

# Bevacizumab

Dr. Juan Manuel Cortalezzi

*Médico oftalmólogo de la Sección Retina del Hospital de Clínicas y del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina.*

---

## Introducción y reseña histórica

El Avastin® es el nombre comercial de un fármaco llamado bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal inicialmente desarrollado, utilizado y aprobado en 2004 por la FDA para el tratamiento de neoformaciones gastrointestinales en forma de droga endovenosa<sup>1-5</sup>. Se observó que en pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento que también tenían maculopatía asociada, ésta mejoraba y se comprobó también que mediante marcación con fluoresceína de las moléculas de bevacizumab éstas permeaban en las lesiones de cuadros exudativos creados por láser en monos<sup>6</sup>.

A partir de entonces se fueron realizando diferentes estudios, generando evidencia científica sobre su eficacia y seguridad tanto para el tratamiento de la DMAE como en otras patologías oftalmológicas donde existe neovascularización en su fisiopatología, no sólo en el polo posterior sino también en el segmento anterior<sup>7-14</sup>.

Se describen a continuación los estudios más relevantes en relación con el uso de Avastin® para la DMAE.

## Estudio CATT

El primer informe del estudio CATT se publicó en el año 2011<sup>15</sup> en el que se comparaba a las dos drogas disponibles en el mercado en ese momento (Avastin® y Lucentis®) para el tratamiento de los cuadros de maculopatía exudativa DMAE, ya que el Macugen quedó discontinuado en su investigación. Este fue un estudio clínico randomizado, doble ciego y controlado con unos 1.100 pacientes en 4 ramas comparativas de bevacizumab y

ranibizumab en períodos fijos y a demanda con 1, 2 y 5 años de seguimiento<sup>16-17</sup>. Dentro de los principales aspectos, en este estudio se evaluaba el criterio de no inferioridad de resultados por parte del Avastin® versus el Lucentis®, tanto en ganancia de agudeza visual, disminución del grupo de pérdidas mayores a 15 letras, efectos adversos y potencial capacidad de secar las lesiones. Los resultados mostraron una ganancia en letras similar para ambos fármacos al año, aunque mayor para el ranibizumab (6,8 letras al año para el ranibizumab). Pero lo más destacable es que se demuestra una efectividad de ambas drogas a lo largo de 5 años. La diferencia es que en el quinto año el ranibizumab generaba mayor porcentaje de secado retinal y un aumento en la incidencia de atrofia retinal macular foveal del ranibizumab de 18,9% versus 14,5% del bevacizumab, posiblemente debido a este efecto de secado, como fue publicado en un nuevo informe del estudio CATT en 2019<sup>18</sup>.

## Estudio IVAN

Luego apareció el estudio IVAN en Reino Unido, publicando sus resultados en el año 2012, que revalidaban los mismos resultados encontrados en el estudio CATT<sup>19</sup>.

Se trató de un estudio randomizado con 610 pacientes y un seguimiento de dos años con inyecciones mensuales de ambas drogas en forma continua o según necesidad a criterio de los tratantes. Ninguno de los pacientes tenía tratamientos previos. Su análisis se basaba en la comparación de no inferioridad respecto de la agudeza visual con márgenes de 3-5 letras. El mejor método de

dinámica de aplicación según sus resultados era el continuo, con ganancias de letras levemente a favor del ranibizumab y en el tema de la atrofia postratamiento no encontraba diferencia. Pero se destaca que al evaluar el aspecto económico se subrayó el menor costo del bevacizumab<sup>20</sup>.

## Estudio LUCAS

En 2015 se publicaron los resultados del estudio LUCAS, donde el bevacizumab se comparaba con el ranibizumab en un formato de administración terapéutica de “tratar y extender”<sup>21</sup>. El período inicial se basaba en inyecciones cada 4 semanas para luego ir las extendiendo dos semanas; si a los controles de la evolución era favorable; es decir que no apareciera líquido o si regresaba el líquido se retrocedían dos semanas. Al cabo del primer año la respuesta en ganancia de visión fue similar (8,2 frente a 7,9 ranibizumab/bevacizumab).

Un aspecto a destacar es que al realizar el tratamiento bajo la modalidad de tratar y extender, la cantidad de dosis en un año disminuía a 8 para el ranibizumab y 8,5 para el bevacizumab, comparada con las 12 dosis realizadas en el estudio CATT. En el resultado visual y de espesor eran similares los valores obtenidos al CATT.

