

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético

Informe de evaluación de medicamentos

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, abril de 2014

2014

INFORME_10

Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético

Informe de evaluación de medicamentos

Ruth Ubago-Pérez, Carmen Navarro-Palenzuela, Sergio Márquez-Peláez, Carmen Beltrán-Calvo, Antonio Romero-Tabares, Teresa Molina-López, Manuel Aguilar-Diosdado, José Luis García-Serrano, Fernando López-Herrero, Antonio Monzón-Moreno, Bernardo Santos-Ramos, Jaime Torelló-Iserte.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

ANDALUCIA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético.

Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético / Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2014.

184p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-66-4

1. Edema Macular / farmacoterapia 2. Retinopatía Diabética / farmacoterapia 3. Anticuerpos Monoclonales / uso terapéutico.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-66-4

Cita sugerida: Ubago-Pérez R, Navarro-Palenzuela C, Márquez-Peláez S, Beltrán-Calvo C, Romero-Tabares A, Molina-López T, et al. Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2014. Informe de evaluación del medicamento AETSA 10/2014.

Autoría

Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético.

Grupo elaborador

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

Ruth Ubago Pérez. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Carmen Navarro Palenzuela. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud.*

Sergio Márquez Peláez. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud.*

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Antonio Romero Tabares. *Jefe del Servicio de Documentación e Información.*

Teresa Molina López. *Directora de la AETSA.*

Asesores clínicos (por orden alfabético)

Manuel Aguilar Diosdado. *Director Plan Integral de Diabetes en Andalucía. Director UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.*

José Luis García Serrano. *Director UGC Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.*

Fernando López Herrero. *FEA Oftalmología. UGC Oftalmología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Antonio Monzón Moreno. *FEA Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Bernardo Santos Ramos. *Director UGC Farmacia Hospitalaria. Área Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.*

Jaime Torelló Iserte. *FEA Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Coordinación

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías. AETSA.*

Dirección

Teresa Molina López. *Directora de la AETSA.*

Fecha de finalización: abril de 2014.

Contribución a la autoría

TML y CBC han intervenido en la planificación y supervisión del proyecto.

CBC ha realizado la coordinación del proyecto.

RUP ha llevado a cabo la búsqueda exploratoria y el establecimiento de los antecedentes.

RUP, CBC, MAD, JLGS, FLH, AMM, BSR y JTI han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

ART ha realizado las búsquedas bibliográficas de la literatura.

RUP ha establecido la metodología de la evaluación de eficacia y seguridad, ha realizado la selección de artículos, valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis, análisis estadístico e interpretación de los resultados.

JTI ha realizado el análisis de la seguridad post-comercialización, basado en los datos publicados en las bases de datos nacionales e internacionales de farmacovigilancia.

CNP y SMP han establecido la metodología de la evaluación de la eficiencia. Han realizado la selección de artículos, valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de los datos, síntesis de los resultados, análisis e interpretación de los mismos y elaboración del análisis económico propio e impacto presupuestario.

RUP, CNP, SMP, CBC, MAD, JLGS, FLH, AMM, BSR y JTI han intervenido en la interpretación de los resultados de eficacia, seguridad y eficiencia y en el establecimiento de las conclusiones del informe.

RUP se ha encargado de la preparación de la primera versión del documento (exceptuando el apartado de evaluación de la eficiencia), así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficacia y seguridad derivadas de la revisión crítica de los coautores y de los revisores externos.

CNP y SMP se han encargado de la redacción del apartado de evaluación de la eficiencia, así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficiencia tras el proceso de revisión.

CBC ha coordinado el proceso de revisión externa del documento.

Todos los autores han revisado y aprobado el informe final.

Revisores

Revisión interna

María Dolores Vega Coca. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de evaluación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Revisores externos (por orden alfabético)

Manuel Cornejo Castillo. *Director UGC Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.*

Jaime Espín Balbino. *Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.*

Francisco Jorge Rodríguez Hurtado. *Jefe de Sección de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.*

Francisco Sierra García. *Director UGC Interniveles e Intercentros de Farmacia de Almería.*

Jesús Francisco Sierra Sánchez. *Director UGC Farmacia. Área Sanitaria Norte de Cádiz.*

Índice

Listado de abreviaturas.....	8
Declaración de intereses.....	10
Resumen ejecutivo.....	11
Executive summary.....	17
Introducción.....	23
Justificación.....	34
Metodología del grupo de trabajo	35
Parte 1. Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas.....	36
Objetivos	37
Metodología	38
Resultados	41
Discusión.....	81
Conclusiones de eficacia y seguridad.....	91
Parte 2. Evaluación de la eficiencia	92
Objetivos	93
Metodología	94
Resultados	97
Discusión de eficiencia.....	123
Conclusiones de eficiencia	125
Referencias	126
Anexos	133

Listado de abreviaturas

ACB:	análisis Coste-Beneficio
ACE:	análisis Coste-Efectividad
ACU:	análisis Coste-Utilidad
AGF:	angiografía de fluoresceína
AMC:	análisis de Minimización de Costes
Anti-VEGF:	anti factor de crecimiento del endotelio vascular
ATC:	<i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i>
AV:	agudeza visual
AVAC:	año de vida ajustado por calidad
BCVA:	agudeza visual con la mejor corrección
CAFV:	Centro andaluz de farmacovigilancia
CMT:	grosor macular central
DE:	desviación estándar
DM:	diabetes mellitus
EA:	evento adverso
EAG:	evento adverso grave
ECA:	ensayo clínico aleatorizado
ECG:	electrocardiograma
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EMCS:	edema macular clínicamente significativo
ERC:	enfermedad renal crónica
ETDRS:	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
FAZ:	zona avascular foveal
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FEDRA:	Farmacovigilancia española datos de reacciones adversas
GENESIS:	Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos
GLD:	<i>greatest linear dimension</i>
FT:	ficha técnica
HTN:	hipertensión
IC:	intervalo de confianza

IETS: informe de evaluación de tecnologías sanitarias

ITT: intención de tratar

MAR: mínimo ángulo de resolución

NNT: número necesario de pacientes a tratar

OR: odds ratio

OCT: tomografía de coherencia óptica

PFCL: *perifoveal capillary loss* (pérdida de capilares perifoveales)

PIO: presión intraocular

pP: per protocol

PRP: fotocoagulación panretinal

RAM: reacción adversa a medicamento

RCUI: ratio coste utilidad incremental

RDP: retinopatía diabética proliferativa

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa

RNFL: *retinal nerve fiber layer* (capas de fibras nerviosas de la retina)

RR: riesgo relativo

SAS: Servicio Andaluz de Salud

Declaración de intereses

Todos los miembros del Grupo de Trabajo y los revisores externos han realizado una declaración de conflicto de intereses.

Jaime Espín Balbino ha participado en conferencias y seminarios organizados por Novartis®, pero nunca para actividades promocionales de presentación de nuevos medicamentos sino para realizar presentaciones sobre aspectos generales de políticas farmacéuticas con total libertad en la temática a exponer.

Francisco Jorge Rodríguez Hurtado ha participado en una conferencia organizada por Novartis®.

El resto de los miembros del grupo de trabajo y de revisores internos y externos ha declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Resumen ejecutivo

Introducción

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de ceguera en la población diabética. Se define como un engrosamiento focal o difuso, con o sin exudados duros, localizado dentro de un diámetro papilar respecto a la fóvea. Está relacionado con la gravedad de la retinopatía que presenta el paciente.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Está autorizado por la Agencia europea del medicamento (EMA) para el tratamiento de la afectación visual debida a edema macular diabético. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A. El uso de bevacizumab en edema macular diabético se considera *off-label* (fuera de indicación).

Objetivos

- Evaluar la eficacia comparada de ranibizumab vs. bevacizumab intravítreos en pacientes con edema macular diabético.
- Evaluar la seguridad comparada de ranibizumab vs. bevacizumab intravítreos en pacientes con edema macular diabético.
- Evaluar la eficiencia de ranibizumab y bevacizumab intravítreos en el tratamiento de pacientes con edema macular diabético.

Metodología

Se constituyó un grupo multidisciplinar de trabajo para la realización del informe de evaluación.

Para responder a los objetivos de eficacia, seguridad y eficiencia se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales.

Los criterios de selección de la revisión sistemática de eficacia y seguridad fueron estudios realizados en pacientes con EMD de cualquier tipo, tratados con ranibizumab o bevacizumab intravítreos en los que se evaluó la calidad de vida, la eficacia (agudeza visual, grosor de la zona central de la retina) y la seguridad del tratamiento, al menos tras seis meses de seguimiento. Los diseños a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Adicionalmente, para la evaluación de la seguridad también se consideraron estudios de intervención no controlados y estudios observacionales con un tamaño muestral superior a 50 ojos y duración del seguimiento al menos de seis meses.

Los criterios de selección de los estudios de la revisión sistemática de eficiencia fueron estudios e informes de evaluación que incluyeran evaluaciones económicas, análisis de costes o análisis de impacto presupuestario de ranibizumab o bevacizumab en el tratamiento del EMD.

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos

clínicos aleatorizados. Para las evaluaciones económicas se empleó la escala específica propuesta por el *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado a España (CASPe) para evaluaciones económicas.

Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia, seguridad y eficiencia se realizó por un metodólogo.

También se realizó una evaluación económica propia basada en los resultados de eficacia y seguridad del informe y aplicados al SSPA. Se llevó a cabo un análisis de minimización de costes al considerar que los dos fármacos presentan similar eficacia y seguridad en el tratamiento del EMD, así como una estimación del impacto económico de dichos tratamientos en el SSPA.

Resultados

Resultados de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad se incluyeron un total de siete documentos que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con ranibizumab o bevacizumab en pacientes con EMD. Estos documentos fueron: tres revisiones sistemáticas con metanálisis de ECA y comparaciones indirectas entre ambos fármacos [informe realizado por la *Cochrane Collaboration* (Virgili *et al.*, 2013), informe realizado por el *Institute for clinical and economic review* -ICER- (Ollendorf *et al.*, 2012) que también incluía estudios observacionales para evaluación de la seguridad y el estudio de Ford *et al.* (2012)]. En la actualización de las revisiones sistemáticas seleccionadas, se incluyeron: dos ECA [ECA comparativo ranibizumab vs. bevacizumab (Nepomuceno *et al.*, 2013) y ECA BOLT de bevacizumab con seguimiento de 24 meses (Rajendram *et al.*, 2012)] y dos estudios observacionales para la evaluación de la seguridad de bevacizumab (Yuksel *et al.*, 2013) y Arevalo (*et al.*, 2013).

El ECA de Nepomuceno *et al.*, (2013) fue el primer ECA finalizado y publicado que evaluaba directamente la comparación de ranibizumab vs. bevacizumab en pacientes para el tratamiento del EMD. Para el análisis de los resultados se incluyeron 45 pacientes (60 ojos: 28 ojos grupo ranibizumab y 32 ojos grupo bevacizumab) para la evaluación de la eficacia. Quince pacientes con EMD bilateral recibieron en un ojo ranibizumab y bevacizumab en el contralateral. En relación al cambio medio en agudeza visual, los valores máximos de mejora media de BCVA ocurrieron en las semanas 44 y 48 para el grupo bevacizumab ($-0,23 \pm 0,02$ logMAR) (11 letras, 2,5 líneas ETDRS) y para el grupo ranibizumab ($-0,29 \pm 0,04$ logMAR) (15 letras, 3 líneas ETDRS). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bevacizumab y ranibizumab a ningún tiempo de evaluación del estudio para las variables ganancia y pérdida de \geq dos y \geq tres líneas de agudeza visual. La reducción máxima (media) del CMT ocurrió a la semana 44 en el grupo ranibizumab y a la semana 48 en el grupo bevacizumab. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la reducción media del CMT entre grupos para ninguna visita de seguimiento. En relación a la seguridad del tratamiento, no se observaron cambios significativos en la presión intraocular media, con respecto al valor basal, en ningún grupo de tratamiento. En el grupo de bevacizumab, un paciente experimentó progresión a cataratas clínicamente significativa. Otro paciente desarrolló hemorragia vítrea transitoria tras desprendimiento vítreo posterior agudo. En el grupo de ranibizumab dos pacientes desarrollaron endoftalmitis (ambos tratados unilateralmente). Otro paciente experimentó hipertensión arterial. En un paciente empeoró de forma transitoria la función renal (ojo izquierdo tratado con bevacizumab y ojo derecho tratado con ranibizumab). Ningún paciente sufrió infarto de miocardio, ictus o sangrado gastrointestinal.

