

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: verteporfina

Forma farmacéutica solicitada

Viales de 15 mg de administración intravenosa.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Visudyne (®)

Fabricante: Novartis pharma

Uso hospitalario

Comercialización: Julio, 2000 (comisión Europea).

Ampliación de la indicación a miopatía patológica: Marzo, 2001

Presentaciones:

presentaciones	vía	C.N.
Visudyne 15 mg	i.v.	909713

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: L01 XD – agentes para la terapia fotodinámica

Descripción farmacológica:

La verteporfina es un derivado porfirínico utilizado como agente fotosensibilizante en la terapia fotodinámica. El tratamiento ayuda a prevenir la progresión de la enfermedad y preservar la visión del paciente. En comparación con el tratamiento estándar de fotocoagulación, la terapia fotodinámica con verteporfina ofrece la ventaja de una selectividad hacia los tejidos dañados debido a que el fármaco se localiza en el complejo coroide neovascularizado y, adicionalmente, de la menor agresividad de un láser no térmico. ¹

La terapia fotodinámica con verteporfina ocasiona un daño local en el endotelio neovascular y produce la oclusión de los vasos. La verteporfina es transportada en el torrente sanguíneo por las lipoproteínas de baja densidad (LDLs). Este complejo es captado por las células endotélicas de los vasos sanguíneos anormales del coroide, que

tienen un gran número de receptores a los LDLs. Cuando llega al área dañada, se excita con la luz de un láser rojo de 689 nm. Una vez activada generan una serie de radicales libres que por reacción en cadena, lesionan el endotelio. Los radicales libres de oxígeno son generados por la transferencia de electrones desde la verteporfina hasta el oxígeno.

Los radicales atacan al endotelio neovascular causando efectos citotóxicos por ruptura de membranas plasmáticas e intracelulares. Las células tratadas mueren a cabo de unas pocas horas y la necrosis con la reacción inflamatoria asociada evoluciona en unos pocos días después del tratamiento. El resultado final de la terapia fotodinámica con verteporfina es la destrucción de los nuevos vasos en el área de la neovascularización coroidea.¹

La selectividad de la terapia fotodinámica cuando se usa verteporfina se basa, además de una exposición de la luz localizada, en la captación selectiva y rápida, y la retención de verteporfina por parte de células en fase de proliferación rápida incluyendo el endotelio de la neovascularización coroidea.³

Los datos farmacológicos surgen una importante ventaja de verteporfina frente al porfímero sódico (una mayor actividad y menor toxicidad) pero hacen falta estudios comparativos para definir claramente el lugar de la terapia de la verteporfina en el tratamiento de la degeneración macular.⁶

Farmacocinética:

La concentración máxima tras la infusión intravenosa de 6 y 12 mg/m² es aproximadamente de 1,5 y 3,5 mcg/ml respectivamente.

La vida media de eliminación de la verteporfina es de 5-6 horas. Se metaboliza muy poco por las enzimas del hígado y esterases plasmáticas. El sistema citocromo P 450 hepático no parece ser muy implicado.

El tratamiento con verteporfina deberá ser considerado cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o con obstrucción biliar, ya que no existe suficiente experiencia con este tipo de pacientes.³

Posología:

En adultos se hace una infusión de 6 mg/m² I.V. en un goteo de 10 minutos, seguido, 15 minutos después, de una sesión de 82 segundos de láser de diodo para activar la verteporfina.⁴

Re-evaluar al paciente cada 3 meses.¹

En caso de recidiva se puede aplicar hasta 4 veces/año.

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos:

La degeneración macular asociada a la edad es una enfermedad que afecta a la mácula, zona central de la retina, que suele producirse en personas mayores de 50 años. Es la principal causa de pérdida irreversible de la visión en las personas mayores de 60 años en países occidentales. En la actualidad hay una ausencia de tratamientos eficaces para la degeneración macular asociada a la edad salvo en los pocos casos en los que la fotocoagulación produce resultados positivos.