El seguimiento del mismo estudio a los dos años dio que la agudeza visual se modificó muy poco (7,4 para el bevacizumab y 6,6 para el ranibizumab), pero aparecía fluido residual en el OCT con diferencias significativas (45% bevacizumab contra el 28% del ranibizumab).

También llegaron a la conclusión de que los períodos de intervalo entre la aplicación de las drogas no debían ser mayores a las 10 semanas.

## Otros estudios

El estudio BRAMD de los Países Bajos, publicado en 2015 con una casuística de 327 pacientes, randomizado, doble ciego, con criterio de no inferioridad de 4 letras, reveló que la diferencia entre ambas drogas era nuevamente no clínicamente significativa y su diferencia era de menos de una letra entre tratamientos (5,1 versus 6,4)

<sup>22</sup>. Quizás el punto a destacar de este trabajo era que sus pacientes tenían un component: habían tenido tratamientos previos de diferentes índoles.

El estudio Manta, de Austria, contó con 321 pacientes de 10 centros que fueron randomizados y con tratamiento en la modalidad PRN<sup>23</sup>. No tuvieron diferencia significativa en las agudezas visuales al año de tratamiento (4,9 en el grupo de bevacizumab contra 4,1 en el grupo de ranibizumab). La disminución del espesor retinal fue similar, con una media en cantidad de inyecciones de 6,1 para bevacizumab contra 5,8 para ranibizumab.

Hay otros estudios de diseño comparativos y reportes de revisiones sistemáticas que también concluyeron en la no inferioridad del bevacizumab versus el ranibizumab, siempre evaluando parámetros similares de seguridad y de eficacia<sup>24-26</sup>. Resulta interesante la publicación de Pershing y colaboradores, quienes analizaron si se generaron cambios o no en la elección del fármaco de preferencia a utilizar, introduciendo al mercado una nueva opción llamada “aflibercept” de la cual se hablará más adelante<sup>27</sup>.

Si bien no hay hasta la actualidad estudios comparativos similares a los que se han mencionado anteriormente, es interesante destacar que en reciente metaanálisis publicado no aparecen reales diferencias respecto de la seguridad y la eficacia entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept<sup>28</sup>, pero el bevacizumab, por ser más económico, parece mantener una ventaja en el balance “costo/efectividad” para el tratamiento de la DMAE<sup>29</sup>, que deberá confirmarse en futuros estudios. Pero también se debe mencionar que —acorde a lo publicado hasta la actualidad— si bien representa una buena opción desde el punto de vista económico, es un producto que se utiliza de forma *off-label*, lo cual originó debates y controversias constantes en todo el mundo. No obstante, también hay que remarcar que está científicamente aceptado por la comunidad científica global, sobre todo desde un aspecto bioético concerniente a la accesibilidad al tratamiento en poblaciones con menores posibilidades económicas<sup>30-33</sup>. También existen desarrollos farmacológicos actuales de biosimilares en todo el mundo, incluyendo la Argentina<sup>34-38</sup>.

Pero biosimilares del bevacizumab no son necesariamente bioequivalentes, por lo cual no se pueden extrapolar los datos sobre seguridad y eficacia que se han mencionado previamente del Avastin® a los nuevos productos, que deberán evaluarse en el tiempo de manera multicéntrica, enmascarada, randomizada y controlada<sup>39</sup>.

## Conclusiones

El bevacizumab es una droga segura, efectiva y probada a nivel mundial para el tratamiento de la DMAE neovascular. Teniendo en cuenta su ventaja económica en el contexto de una enfermedad crónica, evolutiva y que sin tratamiento indefectiblemente puede avanzar hacia la discapacidad visual, debe seguir teniéndose en cuenta como una buena herramienta terapéutica.