En las comparaciones indirectas realizadas en el informe de la *Cochrane Collaboration* se seleccionaron los ECA con resultados de seguimiento de seis a 12 meses. El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante modelos de regresión logística de efectos aleatorios (xtmelogit en *software Stata 12.0*). Se incluyeron seis ECA que evaluaron ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del EMD. Los ECA que evaluaron ranibizumab eran: READ2 (Nguyen *et al.*, 2009 y 2010), RESTORE, DRRCRnet (Elman *et al.*, 2010 y 2011) y RESOLVE. Los ECA que evaluaron bevacizumab eran: ECA de Soheilian *et al.* (publicaciones de 2007, 2009 y 2012) y BOLT (Michaelides *et al.*, 2010). En base a las comparaciones indirectas realizadas no se encontró evidencia de superioridad o equivalencia de ranibizumab vs. bevacizumab en relación a la ganancia de \geq dos líneas (OR: 1,15, IC 95 %:0,50 a 2,63, $p = 0,742$) o de \geq tres líneas (OR: 1,19, IC 95 %:0,59 a 2,52, $p = 0,653$). En relación a los eventos adversos oculares, la tasa de endoftalmítis y la tasa de desprendimiento de retina en los ECA de ranibizumab estuvieron entre 0 y 2 %. No se observó ningún caso de endoftalmítis ni de desprendimiento de retina en los ECA de bevacizumab. Para ranibizumab, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con anti-VEGF y grupo control, tras uno y dos años de seguimiento para los eventos tromboembólicos arteriales, excepto en el ECA DRRCRnet, resultados a favor del grupo ranibizumab. Para bevacizumab, en el ECA BOLT, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Para ranibizumab, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con anti-VEGF y grupo control, tras uno y dos años de seguimiento para mortalidad global, excepto en los ECAs RISE-RIDE, resultados a favor del grupo control. En los ECA bevacizumab se indicaron 3 muertes, en los grupos control de los ECA de Soheilian y Ahmadiéh.

En el informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por el *Institute for clinical and economic review* (ICER) se seleccionaron los ECA con resultados de seguimiento de seis a 24 meses. El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante las comparaciones indirectas por pares con el programa de *CADTH* para comparaciones indirectas (según el método de Bucher *et al.*). Los estudios incluidos fueron: Dos ECA que evaluaban bevacizumab vs. fotocoagulación con láser [BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) y Soheilian *et al.*, (2009)], un ECA que evaluó ranibizumab vs. fotocoagulación con láser [ECA RESTORE (Mitchell *et al.*, 2011)], un ECA evaluó ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser temprano o láser en diferido vs. fotocoagulación con láser [ECA DRRCRnet (Elman *et al.*, 2010)] y los ECA que evaluaron ranibizumab vs. terapia simulada [ECA RISE-RIDE (Nguyen *et al.*, 2012) y ECA RESOLVE (Massin *et al.*, 2010)]. A través de las comparaciones indirectas no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ranibizumab y bevacizumab en cuanto a la ganancia de ≥ 10 letras (RR: 0,71, IC 95 %: 0,34 a 1,46) ni en cuanto al cambio en agudeza visual (letras ETDRS) (diferencia de medias: -4,32 IC 95 %: -9,13 a 0,49). Adicionalmente, en la evaluación de la seguridad, se incluyeron cinco estudios observacionales que evaluaron la seguridad de bevacizumab en pacientes tratados para EMD. No se describió ningún caso de endoftalmítis para ninguno de los grupos tratados con bevacizumab. Se observó un caso de ictus, y un único caso de infarto de miocardio en la cohorte retrospectiva de Arevalo, 2009, pacientes con seguimiento de 24 meses. No se indicó ningún resultado relativo a mortalidad en ninguno de los estudios observacionales.

En las comparaciones realizadas por Ford *et al.*, 2012 se seleccionaron los ECA con resultados de seguimiento de seis a 12 meses. Se empleó la estadística bayesiana (*software WinBUGS método de simulación Monte Carlo de cadenas Markov*). Los estudios incluidos fueron: Dos ECA que evaluaban bevacizumab vs. fotocoagulación con láser [BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) y Soheilian *et al.*, (2009)], dos ECA evaluaron ranibizumab vs. fotocoagulación con láser

[ECA RESTORE (Mitchell *et al.*, 2011) y ECA READ2 (Nguyen *et al.*, 2010)] y un ECA evaluó ranibizumab vs. fotocoagulación con láser temprano o láser en diferido vs. fotocoagulación con láser; ECA DRCRnet (Elman *et al.*, 2010, 2011). La proporción de pacientes con ganancia \geq dos líneas de agudeza visual era comparable para bevacizumab y ranibizumab (OR: 0,95, IC 95 %: 0,23 a 4,32). Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos para la variable cambio medio en la agudeza visual logMAR (diferencia de medias: -0,08, IC 95 %: -0,19 a 0,04), ni para la variable reducción del grosor macular central (diferencia de medias: -6,9, IC 95 %: -88,5 a 65,4).

Resultados de la revisión sistemática de eficiencia

En la revisión sistemática de eficiencia se incluyeron un total de siete documentos que evaluaron la eficiencia del tratamiento con ranibizumab o bevacizumab en pacientes con EMD.

En primer lugar se localizó una revisión sistemática de estudios de evaluación económica de los fármacos anti-VEGF en pacientes con edema macular diabético publicada por la *Cochrane Collaboration* (Virgili *et al.*, 2013). También se incluyó una revisión del informe emitido por el NICE (NICE 2013) así como dos evaluaciones más realizadas por Organismos de Evaluación [*Common Drug Review* (CDR) y *Scottish Medicines Consortium* (SMC)]. Por último, se localizaron dos estudios originales adicionales, un análisis de coste-utilidad de varias intervenciones utilizadas en el tratamiento del EMD, entre las que incluía el tratamiento con ranibizumab y bevacizumab (Stein *et al.*, 2013), y un estudio de coste-efectividad (Smiddy, 2012) de las terapias utilizadas en el tratamiento del EMD (incluido el tratamiento con ranibizumab y bevacizumab).

En la revisión sistemática de la *Cochrane Collaboration* se incluyó el informe emitido por el NICE (2011) que estableció que ranibizumab no era un tratamiento eficiente en comparación al láser y el trabajo de Mitchell *et al.*, (2012) en el que se elaboró un análisis de coste-utilidad del tratamiento de ranibizumab monoterapia o combinado con láser *versus* láser monoterapia y se concluyó que ranibizumab monoterapia era un tratamiento eficiente en el tratamiento del EMD en comparación al láser, con un umbral de 30.000 £.

El informe revisado del NICE (2013), concluyó recomendando el uso de ranibizumab para el tratamiento del EMD solo si el ojo tenía un grosor macular central de la retina de 400 μm o más en el inicio del tratamiento o que la industria proporcionase ranibizumab con el descuento acordado (como se revisó en 2012). El SMC también recomendó el uso de ranibizumab en pacientes con una agudeza visual de ≤ 75 letras. La Agencia Canadiense (CDR) en vista a los resultados de eficacia y eficiencia ofrecidos por la empresa farmacéutica, aconsejó el uso del fármaco ranibizumab en las siguientes condiciones: EMD clínicamente significativo, Hb A1c de menos del 11 % y nueve viales como máximo por paciente.

El artículo de Stein *et al.*, (2013) fue el único estudio localizado que llevó a cabo una evaluación económica de elevada calidad metodológica que incluyó el fármaco bevacizumab como tratamiento del EMD. Los autores concluyeron que, asumiendo que bevacizumab y ranibizumab tenían una eficacia y un perfil de seguridad similar en el tratamiento del EMD, bevacizumab intravítreo obtuvo los mejores resultados de coste-efectividad en comparación con el resto de tratamientos incluidos en el análisis, por lo que recomendaron el uso de bevacizumab como tratamiento de primera línea en el tratamiento del EMD.

Por último, el trabajo de Smiddy (2012) estableció que, en vista a los resultados de eficacia obtenidos de los diferentes ECA sobre ambos fármacos, que parecían indicar similar eficacia de ambos, recomendaban el uso de bevacizumab por ser un fármaco menos costoso.

Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al SSPA

En vista a las conclusiones arrojadas en la primera parte de este informe, se ha realizado una descripción de los costes de las diferentes alternativas (ranibizumab y bevacizumab), así como una estimación del impacto económico de dichos tratamientos en el SSPA en un período de un año de duración. Se han considerado únicamente los costes farmacológicos de las dos opciones. Independientemente de los supuestos realizados en el modelo en cuanto a la forma de utilizar la presentación comercial de ranibizumab y el número de inyecciones anuales necesarias para cada tratamiento, bevacizumab es la opción más económica, con una diferencia con respecto a ranibizumab que puede oscilar entre 1.800 y 8.000 € anuales por paciente.

El análisis de impacto presupuestario ha estado condicionado por la escasez de datos relativos al porcentaje de pacientes susceptibles de ser tratados con anti-VEGF (pacientes con afectación central y disminución de la agudeza visual). Considerando que estos datos pueden estar en torno al 1-3 % de la población diabética, la población de estudio ha oscilado en un rango de 10.000 a 30.000 pacientes andaluces con EMD. Independientemente de los supuestos establecidos, la sustitución de ranibizumab por bevacizumab supondría un importante ahorro en el SSPA desde 18 a 170 millones de euros anuales si se considera que la totalidad de pacientes susceptibles de tratamiento cambiasen de fármaco y de 9 a 80 millones de euros si se considera que solo el 50 % sustituye un fármaco por otro.

Conclusiones

De eficacia y seguridad

- *Evaluación directa de la eficacia y seguridad comparada de ranibizumab vs. bevacizumab:*
 - Se ha evaluado de forma directa la eficacia de ranibizumab vs. bevacizumab en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de calidad media. Para el seguimiento final de un año, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación a la mejora de la agudeza visual (cambio en logMAR y ganancia de ≥ 2 y ≥ 3 líneas) ni en relación a la reducción del grosor macular central.
 - En relación a la seguridad, no se observan cambios significativos en la presión intraocular media (con respecto al valor basal) en ninguno de los grupos de tratamiento. Ningún paciente sufre infarto de miocardio, ictus o sangrado intestinal.
 - Se continúan desarrollando ECA comparativos *head to head* ranibizumab vs. bevacizumab que aportarán evidencia adicional directa de la eficacia y seguridad comparada entre ambos fármacos.
- *Evaluación indirecta de la eficacia y seguridad comparadas de ranibizumab vs. bevacizumab:*
 - Los resultados obtenidos a partir de las comparaciones indirectas ajustadas realizadas indican que no se observan diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de ranibizumab y bevacizumab en relación a la mejora de la agudeza visual (cambio en logMAR y ganancia de ≥ 2 y ≥ 3 líneas) ni en relación a la reducción del grosor macular central (resultados tras seguimiento entre seis y 24 meses).
 - El perfil de seguridad de ranibizumab vs. bevacizumab contiene elementos de incertidumbre. La valoración de los eventos adversos en los ECA de ambos fármacos y estudios observacionales de bevacizumab, indican incidencia baja y similar para ranibizumab y bevacizumab en relación a eventos adversos oculares (endoftalmitis y

desprendimiento de retina) y no oculares (eventos tromboembólicos y mortalidad) en el primer y segundo año de seguimiento.