La terapia fotodinámica tiene como objetivo destruir las membranas neovasculares sin afectar a los componentes anatómicos normales de la retina.¹

Permite mantener la agudeza visual en la mayoría de los pacientes con lesiones clásicas subfoveales de neovascularización coroidea.

Existen dos formas de degeneración macular relacionada con la edad:

- la forma seca, la más frecuente, caracterizada por cambios atróficos en el pigmento epitelial de la retina
- la forma neovascular (10%), la más agresiva. ²

Indicaciones:

Pacientes con degeneración macular asociada a la edad con:

- Neovascularización coroide subfoveal predominantemente clásica
- Neovascularización coroidea subfoveal oculta con evidencias de una progresión de la enfermedad, reciente o en curso.
- Pacientes con neovascularización coroidea secundaria a miopatía patológica ³

No aprobado en niños.

Contraindicaciones:

El tratamiento con verteporfina está contraindicado en pacientes con porfiria, o con hipersensibilidad conocida a la verteporfina o a cualquiera de los excipientes. ¹

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

En un ensayo clínico controlado con placebo, se vio que al cabo de un año de tratamiento, la verteporfina demostró una eficacia estadísticamente superior al placebo en un 61% de pacientes que respondieron a la verteporfina frente al 46% de los pacientes tratados con placebo. Este efecto se confirmó a los dos años con un porcentaje de eficacia para el grupo de verteporfina del 53% frente al 38% del grupo placebo. ¹

La eficacia solo ha sido demostrada en pacientes con predominio de lesiones clásicas subfoveales de neovascularización coroidea. Se ha visto que previene un ulterior deterioro de la agudeza visual pero no restaura la visión perdida anteriormente ¹

En un ensayo clínico donde participaron 609 pacientes mayores de 50 años, a los dos meses la verteporfina demostró ser estadísticamente superior que el placebo siendo la diferencia del 14,8 % a favor de la verteporfina. Para los pacientes con predominio de degeneración macular húmeda la diferencia fue del 27,5%.

Se vio que en el grupo de verteporfina se disminuía del 13,3 -10 líneas de lectura frente al 19,2- 17,7 en el grupo de placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. ²

En otro estudio de 120 pacientes con degeneración macular temprana o miopatía patológica se estudió la respuesta del tratamiento basado en la agudeza visual a los doce meses de tratamiento. La pérdida de agudeza visual fue significativamente menor en pacientes tratados con verteporfina asociándose esta diferencia al tratamiento.

En otro estudio controlado con placebo de 339 pacientes donde 225 fueron tratados con verteporfina y 114 con placebo, a los 12 meses de tratamiento se demostró que un

49,3% de los pacientes tratados con verteporfina tuvieron una pérdida menor de 15 líneas de lectura frente al 45,6% del grupo placebo. La diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo, a los 24 meses de tratamiento la diferencia de respuesta entre ambos grupos fue del 12,9 % siendo significativo.

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentes después de un tratamiento con verteporfina son la jaqueca y reacciones locales en el sitio de inyección, incluyendo rash y dolor.

También se han descrito visión borrosa, disminución de la agudeza visual y pérdida de campo de visión (10-20%). Una pérdida severa de agudeza visual de más de 4 líneas de lectura en un ojo a los 7 días posteriores al tratamiento ocurrió en un 1-4% de los casos. El 1- 10% de los pacientes sufrió cataratas, conjuntivitis, diplopía, lagrimeo, prurito ocular, hemorragias oculares y xeroftalmia. También se describió visión borrosa o destellos de luz (8%), inflamación (2%), hipersensibilidad (1,7%), náuseas (2,7%), fotosensibilización (2,2%), dolor de espalda (2%), astenia (2%) e hipercolesterolemia (1,2%).¹

En el estudio antes referido de 339 pacientes controlado con placebo, tras los 24 meses de tratamiento el porcentaje de pacientes que experimentó efectos adversos fue mayor en el grupo de verteporfina que en el placebo. (43% frente al 18%).

