059$). Els resultats per aquest *endpoint* foren similars en els dos assaigs clínics.

Time	0.3 mg Pegaptanib (N=294)		1.0 mg Pegaptanib (N=300)		3.0 mg Pegaptanib (N=296)		Sham Injection (N=296)
	No. (%)	P Value vs. Sham Injection	No. (%)	P Value vs. Sham Injection	No. (%)	P Value vs. Sham Injection	No. (%)
Week 12	256 (87)	0.01	259 (86)	0.04	251 (85)	0.13	237 (80)
Week 24	242 (82)	<0.001	239 (80)	<0.001	224 (76)	0.003	190 (64)
Week 36	220 (75)	<0.001	229 (76)	<0.001	222 (75)	<0.001	175 (59)
Week 54	206 (70)	<0.001	213 (71)	<0.001	193 (65)	0.03	164 (55)

† The differences between the doses of pegaptanib were not significant.

■ **Taula 1. Percentatge de pèrdua d'agudesa visual, mesurada com a pèrdua menor de 15 lletres, en 1186 pacients¹. Destacar d'ella els percentatges a la setmana 54: 70 % amb 0.3 mg de pegaptanib, 71 % amb 1 mg de pegaptanib, 65 % amb 3 mg de pegaptanib, 55 % en el grup control.**

En un anàlisi posterior de subgrups, l'eficàcia no és pas diferent en funció del tipus de lesió neovascular. No hi ha evidència que el subtipus o mida de lesió, o el nivell d'agudesa visual al moment zero resti benefici del tractament. L'anàlisi de subgrups no va revelar cap factor que pogués predir una millor resposta. L'examinació angiogràfica a l'inici de l'estudi i a la setmana 30 i 54 mostrà que l'àrea total de la lesió, el tamany de la neovascularització coroïdal augmentava en ambdós grups. Malgrat tot, comparat amb el tractament control, el creixement era menor en el grup pegaptanib. A les 54 setmanes, 33 % dels pacients amb pegaptanib han mantingut o millorat la visió (és a dir, no tingueren canvis en el numero de lletres o un guany de 1 o més lletres), front un 23 % del grup control ($p=0.0032$). Les incidències de pèrdua de visió severa (una disminució de 30 lletres o més), fou del 10% amb pegaptanib front un 22% dins el grups control ($p<0.001$). A la setmana 54, 38% dels pacients tractats amb pegaptanib 0.3 mg foren classificats com a legalment cecs front un 56 % en el grup control ($p<0.001$). S'ha de destacar que el 22% dels pacients han rebut també més a més fototeràpia a base de verteporfina durant l'assaig; no es precisa si aquesta fototeràpia augmenta l'eficàcia del tractament amb pegaptanib.

Al finalitzar el tractament, al cap d'un any, 1053 pacients reconsentiren continuar l'estudi per un període total de 102 setmanes (2 anys en total). Els pacients que foren tractats amb pegaptanib durant el primer anys foren realeatoritzats: o bé paraven la teràpia o bé seguien amb la mateixa dosi de pegaptanib. Els pacients que rebien tractament control durant el primer any foren també realeatoritzats: parar o continuar amb tractament control, o rebre una de les tres dosis de pegaptanib.

L'extensió d'aquests estudis fins a la setmana 102 mostrà que pegaptanib era menys eficaç durant el segon any. Els resultats mostren que el 59% dels pacients que reberen pegaptanib 0.3 mg durant 102 setmanes ($n=133$) perderen menys de 15 lletres d'agudesa visual a la setmana 102, comparat amb un 45% ($p<0.05$) del grup control o del grup sense teràpia ($n=107$). Cal notar que no hi ha diferència entre aquests dos grups (14-15%) des de la setmana 54 a la setmana 102. Els individus que reberen pegaptanib 0.3 mg durant 102 setmanes ($n=133$) tingueren una pèrdua mitja d'agudesa visual de 9.4 lletres enfront 11.2 lletres pels pacients tractats amb primer amb pegaptanib i després aleatoritzats a no tractament ($n=132$). Els pacients que reberen tractament control 102 setmanes ($n=53$) perderen 16.2 lletres. En el segon any, no hi hagué diferència en la pèrdua d'agudesa visual entre els pacients rebent tractament control en el primer any i que després foren realeatoritzats a rebre pegaptanib 0.3 mg ($n=53$) o continuar amb tractament control (2 i 2.7 lletres, respectivament).