## Referencias

1. Chen HX, Gore-Langton RE, Cheson BD. Clinical trials referral resource: current clinical trials of the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 1017, 1020, 1023-1026.
2. Salgaller ML. Technology evaluation: bevacizumab, Genentech/Roche. *Curr Opin Mol Ther* 2003; 5: 657-667.
3. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004; 7: 335-345. doi:10.1007/s10456-004-8272-2
4. Kerr DJ. Targeting angiogenesis in cancer: clinical development of bevacizumab. *Nat Clin Pract Oncol* 2004; 1: 39-43. doi:10.1038/nponc0026
5. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328-335. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.132
6. Tolentino MJ, Husain D, Theodosiadis P *et al.* Angiography of fluoresceinated anti-vascular endothelial growth factor antibody and dextran in experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 78-84. doi:10.1001/archophth.118.1.78
7. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG *et al.* Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in protocol T. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 93-100. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.030
8. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT *et al.* Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2019; 126: 87-95. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.0
9. Ozkiriş A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2009; 23: 616-620. doi:10.1038/eye.2008.40
10. Stahl A, Krohne TU, Eter N *et al.* Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 278-286. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4838
11. Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018; 22: 61-65.e1. doi:10.1016/j.jaapos.2017.10.006
12. Mahdy RA, Al-Mosallamy SM, Al-Aswad MA *et al.* Evaluation the adjunctive use of combined bevacizumab and mitomycin to trabeculectomy in management of recurrent pediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2016; 30: 53-58. doi:10.1038/eye.2015.182
13. Kasetuwan N, Chantaralawan K, Reinprayoon U, Uthaithammarat L. Efficacy of topical bevacizumab 0.05% eye drops in dry eye disease: a double-masked, randomized trial. *PLoS One* 2020; 15: e0234186. doi:10.1371/journal.pone.0234186
14. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N *et al.* Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 381-389. doi:10.1001/archophthol.2009.18
15. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for

- neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673
16. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1398. doi:10.1016/j.opthta.2012.03.053
17. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF *et al.* Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1751-1761. doi:10.1016/j.opthta.2016.03.045
18. Pershing S, Talwar N, Armenti ST *et al.* Use of bevacizumab and ranibizumab for wet age-related macular degeneration: influence of CATT results and introduction of aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 385-394. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.011
19. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial [corrección en *Ophthalmology* 2012; 119:1508 y *Ophthalmology* 2013; 120:1719]. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399-1411. doi:10.1016/j.opthta.2012.04.015
20. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA *et al.* Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4: e005094. doi:10.1136/bmjopen-2014-005094
21. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-152. doi:10.1016/j.opthta.2014.07.041
22. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM *et al.* Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153052. doi:10.1371/journal.pone.0153052
23. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A *et al.* A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266-271. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302391
24. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 120: 2300-2309. doi:10.1016/j.opthta.2013.06.020
25. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I *et al.* Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016; 123: 51-59. doi:10.1016/j.opthta.2015.09.018
26. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD005139. doi:10.1002/14651858.CD005139.pub3
27. Pershing S, Talwar N, Armenti ST *et al.* Use of bevacizumab and ranibizumab for wet age-related macular degeneration: influence of CATT results and introduction of aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 385-394. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.011
28. Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM *et al.* Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *J Clin Med* 2020; 9: 1522. doi:10.3390/jcm9051522
29. van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB *et al.* The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration: a cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018; 13: e0197670. doi:10.1371/journal.pone.0197670
30. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Off-label use of bevacizumab for the

treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging* 2009; 26: 295-320. doi:10.2165/00002512-200926040-00002

31. Rohowetz LJ. Off-label use of bevacizumab in the treatment of retinal disease: ethical implications. *J Med Ethics* 2019; 45: 668-672. doi:10.1136/medethics-2018-105286

32. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 503-511. doi:10.1007/s00417-019-04569-8

33. Hutton D, Newman-Casey PA, Tavag M *et al.* Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 931-939. doi:10.1377/hlthaff.2013.0832

34. Lashay A, Faghihi H, Mirshahi A *et al.* Safety of intravitreal injection of Stivant, a biosimilar to bevacizumab, in rabbit eyes. *J Ophthalmic Vis Res* 2020; 15: 341-350. doi:10.18502/jovr.v15i3.7453

35. Mirshahi A, Lashay A, Riazi-Esfahani H *et al.* Intraocular injection of Stivant® (a biosimilar to

bevacizumab): a case series. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16: 28-33. doi:10.18502/jovr.v16i1.8248

36. Sharma A, Reddy P, Kuppermann BD *et al.* Biosimilars in ophthalmology: “Is there a big change on the horizon?” *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2137-2143. doi:10.2147/OPHTH.S180393

37. Sheth JU, Stewart MW, Khatri M *et al.* Changing trends in the use of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) biosimilars: insights from the Vitreoretinal Society of India Biosimilars of Anti-VEGF Survey. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 352-356. doi:10.4103/ijo.IJO\_2703\_20

38. Benisek DA, Manzitti J, Scorsetti D *et al.* Safety and clinical effectiveness of intravitreal administration of bevacizumab (Lumiere®) in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Exp Ther Med* 2020; 20: 162. doi:10.3892/etm.2020.9291

39. Sharma A, Kumar N, Parachuri N *et al.* Biosimilars for retinal diseases: an update. *Am J Ophthalmol* 2021; 224: 36-42. doi:10.1016/j.ajo.2020.11.017