- La información sobre las notificaciones de reacciones adversas (RAM) asociadas a ranibizumab y a bevacizumab (para administración intraocular) registradas en FEDRA tiene un valor limitado debido al escaso número de notificaciones registradas. No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la gravedad de las RAM, la proporción de notificaciones de las principales RAM oculares (endoftalmitis, desprendimiento de retina, cataratas, glaucoma, ceguera) y de las principales RAM cardiovasculares (cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral). Los datos disponibles son consistentes con la información encontrada sobre las variables de seguridad de los ensayos clínicos y estudios observacionales, lo que sugiere, que en las condiciones de práctica clínica ambos fármacos (en su administración intraocular), tendrían un perfil de seguridad sustancialmente similar.

De eficiencia

- La evidencia relativa a la eficiencia de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento del EMD, aunque escasa, indica que bevacizumab es una estrategia más eficiente que ranibizumab pues a similar eficacia y seguridad, ésta reduce costes frente a ranibizumab.
- El análisis de minimización de costes señala que el ahorro de costes para el SSPA de bevacizumab frente a ranibizumab puede estar situado entre 1.800 y 8.000 € anuales por paciente.
- El análisis de impacto presupuestario indica que el ahorro para el SSPA de tratar a los pacientes con EMD con afectación central y pérdida de visión con bevacizumab es de, al menos, 18 millones de euros anuales.

Executive summary

Introduction

Diabetic macular oedema (DMO) is the leading cause of blindness in the diabetic population. It is defined as a focal or diffuse retinal thickening, with or without hard exudates, located within one disc diameter of the center of the fovea. It is associated with the severity of retinopathy presented by the patient.

Ranibizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody fragment that is active against vascular endothelial growth factor (VEGF) A. It is licensed by the European Medicines Agency (EMA) as a treatment for visual impairment due to diabetic macular oedema. Bevacizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody fragment that is active against vascular endothelial growth factor A. It has been used off-label for the management of diabetic macular oedema.

Objectives

- To assess the comparative efficacy of intravitreal ranibizumab *versus* intravitreal bevacizumab in patients with diabetic macular oedema.
- To assess the comparative safety of intravitreal ranibizumab *versus* intravitreal bevacizumab in patients with diabetic macular oedema.
- To assess the efficiency of intravitreal ranibizumab and intravitreal bevacizumab for treatment of patients with diabetic macular oedema.

Methodology

In order to carry out the evaluation report, a multidisciplinary working group was created.

To accomplish response to efficacy, safety and efficiency objectives an exhaustive search of the published literature in referential data sources was performed.

The systematic review of efficacy and safety had the following selection criteria: studies that included patients with any DMO, treated with intravitreal ranibizumab or bevacizumab, in which quality of life, efficacy (visual acuity, central retinal thickness) and treatment safety at least after six months of follow-up were evaluated. The design of studies selected were health technology assessment reports, meta-analysis, systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs). Uncontrolled intervention studies and observational studies with more than 50 eyes and at least 6 months of follow-up were also included to assess safety.

Selection criteria of systematic reviews of efficiency included economic evaluations or health technology assessment reports with economic data, cost-analysis or budgetary impact analysis of ranibizumab and bevacizumab as treatment of DMO.

The quality of evidence was evaluated according to the methodology proposed by the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* for systematic reviews, meta-analysis and randomized controlled trials. Critical review of economics evaluation studies were carried out based on the *Critical Appraisal Skills Programme* adapted to Spain (CASPe) for economics evaluation.

Selection, critical review, data extraction as well as qualitative synthesis of results of efficacy, safety, and efficiency was made by a methodologist.

Based on the results of efficacy and safety of this report it was carried out an own economic evaluation for the Andalusian Public Health System (SSPA). Considering that both drugs, ranibizumab and bevacizumab, had similar efficacy and safety as treatment of DMO, a cost-minimisation analysis were performed. A budgetary impact of these treatments in the SSPA was also estimated.

Results

Systematic review of efficacy and safety

Seven studies were included to analyze the efficacy and safety of ranibizumab or bevacizumab in patients with DMO: three systematic reviews with meta-analysis of RCTs and indirect comparisons of both drugs [Cochrane Collaboration report (Virgili *et al.*, 2013), *Institute for clinical and economic review -ICER-* report (Ollendorf *et al.*, 2012), that also included observational studies to assess safety and Ford *et al.*, (2012) study]. The update of selected systematic reviews included: two RCTs [comparative RCT ranibizumab vs. bevacizumab (Nepomuceno *et al.*, 2013) and RCT BOLT of bevacizumab with 24 months of follow-up (Rajendram *et al.*, 2012)] and two observational studies to analyze the safety of bevacizumab (Yuksel *et al.*, 2013) and (Arevalo *et al.*, 2013).

Nepomuceno *et al.*, (2013) was the first finished and published RCT that evaluated the direct comparison of ranibizumab vs. bevacizumab in patients for DMO treatment. It included 45 patients (60 eyes: 28 eyes ranibizumab group and 32 eyes bevacizumab group) to evaluate the efficacy of the drugs. Fifteen patients with bilateral DMO were treated with ranibizumab in one eye and with bevacizumab in the contralateral one. Regarding, the mean change in visual acuity, the maximum values of mean improvement of BCVA occurred at weeks 44 and 48 for bevacizumab group (-0.23 ± 0.02 logMAR) (11 letter, 2.5 lines ETDRS) and ranibizumab group (-0.29 ± 0.04 logMAR) (15 letter, 3 lines ETDRS). No statistically significant difference between groups was observed. None statistically significant differences in improvement or lost of ≥ 2 and ≥ 3 lines of visual acute was observed between both groups throughout the study period. The maximum reduction (mean) in the central macular thickness (CMT) occurred in week 44 in ranibizumab group and in week 48 in bevacizumab group. No statistically significant difference in CMT reduction was observed in mean between groups at any of the follow-up visits. In relation with the safety of the treatment, there was no significant change in mean intraocular pressure compared with baseline at any of the study follow-up visits in either group. In the bevacizumab group, one patient experienced clinically significant cataract progression. Another patient developed transient vitreous haemorrhage after an acute posterior vitreous detachment. In the ranibizumab group, there were two patients who developed endophthalmitis (both patients were treated unilaterally). One patient experienced increased blood pressure. One patient developed transient worsening of renal function (right eye treated with ranibizumab and the left eye treated with bevacizumab). No patient experienced myocardial infarction, stroke, or gastrointestinal bleeding throughout the study period.

From the indirect comparisons carry out in the Cochrane Collaboration report, only RCTs with more than 12 months of follow-up were selected. Data analysis was performed using random-effects logistic regression models with studies as random-effects (*xtmelogit* command in Stata 12.0 software). Six RCTs that evaluated ranibizumab and bevacizumab as treatment in DMO were included. The RCTs evaluating ranibizumab were: READ2 (Nguyen *et al.*, 2009 and 2010), RESTORE, DRRCRnet (Elman *et al.*, 2010 and 2011) and RESOLVE. The RCTs

evaluating bevacizumab were: Soheilian *et al.* (2007, 2009 and 2012 publications) and BOLT (Michaelides *et al.*, 2010). Based on indirect comparisons performed no evidence of superiority or equivalence of ranibizumab vs. bevacizumab in relation to the gain of \geq two lines (OR: 1.15, IC 95 %:0.50 to 2.63, $p = 0.742$) or \geq three lines (OR: 1.19, IC 95 %:0.59 to 2.52, $p = 0.653$) was found. Regarding ocular adverse events, rate of endophthalmitis and retinal detachment in ranibizumab RCTs were between 0 and 2 %. In bevacizumab RCTs, were not found any case of endophthalmitis and retinal detachment. For ranibizumab, no statistically significant differences between the anti-VEGF-treated group and control group were observed after one and two years of follow-up for arterial thromboembolic events, except in the DRCRnet RCT, in favor of ranibizumab. For bevacizumab, in the BOLT RCT, no statistically significant differences between treatment groups were observed. For ranibizumab, no statistically significant differences were suggested for overall mortality between the anti-VEGF-treated group and control group after one and two years of follow-up, with the exception in the RISE-RIDE RCTs, with a difference of favor of the control group. In bevacizumab RCTs, three deaths were reported in the control group in Soheilian and Ahmadih RCTs.

From the health technology assessment report conducted by the Institute for clinical and economic review (ICER) only RCTs with follow-up results from six to 24 months were selected. The statistical treatment of the data were conducted using CADTH program to calculate pairwise indirect comparisons (by Bucher *et al.* method). Studies included were: two RCTs comparing bevacizumab vs. laser photocoagulation [BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) and Soheilian *et al.*, (2009)], an RCT that evaluated ranibizumab vs. laser photocoagulation [ECA RESTORE (Mitchell *et al.*, 2011)], an one RCT that evaluated ranibizumab plus prompt laser therapy or deferred laser vs. laser photocoagulation [ECA DRCRnet (Elman *et al.*, 2010)] and two RCTs that evaluated ranibizumab vs. sham therapy [ECA RISE-RIDE (Nguyen *et al.*, 2012) and ECA RESOLVE (Massin *et al.*, 2010)]. Results from indirect comparisons found no statistically significant differences between ranibizumab and bevacizumab in the likelihood of achieving a ≥ 10 letter gain (RR: 0.71, IC 95 %: 0.34 to 1.46), neither in the change in visual acuity (ETDRS letter) (mean differences: -4.32 IC 95 %: -9.13 to 0.49). In addition, safety results of bevacizumab were available from five observational studies in patients treated with DMO. No cases of endophthalmitis were observed in any bevacizumab group. Single cases of stroke and myocardial infarction were observed from a retrospective cohort study (Arevalo, 2009) in patients who were followed for 24 months. Data on mortality were not reported in any observational studies.

From the indirect comparisons conducted by Ford *et al.*, (2012), only RCTs with monitoring results from 6 to 12 months were selected. An indirect comparison was performed using Bayesian statistics (WinBUGS Bayesian Markov chain Monte Carlo software). Studies included were: two RCTs comparing bevacizumab vs. laser photocoagulation [BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) and Soheilian *et al.*, (2009)], two RCTs that evaluated ranibizumab vs. laser photocoagulation [ECA RESTORE (Mitchell *et al.*, 2011) and ECA READ2 (Nguyen *et al.*, 2010)], and one RCT that evaluated ranibizumab plus prompt laser therapy or deferred laser vs. laser photocoagulation; ECA DRCRnet (Elman *et al.*, 2010, 2011). The proportion of patients with an improvement of \geq two lines on visual acuity seemed comparable in both the bevacizumab and ranibizumab group (OR: 0.95, IC 95 %: 0.23 to 4.32). No significant differences between the two drugs in the mean change in visual acuity logMAR (differences of mean: -0.08, IC 95 %: -0.19 to 0.04) were observed, neither for mean change in central macular thickness (differences of mean: -6.9, IC 95 %: -88.5 to 65.4).

Systematic review of efficiency

The search for economic studies yielded seven citations which assessment the efficiency of ranibizumab or bevacizumab as treatment in DMO.

First of all, one systematic review of economic evaluations of anti-VEGF in patients with DMO, published by the *Cochrane Collaboration* (Virgili *et al.*, 2013) was localized. Also, a report conducted by the NICE (NICE 2013) and two other reports carried out by Assessment Organism [*Common Drug Review* (CDR) and *Scottish Medicines Consortium* (SMC)]. Finally, two original articles, a cost-utility analysis of various interventions for newly diagnoses DMO among which included ranibizumab and bevacizumab as treatments (Stein *et al.*, 2013), and a cost-effectiveness analysis (Smiddy, 2012) of several treatments of DMO (including the treatment with ranibizumab and bevacizumab) were also localized.