Comparat amb la dosi de 0.3 mg, que és la comercialitzada, no hi ha més avantatges pel fet d'emprar dosis més altes.

La diferència pels grups tractats per 0.3 mg i 1 mg de pegaptanib és estadísticament significativa front el grup control considerant cada assaig. Per contra, aquesta diferència no és pas significativa per la dosi de 3 mg si es consideren separatament cada un dels assaigs.

No es disposa d'assaigs front fototeràpia a base de verteporfina o d'assaigs front fotocoagulació clàssica.

5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Molts efectes adversos (EA) eren transitoris, de mitjos a moderats en quant a la severitat, i eren atribuïbles més al procés de d'injecció que no pas al fàrmac. Els EA més comuns i la seva incidència es resumeixen a la taula 2:

Adverse Effect	Pegaptanib (n = 1186) % (n)	Placebo (n = 296) % (n)	p Value
Vitreous floaters	33 (391)	8 (24)	<0.001
Vitreous opacities	18 (213)	10 (30)	<0.001
Anterior chamber inflammation	14 (166)	6 (18)	0.001
Punctate keratitis	32 (380)	27 (80)	NS
Cataracts	20 (237)	18 (53)	NS
Eye pain	34 (403)	28 (82)	NS
Visual disturbance	13 (154)	11 (33)	NS
Eye discharge	9 (107)	8 (24)	NS
Corneal edema	10 (119)	7 (21)	NS
Vascular hypertensive disorders	10 (119)	10 (30)	NS
Thromboembolic events	6 (71)	6 (18)	NS

■Taula 2. Incidència d'efectes adversos oculars basats en els resultats dels assaigs clínics de 54 setmanes².

Pegaptanib té els efectes indesitjables locals lligats a la injecció local, per altre part els relacionats al fàrmac injectat i per últim els efectes adversos que poden existir a llarg termini en particular els efectes antiangiogènics.

Efectes adversos greus lligats a la injecció intraocular han estat reportats: endoftalmitis (és a dir, infecció intraocular seriosa, 12 casos, 1.3%), hemorràgia retiniana (3 casos, <1%), hemorràgia de l'humor vitri (2 casos, <1%) y despreniment de retina (4 casos, <1%).

El 70 % dels casos d'endofàlmia, una enquesta retrospectiva ha posat en evidència una violació (no precisada de quin tipus) del protocol d'injecció (les precaucions d'asèpsia quirúrgica no eren obligatòries a l'inici de l'assaig).

Una augment de la pressió ocular ha esta observat en un 20 % dels pacients tractats amb pegaptanib front un 3% del tractament control. L'augment mig de la pressió intraocular mesurat 30 minuts després de la injecció ha estat entre 2 i 4 mm de Hg. L'augment més important ha estat observat en aquells pacients amb 3 mg de pegaptanib.

En el grup pegaptanib 0.3 mg, el 84% dels pacients experimentaren un EA que els investigadors consideraren lligat al procediment. El 27% dels pacients tingueren un EA relacionat al fàrmac.

Les taxes de discontinuïtat degut als efectes adversos foren de l'1% en el grup de pegaptanib i en el grup control. No es varen atribuir efectes adversos sistèmics a pegaptanib. Les dades disponibles sols mostren els EA durant 2 anys.

En l'experiència post-comercialització, rarament s'han notificat casos de anafilaxi, incloent angioedema, en les hores següents a la administració de pegaptanib junt amb altres medicaments que formen part del procediment de preparació de la injecció.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Insuficiència hepàtica

No ha estat estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica. No obstant, no és necessària ninguna consideració especial en esta població.

Insuficiència renal

No ha estat suficientment estudiat en pacients con un aclariment de creatinina < 20ml/min. No es necessària cap consideració especial en pacients amb un aclariment de creatinina superior a 20 ml/min.

Nens i adolescents

No ha estat estudiat en pacients menors de 18 anys. Per tant, l'ús en nens i adolescents no està recomanat.

6. AREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

No hi ha estudis comparatius amb la teràpia fotodinàmica. Verteporfina es dosifica cada 3 mesos (màxim 4 cops a l'any) i requereix fototeràpia i equips d'infusió comparat amb pegaptanib que es dosifica cada 6 setmanes (9 injeccions a l'any). No hi ha dades clíniques que suportin el tractament concomitant dels dos ulls amb pegaptanib. El tractament amb pegaptanib no suposa la no administració de verteporfina ni de la teràpia fotodinàmica, per la qual cosa no te perquè estalviar altres opcions terapèutiques.

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives	
	Medicament
	Medicament A
	Presentació
Preu unitari (PVL+IVA)	624,30 €
Posologia	1 inj/ 6 setmanes, (4)* 9 dosis a l'any
Cost medicament / dosi	624,30 €
Costs associats a la administració **	195,26 €/sessió : (781) 1.757 €
Cost global del tractament o cost global tractament/any	(2.497) 5.619 €
Cost global del tractament amb els costos associats ***	(3.278) 7.376 €

* Segons pauta indicada pel servei sol·licitant

** Segons dades de l'HUVH

*** Sí considerem que l'administració no estalvia visites prèviament programades

6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.

S'estima que durant un any poden ser tractats en el nostre hospital un total de 20 pacients amb el nou fàrmac. El cost anual incremental per l'hospital seria de 112.380 € si s'utilitzessin 9 dosis, i de 49.940 € si només fossin quatre (sense considerar el cost addicional de l'administració). El número estimat de pacients que obtindrien benefici durant el període d'un any seria de 3 pacients (NNT= 6), segons les dades dels estudis pivotals, amb 9 dosis a l'any.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

La DMAE en la forma neovascular és una afecció greu, podent conduir a una pèrdua invalidant de la visió central. Pegaptanib no és curatiu. Els 2 únics assaigs comparatius disponibles mostren que, comparat al tractament control o simulat, alenteix la progressió del tamany de la lesió, especialment durant el primer any de tractament. Bàsicament l'eficàcia es produeix en les primeres 24 setmanes, amb poques diferències posteriorment respecte al grup control. El fet que la teràpia amb pegaptanib no sigui millor que el tractament control durant el segon any de tractament, en individus que reberen control durant el primer any, pot ser suggestiu d'un punt límit d'agudeses visual on pegaptanib es torna menys o gens efectiu. Caldrien estudis comparatius amb altres teràpies disponibles (verteporfina).

Els efectes adversos oculars de pegaptanib són nombrosos i greus. Calen més estudis per confirmar el període de tractament òptim i els efectes adversos a llarg termini (més enllà dels 2 anys).

El cost del tractament és considerable: el fàrmac, necessitat de més visites de tractament, disposar de facilitats per realitzar injeccions intravítries estèrils i el possible requeriment per la post-monitorització de les injeccions. Un tractament que requereix una injecció intraocular cada 6 setmanes podria ésser acceptable per certs malalts si s'acompanyés d'un benefici clínic major, que no hagi estat assolit per altres teràpies. No és el cas de pegaptanib. No hi han estudis que el comparin amb altres alternatives, com bevacizumab i ranibizumab.

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'ús en l'hospital. Aplicació de les dades i conclusions a l'hospital.

Considerant la evidència disponible hi ha un lleuger benefici temporal i un augment de cost considerable, per la qual cosa creiem que la seva inclusió aporta un escàs benefici. Si la CFT considerés oportú la seva inclusió per malalts determinats (no responedors a verteporfina) s'hauria d'aclarir especialment la posologia a utilitzar, donat que la de la sol·licitud no coincideix amb la de la fitxa tècnica (en aquest cas hauria de ser amb la sol·licitud d'ús compasiu). Si es decideix la seva inclusió seria interessant disposar d'un informe d'ús per part del Servei d'Oftalmologia a l'any de la seva utilització.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-16.
2. Chapman JA, Beckey C. Pegaptanib: a novel approach to ocular neovascularization.

Ann Pharmacother. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1322-6.

3. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Concise evaluated information to support the managed entry of new medicines in the NHS. June 2006. Issue No. 06/08.

4. Pegaptanib dans la degenerescence maculaire: trop de risques pour trop peu de bénéfices. La revue prescrire. Mai 2006 26 (272) 3331-4.

5. Pegaptanib. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. July 2006. N.290/06.

6. Informe europeo público de evaluación (EPAR) Macugen EMEA.