Se describieron alteraciones visuales en un 42% frente al 23% del grupo placebo.

En otro estudio de 544 pacientes tratados con verteporfina y 207 con placebo aparecieron 1774 efectos adversos en el grupo de pacientes tratados con verteporfina y 729 en el grupo placebo. Se describieron 11 muertes en el grupo de verteporfina y 6 en el grupo placebo no siendo relacionados con el tratamiento. Ocurrieron 180 efectos adversos graves en el grupo de verteporfina y 91 en el grupo placebo. No aparecieron interacciones medicamentosas. Se describieron dolores de espalda en 21 pacientes del grupo de verteporfina y 6 del grupo placebo, hipercolesterolemia en 22 pacientes del grupo de verteporfina y 14 en el grupo del placebo. El porcentaje de casos de hemorragia subretiniana en verteporfina fue ligeramente mayor, de 2,2% a 1%, de grupo placebo.²

Interacciones:

Puede producir interacciones con el uso concomitante de otros fármacos fotosensibilizantes como la griseofulvina, fenotiazinas, sulfonilureas, sulfonamidas, tetraciclinas, diuréticos tiazídicos y análogos de vitamina A.¹

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas en humanos.

5. COSTE

Evaluación económica:

Fármaco	Pauta	Coste según PVP
verteporfina 15 mg, 1 dosis	6 mg/m ² (173 m ²) 1 vial	1291,53 €
coste máximo anual	4 tratamientos 4 viales	5166,12 €

6. VALORACIÓN

Conclusión:

Los beneficios clínicos han demostrado que el 67% de los pacientes tratados con verteporfina comparados con el 39% de los tratados con placebo mejoraban. Después de 2 años de seguimiento la mejora en la agudeza visual fue del 53% en el grupo de verteporfina frente al 38% del grupo placebo.⁶

En un año de tratamiento los resultados de eficacia fueron aceptables (con una diferencia del 14,8% de respuesta en verteporfina comparado con placebo) en disminuir la pérdida de visión en 609 pacientes. En el subgrupo de pacientes con neovascularización coroidea subfoveal, la diferencia al primer año de tratamiento fue del 27,5 % favorable a la verteporfina.

El tratamiento produce un beneficio moderado pero de importancia clínica en reducir la pérdida de agudeza visual y en algunos casos, mejora la visión cosa que no se ha obtenido hasta la fecha con otra terapia.²

Se ha visto que el beneficio clínico tras dos años de tratamiento puede disminuir con el tiempo.²

Aunque los beneficios totales pueden parecer moderados ya que la verteporfina disminuye la pérdida de visión más que mejorarla, el significado clínico puede ser importante.

Los pacientes que vayan a ser tratados con verteporfina deberían tener un nivel de visión bueno ya que este tratamiento sólo previene el deterioro posterior pero no revierte la ceguera.⁴

Los pacientes de más de 75 años, los de iris oscuro y los que presentan lesiones ocultas se espera que se beneficien menos de la terapia.⁴ (Jama 2000, 238,21:27).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Visudyne (Ciba Vision) Panorama Actual del Medicamento nº 242. Documento multimedia. Acceso a través de portalfarma. www.portalfarma.com
2. Discusión científica para la aprobación de la comercialización del visudyne®; Emea 2004.
3. Resumen de las características del producto. Novartis. Fecha de la primera autorización: 27-7-2000.
4. **The use of verteporfin in the management of age related macular degeneration.** NHS Nothern and Yorkshire; November 2000
5. Informe par ala comisión de Farmacia y Terapéutica. F. Puiguentos y M. Cervera; Septiembre, 2000.
6. Drugdex Drug Evaluations. VERTEPORFIN. Micromedex(R) Healthcare Series vol. 123 expires 3/2005.

Realizado por:
Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: marzo 2005