The systematic review conducted by the *Cochrane Collaboration* included two studies: a NICE report (2011) that found ranibizumab was not cost-effective compared with photocoagulation and one article, Mitchell (2012), in which a cost-utility analysis of ranibizumab monotherapy or ranimizumab plus laser vs. laser monotherapy was carried out. It concluded that ranibizumab monotherapy was an efficient option in the treatment of patients with DMO in compare with laser, with a threshold of £30,000.

The updated of NICE's report (2013), leading to recommend ranibizumab for treatment of DMO only if the central retinal thickness is greater than 400 microns or more at the start of treatment and the manufacturer provides ranibizumab with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2012). SMC also recommended the use of ranibizumab with restrictions: adults with best corrected visual acuity (BCVA) 75 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters or less at baseline. The Canadian Agency (CDR) based on the results of efficacy and efficiency provided by the manufacturer recommended that ranibizumab be listed, for patients meeting all of the following criteria: clinically significant DMO; a hemoglobin A1c of less than 11 %, and drug plan coverage limited to nine vials per patient.

Stein *et al.*, (2013) was the unique study localized that assessed an economic evaluation with a high methodological which included bevacizumab as a treatment for DMO. It concluded that, assuming a similar efficacy and safety between bevacizumab and ranibizumab, intravitreal bevacizumab had the best cost-effectiveness results in compare with the rest of alternatives studied. They recommended the use of bevacizumab as first-line therapy in the treatment of DMO.

Finally, Smiddy (2012) concluded that, in view of the efficacy results obtained from the different RCTs of both drugs, which seemed to indicate similar efficacy for both, recommended the use of bevacizumab for being a less expensive drug.

Economic evaluation based on the results of the systematic review of efficacy and safety of this report and applied to the Andalusia Health Service context

Due to the conclusion of the first part of this report, it has been assessed a description of the costs of the different alternatives (ranibizumab and bevacizumab), and it has been estimated the budget impact of this treatment in the context of the Andalusia Health Service, with a model duration of one year. It was considered pharmaceutical direct cost of both alternatives. Regardless of the different model assumptions about how to use the commercial presentation of ranibizumab, or the annual number of injections required for each treatment, bevacizumab is the cheapest option, with a difference in compare to ranibizumab in a range of € 1,800 to € 8,000 per patient and year.

The budget impact analysis has been conditioned by the lack of data regarding the percentage of patients who can be treated with anti-VEGF (patients with central retinal vein occlusion and decrease in visual acuity). Considering that these data can be around 1 – 3 % of the diabetic population, the study population has fluctuated in the range of 10,000 to 30,000 Andalusian patients with DMO. Regardless of the assumptions made, the use of bevacizumab instead of ranibizumab, would be a significant savings in the SSPA from 18 to 170 million per year, considering that all patients likely to change their drug treatment and 9 to 80 million euros considering that only 50 % substituted one drug for another.

Conclusions

Effectiveness and safety

- *Direct assessment of the efficacy and safety compared of ranibizumab vs. bevacizumab:*
 - It was evaluated, through a direct comparison, the efficacy of ranibizumab vs. bevacizumab from a randomized clinical trial (RCT) with moderate quality. With a follow-up of one year, no statistically significant differences between treatment groups were observed in relation with an improvement in visual acuity (change in logMAR and gain in ≥ 2 and ≥ 3 lines) nor in the reduction of the central macular thickness.
 - Regarding safety, no significant changes were observed in mean intraocular pressure (relative to baseline) in either treatment group. No patients suffered myocardial infarction, stroke or intestinal bleeding.
 - Comparative RCTs head to head ranibizumab vs. bevacizumab to provide further direct evidence for the efficacy and safety compared between the two drugs continue to be carrying out.
- *Indirect evaluation of the efficacy and safety compared of ranibizumab vs. bevacizumab:*
 - The results obtained from adjusted indirect comparisons indicate that no statistically significant differences in the efficacy of bevacizumab and ranibizumab regarding improving visual acuity (logMAR change and gain in ≥ 2 and ≥ 3 lines) or in relation to the central macular thickness reduction (monitoring results after six to 24 months) were observed.
 - The safety profile of ranibizumab vs. bevacizumab contains elements of uncertainty. Assessment of adverse events in RCTs of both drugs and observational studies of bevacizumab indicate similarly low incidence for ranibizumab and bevacizumab in relation to adverse events eye (endophthalmitis and retinal detachment) and non-ocular (thromboembolic events and mortality) in the first and second year of monitoring.
 - Information about adverse events notifications (AE) associated with ranibizumab and bevacizumab (for intraocular administration) registered in FEDRA has a limited value because of the small number of notifications. No significant differences between both drugs in terms of the severity of AE, the proportion of notifications of major ocular AE (endophthalmitis, retinal detachment, cataract, glaucoma, blindness) and major cardiovascular AE (ischemic heart disease and stroke brain). The available data are consistent with the information found on the variables of safety of clinical trials and observational studies, suggesting that under the conditions of clinical practice both drugs (intraocular administration) would have a substantially similar safety profile.

Efficiency

- Scientific evidence about the efficiency of ranibizumab and bevacizumab as treatment of DMO, in spite of being lacking, shows that bevacizumab is a more efficient strategy than ranibizumab as similar efficacy and safety, it reduces costs compared to ranibizumab.
- The cost-minimization analysis indicates that the cost savings for the SSPA with the use of bevacizumab instead of ranibizumab can range between €1,800 and €8,000 per year and patient.
- The budget impact analysis indicates that the savings for the SSPA to treat patients with DMO with loss of central vision with bevacizumab is at least 18 millions of euros.

Introducción

Plan Integral de Diabetes de Andalucía

El Plan Integral de Diabetes de Andalucía (PIDMA) (2009-2013) es un plan horizontal orientado a mejorar la coordinación de las actuaciones sanitarias y los recursos disponibles para atender a las personas con diabetes. Se plantea como una herramienta que facilite el mejor abordaje de las distintas fases de la historia natural de la diabetes (prevención primaria, detección precoz, seguimiento y tratamiento para disminuir las complicaciones), a través de una estrategia global que integre las intervenciones más adecuadas para la prevención y atención a la enfermedad, incorporando todos los aspectos necesarios para ello (comunicación, formación, investigación y sistemas de información). Sus objetivos son los siguientes:

- Reducir la incidencia de la diabetes en Andalucía.
- Reducir el impacto de la diabetes (complicaciones y mortalidad).
- Mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.
- Garantizar a las personas con diabetes una atención sanitaria basada en la estructuración del proceso asistencial desde la perspectiva de la continuidad asistencial como elemento de calidad integral.
- Adecuar la oferta de servicios a las necesidades de la población de manera efectiva y eficiente.
- Aumentar el grado de conocimiento e información de la población sobre la diabetes.
- Construir el futuro invirtiendo en la formación de profesionales y en la investigación para evitar o reducir el impacto de la enfermedad y sus complicaciones.

Análisis epidemiológico de la diabetes en Andalucía

La diabetes mellitus (DM) es un proceso crónico que constituye un problema individual y de salud pública de primer orden. Afecta a un porcentaje importante de la población, con una clara tendencia creciente y, durante su evolución, puede conllevar a la aparición de complicaciones metabólicas, vasculares y neurológicas, constituyendo un motivo importante de deterioro de la calidad de vida y una de las principales causas de invalidez y muerte prematura.

La diabetes engloba un grupo heterogéneo de procesos, caracterizados por la elevación de la glucemia, que se deben a un defecto en la producción de insulina por el páncreas y/o a una resistencia a su acción. Existen cuatro grandes categorías de diabetes:

La diabetes tipo1 (DM 1), caracterizada por un déficit absoluto de insulina, supone el 5-10 % de la población con diabetes y el 0,3 % de la población joven en general. Suele aparecer de forma aguda, en la infancia o la juventud, y su tratamiento consiste en la administración permanente de insulina.

La diabetes tipo2 (DM 2), caracterizada por un defecto relativo de insulina y aumento de la resistencia a su acción, es el tipo más frecuente. Supone el 90-95 % de la población con diabetes y el 5-10 % de la población adulta. Suele aparecer de forma solapada e insidiosa, por

lo que puede pasar desapercibida durante largos periodos de tiempo. Está muy ligada a la edad avanzada y al sobrepeso.

La diabetes mellitus gestacional (DMG), acontece en aproximadamente el 5 % de los embarazos. Aunque suele desaparecer tras el parto, supone un mayor riesgo para el desarrollo posterior de diabetes y de enfermedad cardiovascular.

Las formas de diabetes por trastornos específicos son poco frecuentes e incluyen formas de la enfermedad ligadas a alteraciones genéticas, fármacos, enfermedades endocrinas y pancreáticas, etc.

En España se estima una prevalencia de DM del 13,8 % para población mayor de 18 años (Soriguer *et al.*, 2012). En Andalucía, podría hallarse alrededor del 15 %. Por tanto, casi un millón de personas padecen DM en nuestra Comunidad y alrededor de 300.000 lo desconocen (padecen DM no diagnosticada y, por tanto, mayor riesgo de sufrir complicaciones).

Las complicaciones más importantes de la diabetes, por su frecuencia y repercusiones, son:

- 1) Agudas: Cetoacidosis diabética, propia de la diabetes tipo 1 y descompensación hiperosmolar no cetósica de la diabetes tipo 2.
- 2) Crónicas:
 - a) Cardiovasculares: ictus, cardiopatía isquémica (angina, infarto de miocardio) y arteriopatía periférica.
 - b) Neuropáticas: afectación neurológica de miembros inferiores, con riesgo de evolución a pie diabético (lesión y/o ulceración en el pie, de base etiopatogénica neuropática, con o sin componente de isquemia y con o sin desencadenante traumático previo), que debido a sus complicaciones puede requerir amputación.
 - c) Retinopatía: afectación microvascular retiniana que puede conllevar a disminución de la agudeza visual y ceguera.
 - d) Nefropatía: afectación glomerular que puede evolucionar a Insuficiencia Renal Crónica.

Cribado de la retinopatía diabética

La retinopatía diabética no cursa con síntomas visuales al inicio de su instauración, de forma que, cuando aparece, suele hallarse en un estado muy avanzado. Siguiendo las normas del Proceso Asistencial Integrado (PAI) Diabetes, la detección de RD debe realizarse en todos los pacientes con diabetes tipo 2 desde su diagnóstico, en los pacientes con diabetes tipo 1 mayores de 15 años y con más de cinco años de evolución de la diabetes y en mujeres con diabetes que decidan hacer programación de embarazo. En el PAI de Diabetes se contempla el seguimiento de las personas con DM tipo 1 en la Atención Hospitalaria (AH) y el de las personas con DM tipo 2, mayoritariamente, en Atención Primaria (AP), representando la mayor parte de la población con diabetes y una mayor dificultad para acceder a los sistemas de cribado de retinopatía diabética. Esta situación ha mejorado desde la instauración del Programa de Detección Precoz de la Retinopatía Diabética (PDPRD) mediante retinografía digital no midriática, iniciado en Atención Primaria durante la vigencia del primer PIDMA.

El Programa está dirigido a identificar pacientes de riesgo que requerirán un posterior examen para confirmar el diagnóstico y valorar el tratamiento mediante retinografías que proporcionan archivos de imágenes que pueden ser almacenadas y valoradas desde cualquier punto del sistema sanitario. De esta forma se hace posible el cribado de la retinopatía diabética en los periodos recomendados y el tratamiento precoz de las personas que lo necesiten, se

evitan desplazamientos innecesarios y se facilita la coordinación entre AP y AH. El objetivo general de esta estrategia es reducir la disminución de la agudeza visual y la incidencia de ceguera en las personas con diabetes.

La implantación progresiva del PDPRD ha permitido que el cribado de la retinopatía desde los centros donde habitualmente son atendidas las personas con diabetes o en centros próximos sea una realidad. Para ello, se han instalado retinógrafos digitales en centros de salud y en unidades hospitalarias de endocrinología y se ha completado la dotación hospitalaria de angiógrafos y equipos de laserterapia, de forma que en todos los hospitales del SSPA pueda llevarse a cabo la confirmación diagnóstica y el tratamiento de la retinopatía diabética.

En Andalucía no se dispone de registros específicos de retinopatía. Con la implantación del PDPRD, se está obteniendo información relacionada con el cribado de la retinopatía e, indirectamente, con su impacto en la población con diabetes. A mediados de 2013 se han incluido en el PDPRD aproximadamente 290.000 personas con diabetes. Supone una cobertura del 65 % de la población diana. Sin embargo, aún existe una importante variabilidad entre zonas en cuanto a las coberturas alcanzadas, con lo que deben plantearse acciones concretas para garantizar su implantación de forma generalizada. Se ha detectado retinopatía diabética en 25.312 pacientes (de los cuales, el 6 % de los casos son de retinopatía diabética grave). Así pues, se ha diagnosticado retinopatía diabética en el 7,24 % de los pacientes incluidos en el PDPRD, en su mayoría grados de retinopatía diabética leves o moderados. De la totalidad de los pacientes incluidos en el PDPRD, el 0,5 % tiene edema macular diabético confirmado mediante visita al oftalmólogo. De los pacientes con confirmación final de RD leve, moderada, grave y proliferativa, el 4,54 %, 19,63 %, 35,88 % y 18,85 % tienen EMD, respectivamente.

Descripción de la enfermedad

El edema macular diabético es la principal causa de ceguera en la población diabética. Se define como un engrosamiento focal o difuso, con o sin exudados duros, localizado dentro de un diámetro papilar respecto a la fóvea. De acuerdo al ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*) la retinopatía diabética se puede clasificar fundamentalmente como Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) o Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP). La RDNP se subdivide a su vez en leve, moderada, grave y muy grave. La RDP se subdivide en temprana (sin características de alto riesgo de pérdida de visión), de alto riesgo y avanzada. El EMD está relacionado con la gravedad de la retinopatía que presenta el paciente. Puede desarrollarse asociado a diferentes grados de retinopatía diabética, que pueden ir desde la retinopatía diabética no proliferativa leve (3 %), moderada grave (38 %), hasta una retinopatía diabética proliferativa avanzada (71 %) (Klein *et al.*, 1984) (Andonegui *et al.*, 2008).

Clasificación del edema macular diabético (Sociedad Española de Retina y Vítreo, 2012)

- Clasificación edema macular (ETDRS) (1985)
 - Sin edema macular.
 - Con edema macular: engrosamiento retiniano dentro de un diámetro de disco (DD) del centro de la mácula, determinado en el examen estereoscópico con la lámpara de hendidura o con fotografías estereoscópicas a color (30°) (no es EM la difusión de fluoresceína en la AGF si no existe engrosamiento). También se clasificó como EM cuando existían exudados duros dentro de 1 DD del centro.

- Con edema macular clínicamente significativo (EMCS):
 - a) Engrosamiento retiniano dentro de 500 μm del centro.
 - b) Exudados duros dentro de 500 μm del centro si se asocia a un engrosamiento de retina adyacente.
 - c) Un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos un área del disco, parte de la cual está a menos de 1 DD del centro.
- Clasificación angiográfica
 - Edema macular focal: área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. También se define como aquel con un un área de difusión en la que $\geq 67\%$ está asociada a microaneurismas. Su imagen fundoscópica característica es de un anillo circinado que amenaza o compromete el centro de la mácula.
 - Edema macular multifocal: con varias áreas de difusión (que frecuentemente se confunde con el EM difuso).
 - Edema macular difuso: se define como un área de hiperfluorescencia de difusión tardía \geq dos diámetros de papila con afectación foveal o como aquella hiperfluorescencia de la cual $\geq 33\%$ está asociada a microaneurismas. Suele ser bilateral y asimétrico. Clínicamente se traduce por un área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y pocos exudados duros. En ocasiones se aprecian brillos y opacidad de la hialoides posterior, con o sin membranas epirretinianas. Se asocia con frecuencia al edema macular quístico.
 - EM mixto: ambos tipos de edema, focal y difuso, pueden coexistir dando lugar al llamado edema macular de tipo mixto.
- Clasificación basada en la tomografía de coherencia óptica (OCT)

La clasificación del EM basada en el OCT se divide en:

1. Atendiendo a la morfología

E1: engrosamiento simple (en esponja, que afecta a las capas más externas de la retina y en donde no se observan espacios cistoides).

E2: engrosamiento cistoide. Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes, aumentando de severidad de "a" (de 2 a 4 pequeños quistes) hasta "c" (coalescencia de varios quistes).

E3: desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico.

2. Atendiendo a la existencia de tracción epirretiniana

Existencia de una línea continua hiperreflectante sobre la superficie interna de la retina, con, al menos, un punto de adhesión a la retina en, al menos, uno de los seis cortes del mapa retiniano.

T0: ausencia de la línea hiperreflectante.

T1: presencia de la línea continua hiperreflectante pegada a la retina pero sin distorsionarla.

T2: la línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsiona.

T3: tracción anteroposterior con la configuración típica en “alas de gaviota”.

Epidemiología

Las estimaciones de prevalencia de retinopatía diabética en la población con DM pueden variar considerablemente entre estudios individuales, según la metodología empleada, la población evaluada y el periodo de realización de citados estudios. También estos valores oscilan en función del tipo de DM, edad, años de evolución y técnica empleada para su diagnóstico.

En el reciente estudio realizado por Yau *et al.*, (2012), se realiza un análisis agregado a partir de resultados de 35 estudios individuales y más de 20.000 pacientes con diabetes a nivel mundial (población de EEUU, Australia, Europa y Asia). Se estima que, entre pacientes con DM, la prevalencia global estandarizada por edad de cualquier tipo de retinopatía diabética es del 34,6 %; concretamente, del 7 % para retinopatía diabética proliferativa y, del 6,8 % para EMD. La prevalencia de cualquier tipo de retinopatía diabética, incluido el EMD, aumenta al hacerlo la duración de la diabetes, el porcentaje de HbA1c y la presión sanguínea y es superior para pacientes con DM tipo 1. Específicamente, la prevalencia ajustada por edad de EMD es de 14,25 % y 5,57 %, para pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2, respectivamente.

La incidencia anual de EMD oscila entre 0,9 % y 2,3 % en pacientes con DM1 y, entre 1,25 % y 1,40 % en pacientes con DM2 (estudio realizado por el "*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*" -WESDR-). Se observó afectación visual moderada al inicio del estudio en el 1,4% y el 3% de la población estudiada (pacientes con diagnóstico precoz o tardío de diabetes, respectivamente), mientras que el 1,6 % estaban en situación de ceguera legal. A los 14 años de seguimiento, el 19 % de los pacientes con EMD progresaron hacia un estado de ceguera legal (Romero, 2011).

La retinopatía diabética sigue siendo una causa importante de ceguera en España. Entre las personas con DM la prevalencia de ceguera oscila entre el 4 y el 11 %. La prevalencia de retinopatía diabética ha sido documentada en diversos estudios y se sitúa alrededor del 40 % (Vila *et al.*, 2008). Se observa que la prevalencia de RD es netamente superior entre la población con DM1, y que, entre los estudios realizados a mediados de los noventa hasta los más recientes, se aprecia una disminución de la prevalencia general de la RD y permanece estable la de RDP. De forma general, los datos de prevalencia de EMD son escasos, con una prevalencia que oscila entre el 1,4 y el 7,9 %. En el estudio de López *et al.*, (2002), se ha calculado una prevalencia de EMCS del 1,5 % en la población estudiada. El cribado sistemático ha demostrado ser un instrumento eficaz para la disminución de la incidencia de deficiencia visual y ceguera. La detección precoz de la retinopatía diabética y su pronto tratamiento pueden disminuir la incidencia de la pérdida de visión grave en más del 50 % en casos de edema macular. Su cumplimiento está alrededor del 50 % en atención primaria y por encima del 70 % en la atención especializada.

Las cifras más recientes indican una prevalencia de EMD del 5,73 % en pacientes con DM tipo 1 y del 6,44 % en DM tipo 2 (Romero *et al.*, 2010). En el estudio realizado en Reus, Cataluña, por Romero Aroca *et al.*, 2009, se indica que la prevalencia del EMD (datos de 2006) para pacientes con DM tipo 1 es del 12,90 %, y para pacientes DM tipo 2 es del 7,86 %. La prevalencia de RD (datos de 2006) para pacientes DM tipo 1 es del 36,55 %, y, 27,48 % para pacientes DM tipo 2.

Presentación clínica y diagnóstico

La principal causa de pérdida visual en los pacientes diabéticos es el EMD. La alteración que define la aparición del EMD es un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular. El engrosamiento de la retina puede acompañarse de exudados duros formados por material lipídico y proteináceo extravasado de los vasos de la retina y depositados en las capas externas de la retina o incluso en el espacio subretiniano. La manifestación clínica más relevante es una disminución visual central, asociada a una deformación de las imágenes que puede aparecer en estadios muy tempranos de la enfermedad.

El EMD consiste en la inflamación de la retina debido a la exudación y acumulación de fluido extracelular y proteínas en la mácula por la ruptura de la barrera hematorretiniana y el aumento de la permeabilidad vascular (Virgili *et al.*, 2012).

La acumulación del fluido intraretinal conlleva reducción en la agudeza visual que puede ser reversible a corto plazo, pero el edema prolongado en el tiempo puede causar daño irreversible, generando pérdida de visión permanente. El síntoma más común de la patología es visión borrosa. También puede aparecer metamorfosis (distorsión de la imagen visual), miodesopsia (conjunto de manchas, puntos o filamentos a menudo en forma de telaraña-suspendidos en el campo visual), fotofobia, cambios en la visión de colores y escotomas.

El diagnóstico del edema macular clínicamente significativo (EMCS) es oftalmoscópico. La AGF ayuda como guía terapéutica a identificar las áreas vasculares que pierden colorante, así como para el diagnóstico de las áreas de no perfusión macular que pudieran ser responsables de la pérdida de visión.

El EMCS es biomicroscópicamente visible en la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando el engrosamiento es mínimo (entre 50 y 100 micras) respecto a los parámetros de normalidad, el diagnóstico oftalmoscópico puede pasar inadvertido, mientras que se hace evidente con la tomografía de coherencia óptica (OCT). Si al paciente con EMD se le realiza una AGF y una OCT, la AGF permite definir el tipo de edema, visualizar las zonas de escape e identificar la zona avascular foveal (ZAF) y la OCT permite medir el espesor macular y detectar áreas de tracción vítreo-retinal.

Factores de riesgo

La hipertensión arterial es un factor de riesgo en la progresión de la retinopatía diabética. El *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) considera que la presión arterial diastólica basal es un factor de riesgo relativo para el desarrollo de edema macular en diabéticos tipo 2, pero no en diabéticos tipo 1. El *Early Diabetic Retinopathy Study Group* llega a la conclusión de que niveles elevados de lípidos séricos incrementan el riesgo de desarrollar exudados duros en la mácula. Sin embargo, cuando los niveles de hemoglobina glicosilada se controlan, esta asociación no se confirma. En el WESDR, los niveles de hemoglobina glicosilada se consideraron un factor predictivo de desarrollo de edema macular en pacientes con seguimiento de cuatro a seis años (Klein *et al.*, 1984).

Los datos de múltiples estudios epidemiológicos indican que existe una relación entre la nefropatía, la microalbuminuria, la proteinuria y la retinopatía diabética. Según el tipo de diabetes, en pacientes con DM tipo 1 no se observa EMD en los primeros diez años de la enfermedad y aparece en un 32 % de los casos al cabo de 30 años del diagnóstico. En pacientes con DM tipo 2 aparece en un 3 % durante los primeros tres años de la enfermedad

frente al 28 % pasados 25 años del diagnóstico. Se ha demostrado asociación entre la gravedad de la retinopatía y la presencia de los antígenos HLA-B8, HLA-B15 y HLA-DR4 en diabéticos tipo 1. También se ha asociado la presencia de EMD con el empleo de la insulina, de diuréticos y el sexo masculino (Virgili *et al.*, 2012).

Factores pronóstico

El tipo de EMD según OCT es un importante factor pronóstico. Los pacientes con edema macular cistoide según OCT consiguen mayores mejoras en la agudeza visual y en la reducción del grosor macular tras la administración de bevacizumab intravítreo que pacientes con edema macular difuso (Roh *et al.*, 2010).

Según publicaciones recientes, la integridad de los fotorreceptores es el factor pronóstico más importante. Se necesita mayor evidencia para confirmar este hecho (Chhablani, 2011).

Tratamiento del edema macular diabético

Si en la retinopatía diabética el control sistémico es indiscutible, en el edema macular este punto resulta aún más evidente. Se debe insistir en el control de glucemia, HbA1c, presión arterial, sobrepeso y lípidos. La valoración del edema debe incluir siempre: mejor agudeza visual corregida, examen biomicroscópico, retinografía y OCT. La AGF puede no ser necesaria en algunos casos claros de depósitos circinados donde se ve el origen de la exudación.

Desde la publicación en el año 1985 de los resultados del *Early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS), el láser ha estado considerado como el tratamiento de elección para los pacientes con EMCS. Estabiliza las barreras y contribuye a cerrar por coagulación algunos de los lugares de “fuga”, como los microaneurismas, a la vez que disminuye las necesidades de oxígeno de los tejidos circundantes.

La técnica a utilizar varía dependiendo de si se trata de un engrosamiento focal o difuso. En los edemas focales, el láser se aplica sobre las áreas de fuga mientras que en los edemas difusos se recurre a la fotocoagulación en rejilla o en rejilla modificada. Los resultados de eficacia y seguridad del láser en el EMD del ETDRS son bastante alentadores en los edemas focales, no así en los edemas difusos. En líneas generales se puede afirmar que el tratamiento con láser precoz reduce el riesgo de pérdida moderada de visión (entendiendo como tal la pérdida de 15 o más letras) en un 50 % de los pacientes con EMCS, aunque muchas veces se necesitan sesiones repetidas para controlar el proceso. Por otro lado es importante señalar que es un procedimiento destructivo y que, por lo tanto, no está exento de complicaciones, que pueden ser muy variadas y afectar a los segmentos anterior y posterior del ojo, siendo las más temidas la fotocoagulación accidental de la fovea o el desarrollo de neovascularizaciones coroideas.

Por lo tanto, tradicionalmente, el tratamiento considerado como “*gold standard*” ha sido el tratamiento con láser. Sin embargo, los resultados funcionales obtenidos y el desarrollo de nuevas terapias capaces de mejorar el pronóstico funcional de este proceso hacen que el papel del láser deba ser redefinido y los algoritmos terapéuticos modificados (Lopez-Galvez *et al.*, 2012). El mayor conocimiento de la fisiopatología ha llevado a un importante avance en lo que al tratamiento de este proceso se refiere al existir en estos momentos fármacos capaces de inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular y de mejorar el pronóstico funcional de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Ranibizumab y bevacizumab

Mecanismo de acción

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad o a la afectación visual causada por el edema macular diabético o por el edema macular secundario a oclusión de la vena retiniana.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales.

Ranibizumab es un fragmento Fab modificado de **Bevacizumab**, que tiene un peso molecular de, aproximadamente, la tercera parte de éste.

Indicación aprobada por la EMA

- Ranibizumab está autorizado por la EMA para el tratamiento de la afectación visual debida a edema macular diabético (EMD). Enero de 2011. (También está aprobado por la FDA, Canadá y Australia).
- El uso de bevacizumab en EMD se considera *off-label* (fuera de indicación) y se encuadraría dentro del uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, según establece el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Posología

- Ranibizumab: la dosis recomendada es 0,5 mg administrada mensualmente en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml (Ficha técnica).

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta alcanzar la agudeza visual máxima, es decir, hasta que la agudeza visual de los pacientes es estable durante tres controles mensuales consecutivos realizados durante el tratamiento con ranibizumab. Si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de las primeras tres inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento. A partir de ese momento se debe controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente.

El tratamiento se reanuda cuando el control indique una pérdida de agudeza visual debida a EMD. Entonces se deben administrar inyecciones mensuales hasta alcanzar nuevamente una agudeza visual estable durante tres controles mensuales consecutivos (lo que implica un mínimo de dos inyecciones). El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Poblaciones con datos limitados:

Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes tipo I. Ranibizumab no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, retinopatía diabética proliferativa,

ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con ranibizumab en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima del 12 % e hipertensión no controlada. También existe experiencia limitada en pacientes con EMD mayores de 75 años, y en raza distinta de la caucásica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ranibizumab en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No se dispone de datos clínicos de exposición a ranibizumab en embarazadas. La exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Se desconoce si ranibizumab se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso del fármaco. No hay datos disponibles sobre fertilidad.

- Bevacizumab: la dosis recomendada es 1,25 mg, con dosis de mantenimiento a intervalos que dependen de la evolución de la agudeza visual (en general no antes de 6 semanas). Bevacizumab no se ha desarrollado específicamente para uso intraocular (Ficha técnica del medicamento).

Observaciones:

- Para la preparación de las jeringas intravítreas de bevacizumab a partir del vial comercial se han de cumplir de forma estricta los estándares de preparación de inyecciones oftálmicas: técnica aséptica, manipulación en cabina de flujo laminar, acondicionamiento en jeringa monodosis, etc. Se incorpora el “Protocolo normalizado de trabajo para la preparación de jeringas intravítreas de bevacizumab” que garantiza las mejores garantías de calidad, y así, evitar los riesgos oculares derivados de la manipulación del vial de bevacizumab (Anexo XI).

Características de ranibizumab y bevacizumab

Tabla 1. Características diferenciales entre ranibizumab y bevacizumab		
	Bevacizumab	Ranibizumab
Presentación comercial	25 mg/ml 16 ml solución vial (400 mg) 25 mg/ml 4 ml solución vial (100 mg)	10 mg/ml 1 vial 0,23 ml solución inyectable (2,3 mg)
Precio presentación comercial (PVL -7,5 % descuento +4 % IVA)	1228,34 € 329,75 €	824,64 €
Fórmula magistral, dosis a administrar	Jeringa intravítrea 1,25 mg/0,05 mL	Jeringa intravítrea 0,5 mg/0,05 mL
Precio fórmula magistral	8,24 € (obtención de 40 inyecciones de cada vial de 100 mg). Cada jeringa se carga con 2,50 mg/0,1 ml	274,88 € (obtención de tres inyecciones a partir de un inyectable comercial)
Posología	1,25 mg cada seis semanas	0,5 mg cada cuatro semanas
Mecanismo de acción	Anticuerpo anti VEGF humanizado Forma completa (inhibe todas las isoformas)	Anticuerpo anti VEGF humanizado Fragmento (inhibe todas las isoformas)

Tabla 2. Características diferenciales entre ranibizumab y bevacizumab (continuación)

Características diferenciales	<ul style="list-style-type: none"> - No tiene indicación aprobada. - Cuenta con dos sitios de unión al VEGF. - Mayor permanencia dentro del ojo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Genéticamente diseñado para tener mayor afinidad por el factor de crecimiento, presumiblemente de 3 a 6 veces mayor que la del anticuerpo completo. - Tras la administración intravítrea mensual, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (Cmax) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50 %. La vida media de eliminación es de unos 9 días.
--------------------------------------	---	--

El menor tamaño de ranibizumab permitiría, teóricamente, una mayor penetración en las capas profundas de la retina, pero también es responsable de una menor permanencia dentro del ojo -semivida de eliminación menor que la observada para bevacizumab- (Azaña *et al.*, 2012). Bevacizumab es capaz de difundir desde el ojo a la sangre mientras que ranibizumab no es trasladado de forma significativa al espacio vascular. La semivida de eliminación sistémica de ranibizumab es menor que la observada para bevacizumab. Se ha observado inhibición sistémica del VEGF tras el uso intravítreo de bevacizumab en pacientes con EMD y no así para ranibizumab (Zehetner *et al.*, 2013).

Legislación relativa al uso fuera de indicación

La *Ley 29/2006*, de 26 de julio, de “Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios”, contempla en su artículo 24 diversas situaciones para la utilización de medicamentos no autorizados en España. También contempla la posibilidad de la utilización de medicamentos autorizados en indicaciones diferentes a las que se contemplan en su autorización. En concreto, en el *artículo 24, punto 3* se dice que:

“El Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.”

De esta manera, la ley establece el concepto de uso fuera de indicación y faculta al Ministerio de Sanidad para su desarrollo posterior.

Posteriormente, esta ley fue modificada por el *Real Decreto-Ley 16/2012*, de “Medidas Urgentes para Garantizar la Sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y Mejorar la Calidad y Seguridad de sus Prestaciones”. En concreto se añadía un *artículo 85, punto 5* se dice que:

“En todo caso, la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica deberá ser autorizada previamente por la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada comunidad autónoma”.

El desarrollo que la Ley preveía, y que corresponde al Ministerio de Sanidad, se produjo con el *Real Decreto 1015/2009*, de 19 de junio, por el que se regula “la Disponibilidad de Medicamentos en Situaciones Especiales” (Anexo IX). En el *artículo 13, punto 1*, cuyo título es “Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España”, se dice lo siguiente:

“La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.”

Justificación

La Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud (SAS) ha solicitado a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la realización de un informe de evaluación de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético, en base a lo establecido en la Resolución SC 0369/09 de 7 de agosto de Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del SAS.

Metodología del grupo de trabajo

Para la realización del informe se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar coordinado y dirigido por la AETSA. El grupo estaba integrado por especialistas clínicos en oftalmología, endocrinología, farmacólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios, metodólogos, economistas de la salud y documentalistas.

La evaluación de la eficacia y seguridad se realizó mediante una revisión sistemática de la literatura.

La evaluación de la eficiencia comprendió tres análisis: revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de la documentación aportada por la industria y evaluación económica *de novo*.

La participación de los miembros del grupo de trabajo en la elaboración del informe fue la siguiente:

- Búsqueda bibliográfica: expertos en documentación.
- Evaluación de la eficacia y seguridad: metodólogos de la AETSA, con el asesoramiento de los especialistas en oftalmología, endocrinología y en farmacia hospitalaria. El especialista en farmacología clínica proporcionó además un informe de seguridad basado en el análisis de la base de datos nacional FEDRA.
- Evaluación de la eficiencia: economistas de la salud, con el asesoramiento de los especialistas en oftalmología, endocrinología, farmacia hospitalaria y farmacología clínica.

La revisión externa se realizó por especialistas en oftalmología, farmacia hospitalaria y economistas de la salud, a propuesta de los responsables de los planes integrales de Andalucía y de la AETSA.

Parte 1.

Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas

Objetivos

- Evaluar la eficacia comparada de ranibizumab vs. bevacizumab intravítreos en pacientes con edema macular diabético.
- Evaluar la seguridad comparada de ranibizumab vs. bevacizumab intravítreos en pacientes con edema macular diabético.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos.

En primer lugar se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación en las principales bases de datos que abarcó hasta el 14 de marzo de 2013.

Posteriormente, para actualizar las revisiones sistemáticas localizadas, se realizó una búsqueda de estudios primarios (ECA, estudios de intervención no controlados y estudios observacionales) en las principales bases de datos, que abarcó desde enero de 2012 hasta el 14 de mayo de 2013.

Desde mayo de 2013 y hasta el 30 de agosto de 2013 se realizaron búsquedas manuales con periodicidad mensual en la base *MEDLINE* para localizar estudios primarios.

A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes bases de datos referenciales: Medline (OvidSP), Embase (embase.com), SCI expanded (*Web of knowledge*), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y la *Cochrane Library*.

B. Búsqueda en otras fuentes

B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además, se buscó en the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), en PBAC, PHARMAC, en National Institute for Health Research Health Technology Assessment (NIHR HTA) y en International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

Igualmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (UpToDate, Clinical evidence), en diversas páginas web de agencias de medicamentos [EMA, FDA, Micromedex[®]], así como en la base de datos de farmacovigilancia FEDRA.

B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

B.3. Búsqueda en bases de datos de ECA en desarrollo

Igualmente se realizó una búsqueda no estructurada de ensayos clínicos en desarrollo en la base de datos clinicaltrial.gov (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

Las búsquedas bibliográficas fueron efectuadas por técnicos expertos en documentación e información de medicamentos de la AETSA.

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia y seguridad en las principales bases de datos. En el resto de bases, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. No se ha aplicado restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes con edema macular diabético (EMD), de cualquier tipo: edema macular diabético focal, difuso y clínicamente significativo. Pacientes naïve a cualquier tipo de tratamiento (es decir, que no han recibido tratamiento previo) y aquellos que han recibido tratamiento previo (láser, antiVEGF, corticoides) y pacientes refractarios a la terapia con láser o que no son candidatos a recibir sesiones adicionales de láser.
- **Intervención:** tratamiento intravítreo con ranibizumab o bevacizumab. Administración de más de una dosis del fármaco.
- **Comparador:** tratamiento con el fármaco anti VEGF complementario al considerado como grupo intervención: ranibizumab o bevacizumab, o terapia alternativa (fotocoagulación con láser, glucocorticoides, vitrectomía, inyección simulada o placebo).
- **Resultados:** resultados de calidad de vida, de eficacia (agudeza visual, grosor de la zona central de la retina) y seguridad, evaluados al menos tras seis meses de seguimiento.
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ECA.

Adicionalmente, para la evaluación de la seguridad se considerará:

En cuanto al diseño: se incluirán estudios de intervención no controlados y estudios observacionales con $n \geq 50$ ojos (n superior a la de los ECA) y duración del seguimiento al menos de seis meses.

Criterios de exclusión:

- **Intervención:** administración de una única dosis intravítrea del fármaco.
- **Resultados:** resultados de eficacia y seguridad evaluados a menos de seis meses de seguimiento.
- **Diseño:** casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.

No se consideraron los *abstracts* de ECA.

Selección y lectura crítica de los estudios

- Para la realización de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realizó por un metodólogo.
- El Centro Andaluz de Farmacovigilancia ha realizado un análisis de las reacciones adversas asociadas a ranibizumab y a bevacizumab (administración intravítrea), a partir de las notificaciones en la base de datos FEDRA.

Evaluación de la calidad

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (Ver Anexo II).

La calidad de la evidencia de los estudios de comparaciones indirectas se evaluó con el *checklist* de comparaciones indirectas elaborado por el grupo GENESIS.

La valoración del nivel de evidencia de los estudios observacionales y de intervención no controlados para la evaluación de la seguridad se realizó mediante el cuestionario *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF Manual de procedimiento, 2008).

Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados y seleccionados los estudios en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos se obtuvieron los datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos fueron: las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, las pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y seguridad y tipo de análisis. Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características y resultados de los estudios.

Con los estudios primarios seleccionados, en los casos que fue posible, se realizaron metanálisis *de novo*.

Solicitud de información a la industria farmacéutica

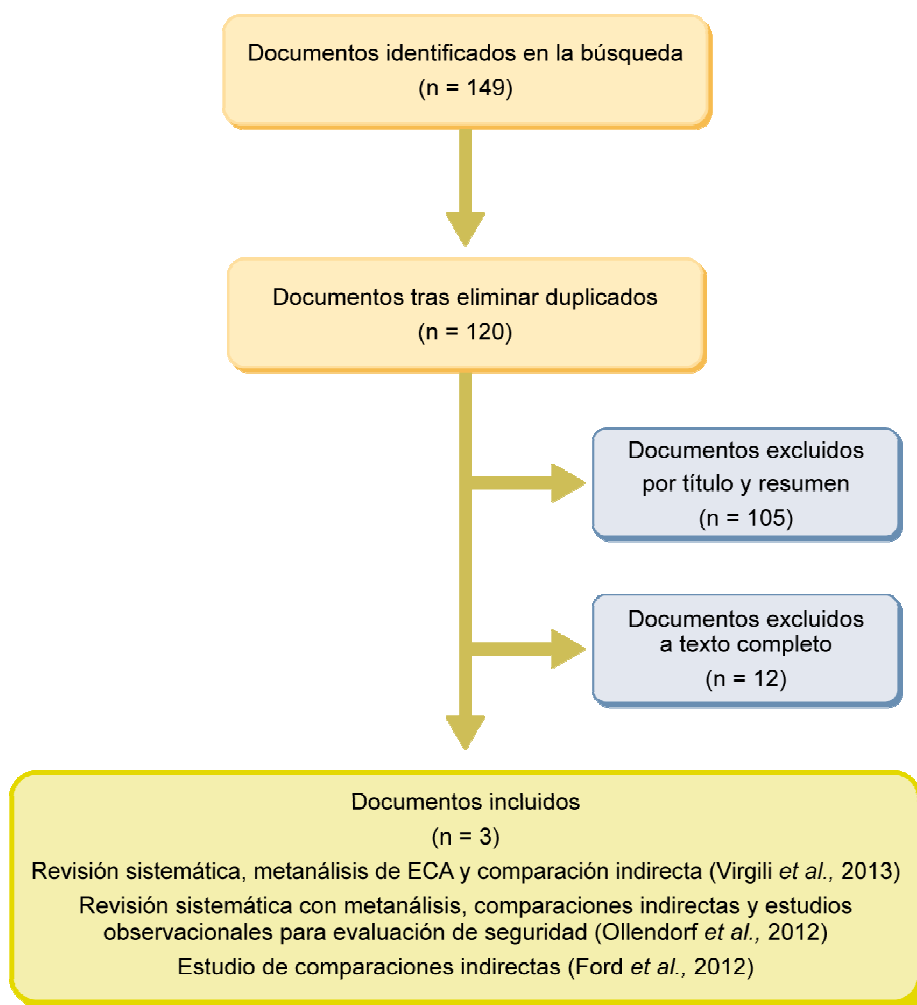
Desde la AETSA, se realizó una petición formal a los laboratorios Novartis® y Roche® para que remitieran toda la información que consideraran necesaria para la valoración del tratamiento con ranibizumab y bevacizumab en pacientes con edema macular diabético. Se valoró la información aportada por la industria y se justificó la inclusión/exclusión de los documentos recibidos.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad

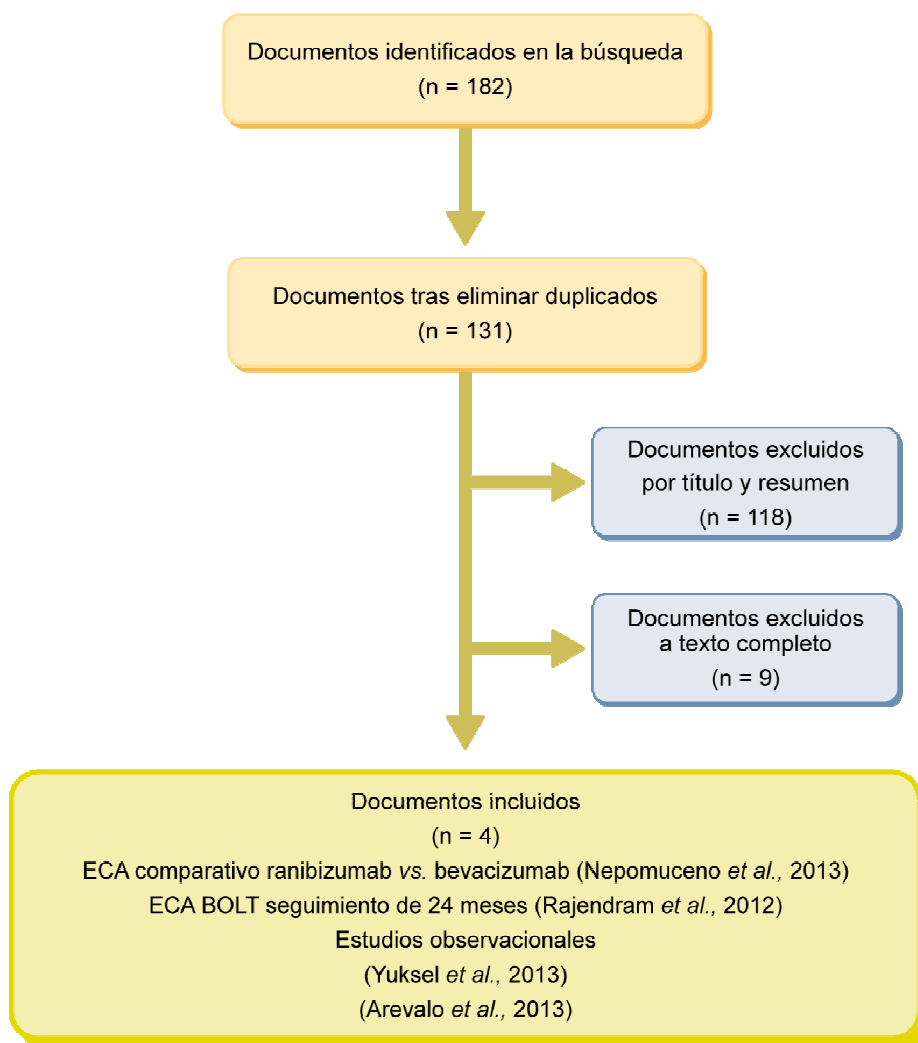
En la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de eficacia y seguridad del tratamiento con ranibizumab y/o bevacizumab en EMD se analizaron 148 documentos en las diferentes bases de datos (84 en MEDLINE, 49 en EMBASE, 11 en el CRD, tres en *The Cochrane Library* y uno en el SCI). En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección. Se obtuvo el texto completo de 15 documentos, de los cuales tres cumplieron los criterios de inclusión. Uno de los documentos se localizó en la búsqueda manual (Ollendorf *et al.*, 2012). Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo III.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos (informes de agencias, revisiones sistemáticas) para la revisión sistemática



En la búsqueda bibliográfica de estudios primarios, para la actualización de las revisiones sistemáticas seleccionadas, se analizaron 182 documentos en las diferentes bases de datos (97 en MEDLINE, 45 en EMBASE y 40 en el SCI). Uno de los documentos se localizó en la búsqueda manual (Neponucemo *et al.*, 2013). En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección. Se obtuvo el texto completo de 13 documentos, de los cuales cuatro cumplieron los criterios de inclusión. Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo III.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos (estudios primarios) para la revisión sistemática



Resultados de la documentación aportada por el laboratorio (Novartis®)

Se recibieron un total de ocho documentos. Siete de ellos eran publicaciones en revistas científicas de los ECA de ranibizumab en el tratamiento del EMD, y un dossier elaborado por el laboratorio Novartis® sobre la utilidad terapéutica de ranibizumab en el manejo de pacientes con afectación visual debida a edema macular diabético.

Las publicaciones enviadas correspondían a: los ECA RISE y RIDE, publicación original (2012) (ya incluida en el informe de evaluación) y publicación con resultados a 36 meses (2013) (la cual se ha excluido, ya que, durante el tercer año, los pacientes del grupo de tratamiento con terapia simulada podían ser tratados con ranibizumab), ECA DRCRN resultados a 24 meses (2011) (ya incluido en el informe de evaluación) y publicación con resultados a 36 meses (2012) (previamente excluido en el informe de evaluación, ya que no se indicaban los resultados de la comparación de ranibizumab con láser), ECA RESTORE (2011) (ya incluido en el informe de evaluación) y publicación con análisis intermedio de 24 meses del estudio de extensión a 36 meses (2013) (el cual se ha excluido, ya que, tras los doce primeros meses todos los pacientes podían ser tratados con ranibizumab a demanda) y READ resultados a 36 meses (2013) (el cual se ha excluido, ya que, tras los seis primeros meses todos los pacientes podían ser tratados con ranibizumab).

El laboratorio Roche® (el cual es responsable de la comercialización de bevacizumab) no proporcionó ninguna información.

Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

En primer lugar se localizó una revisión sistemática con metanálisis y comparaciones indirectas de ECA de los fármacos anti-VEGF en pacientes con edema macular diabético (Virgili *et al.*, 2013). La búsqueda de esta revisión incluyó la literatura publicada hasta junio de 2012, por lo que se actualizó la revisión, con una búsqueda de ECAs, desde enero de 2012 hasta el 30 de agosto de 2013. De este modo, se localizó el primer ECA comparativo directo de ranibizumab vs. bevacizumab (Nepomuceno *et al.*, 2013). También se localizó una publicación adicional (estudio de extensión del ECA BOLT con mayor tiempo de seguimiento: 24 meses) (Rajendram *et al.*, 2012).

También se localizó una revisión sistemática de ECA y estudios observacionales que evaluó la eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF en pacientes con edema macular diabético (Ollendorf *et al.*, 2012). Se realizaron metanálisis y comparaciones indirectas. Además se incorporó la información correspondiente a seguridad de estudios observacionales de ranibizumab y bevacizumab. La búsqueda de esta revisión incluyó la literatura publicada hasta diciembre de 2011, por lo que se actualizó la revisión, con una búsqueda de estudios observacionales, desde esa fecha hasta el 14 de mayo de 2013. De este modo, se localizaron dos estudios observacionales adicionales (Yuksel *et al.*, 2013 y Arevalo *et al.*, 2013).

Por otra parte, en la búsqueda de revisiones sistemáticas y metanálisis también se localizó un estudio que evaluó específicamente la eficacia comparada de ranibizumab y bevacizumab con la realización de comparaciones indirectas (Ford *et al.*, 2012).

I. Ensayo clínico aleatorizado ranibizumab vs. bevacizumab. (Nepomuceno *et al.*, 2013)

Es el primer ECA finalizado y publicado que evalúa directamente, *head to head*, la comparación de ranibizumab vs. bevacizumab en pacientes para el tratamiento del EMD.

La **calidad** del estudio se consideró media (Anexo II). Era un estudio unicéntrico. En relación a la asignación del tratamiento, la unidad de aleatorización era el ojo, excepto en 15 pacientes con ambos ojos elegibles para el estudio, en los que se asignaron ambos tratamientos, uno en cada ojo. El análisis de los resultados de eficacia se realizó por tratamiento, no por intención de tratar. En relación al tratamiento de rescate de los pacientes no se explicitó en base a qué criterios se realizaba tratamiento con láser o con el fármaco anti-VEGF.

En el estudio se observó **riesgo de sesgo** de selección (ya que no se explicitó el método usado para garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización). Otra fuente potencial de sesgo se observó debido a que el 33,3 % de los pacientes incluían ambos ojos en el análisis (60 ojos de 45 pacientes).

Uno de los autores declaró conflicto de intereses con el laboratorio que comercializa ranibizumab (recibió ayuda económica para sufragar los gastos de la asistencia al congreso *American Society of Retina Specialists* 2012).

Principales características del estudio

Criterios de Inclusión

- EMD con afectación central, definido como CMT > 300 µm mediante OCT a pesar de, al menos, una sesión de fotocoagulación con láser macular al menos 3 meses previos.
- BCVA entre 20/40 (0,3 logMAR) a 20/800 (1,6 logMAR).
- Al menos 6 meses transcurridos si tratamiento previo con corticoides o anti-VEGF.

Criterios de Exclusión

- Tracción vitreomacular observada con OCT.
- RDP que requería laser panretinal.
- Afectación de la malla capilar foveal en la angiografía fluoresceínica.
- Glaucoma, IOP ≥ 22 mmHg.
- Patología ocular (distinta de diabetes) que pueda causar edema macular o alteración de la visión (oclusión venosa retiniana, uveítis, inflamación ocular, neovascular, glaucoma, etc).
- Terapia sistémica con corticoides.

Intervención

Si ambos ojos eran elegibles para tratamiento, un ojo recibía el tratamiento aleatorizado mediante una secuencia generada por ordenador y el ojo contralateral recibía el otro agente anti-VEGF al día siguiente.

Se administró bevacizumab intravítreo (1,5 mg) o ranibizumab intravítreo (0,5 mg).

Protocolo de retratamiento

Se realizó retratamiento con el fármaco asignado originalmente, de forma mensual, si CMT > 275 μ m.

Tratamiento de Rescate

Si, tras tres inyecciones consecutivas, no se producía reducción de CMT al menos del 10 % o aumento en BCVA de, al menos, cinco letras (vs. valores basales), el paciente podía, a decisión del clínico, recibir fotocoagulación focal o en rejilla o continuar recibiendo el mismo fármaco antiangiogénico durante tres visitas consecutivas.

Seguimiento y evaluación de las variables

Los pacientes realizaron visitas de seguimiento mensuales. Los evaluadores estaban cegados. Los pacientes y los técnicos de OCT también estaban cegados.

Las variables evaluadas incluyeron: cambios en BCVA ETDRS, cambios en CMT y EA (complicaciones).

El seguimiento final de los pacientes fue 48 semanas (12 meses).

Análisis estadístico

Las variables BCVA y CMT fueron evaluadas en cada visita. Se comparaban con los valores basales, para la comparación entre grupos. El porcentaje de ojos con CMT \leq 275 μ m también se evaluó.

Se realizó un análisis multivariante comparando BCVA y CMT en los grupos bevacizumab y ranibizumab, teniendo en cuenta el número de inyecciones, BCVA basal y CMT. Significación estadística definida si $p < 0,005$.

El tamaño muestral y la potencia del estudio se calcularon para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a la variable cambio medio en CMT desde el momento basal.

Flujo de los pacientes:

Se identificaron 48 pacientes (63 ojos) durante el periodo de estudio.

Para el análisis de los resultados se incluyeron 45 pacientes (60 ojos: 28 ojos grupo ranibizumab y 32 ojos grupo bevacizumab) para evaluación de la eficacia. Quince pacientes con EMD bilateral recibieron en un ojo ranibizumab y bevacizumab en el contralateral. Treinta pacientes recibieron tratamiento unilateral.

Los tres pacientes excluidos eran: un paciente del grupo ranibizumab que desarrolló endoftalmitis por *Staphylococcus aureus* tras la primera inyección (el paciente decidió retirarse del estudio en ese momento), otro paciente del grupo bevacizumab que desarrolló cataratas (lo que impedía una correcta evaluación de imágenes OCT, tras la visita de seguimiento del noveno mes), y un paciente del grupo bevacizumab que no acudió a tres visitas consecutivas de seguimiento.

Otro paciente del grupo ranibizumab desarrolló endoftalmitis por *Staphylococcus mitis* tras 44 semanas de estudio pero completó todas las visitas del estudio y se incluyó en el análisis. Un paciente del grupo bevacizumab desarrolló hemorragia vítrea inferior transitoria atribuida a desprendimiento vítreo posterior agudo, en la semana 36, pero se mantuvo en el estudio.

Características basales

El 40 % de los pacientes tenían RDP tratada con laser panretinal seis meses previos.

La BCVA media inicial \pm desviación estándar del grupo bevacizumab era $0,60 \pm 0,05$ logMAR (equivalente Snellen 20/80) y la del grupo ranibizumab, $0,63 \pm 0,06$ logMAR (equivalente Snellen 20/85). El CMT inicial del grupo bevacizumab era $451,7 \pm 22$ μ m y la del grupo ranibizumab, $421,9 \pm 23$ μ m. La duración media del EMD con visión disminuida era de 37,3 meses y 38,1 meses en el grupo bevacizumab y ranibizumab, respectivamente. En el grupo bevacizumab, uno, tres y dos ojos habían recibido previamente triamcinolona, bevacizumab o ranibizumab. En el grupo ranibizumab, dos, tres y dos ojos habían recibido previamente triamcinolona, bevacizumab o ranibizumab. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Principales características basales de los pacientes		
	Bevacizumab (n = 32 ojos)	Ranibizumab (n = 28 ojos)
Edad (años, media \pm DE)	63,8 \pm 8,8	63,7 \pm 9,0
Sexo (hombres/mujeres)	13/19	14/14
Raza (negra/hispana/blanca)	4/4/24	6/4/18
Duración diabetes (años, media \pm SD)	16,2 \pm 8,0	15,9 \pm 8,0
HbA1c (media \pm DE)	8,6 \pm 1,3	8,7 \pm 2,0
Sesiones de fotocoagulación laser en rejilla (número, media \pm DE)	1,41 \pm 0,87	1,51 \pm 0,78
RDNP moderada o grave (n)	19	17
RD tratada con PRP (n)	13	11

Resultados de eficacia

A continuación se indican los resultados de las variables de **eficacia** del estudio para un seguimiento máximo de un año.

Cambio medio en agudeza visual

Los valores máximos de mejora media de BCVA ocurrieron en las semanas 44 y 48 para el grupo bevacizumab ($-0,23 \pm 0,02$ logMAR) (11 letras, 2,5 líneas ETDRS) y para el grupo ranibizumab ($-0,29 \pm 0,04$ logMAR) (15 letras, 3 líneas ETDRS). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. Ver Tabla 3.

Se observó diferencia estadísticamente significativa en la mejora media de BCVA en el grupo ranibizumab vs. bevacizumab para las semanas intermedias 8 y 32. ($p < 0,05$).

Tabla 3. Valores correspondientes a logMAR				
Semana	Bevacizumab	Bevacizumab, mejora entre valor basal y evaluación posterior	Ranibizumab	Ranibizumab, mejora entre valor basal y evaluación posterior
0	0,60 \pm 0,05	-	0,63 \pm 0,06	-
8	0,48 \pm 0,06	-0,12*	0,46 \pm 0,06	-0,17*
32	0,41 \pm 0,06	-0,19*	0,36 \pm 0,04	-0,27*
44	0,36 \pm 0,05	-0,23 \pm 0,02	0,34 \pm 0,04	-0,29 \pm 0,04
48	0,36 \pm 0,05	-0,23 \pm 0,02	0,34 \pm 0,04	-0,29 \pm 0,04

*diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mejora de AV.

Ganancia y pérdida de \geq dos y \geq tres líneas de agudeza visual

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bevacizumab y ranibizumab a ningún tiempo de evaluación del estudio para las variables ganancia y pérdida de \geq dos y \geq tres líneas de agudeza visual. Tablas 4 y 5.

Tabla 4. Ganancia de \geq 2 líneas y \geq 3 líneas de agudeza visual				
Semana	Bevacizumab Ganancia \geq 2 líneas (%)	Ranibizumab Ganancia \geq 2 líneas (%)	Bevacizumab Ganancia \geq 3 líneas (%)	Ranibizumab Ganancia \geq 3 líneas (%)
16	45	44	15	16
48	61	68	39	48

Tabla 5. Pérdida de \geq 2 líneas y \geq 3 líneas de agudeza visual				
Semana	Bevacizumab pérdida \geq 2 líneas (%)	Ranibizumab, pérdida \geq 2 líneas (%)	Bevacizumab pérdida \geq 3 líneas (%)	Ranibizumab, pérdida \geq 3 líneas (%)
12	3	0	nd	0
16	6	0	nd	0
20	3	0	nd	0
24	3	0	nd	0
32	6	0	3	0
36	6	0	3	0
48	6	0	nd	0

nd=no disponible.

Reducción del grosor macular central

La reducción máxima (media) del CMT ocurrió a la semana 44 en el grupo ranibizumab y a la semana 48 en el grupo bevacizumab.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la reducción media del CMT entre grupos para ninguna visita de seguimiento. Tabla 6.

Tabla 6. Valores correspondientes a grosor macular central				
Semana	Bevacizumab	Bevacizumab, reducción entre valor basal y evaluación posterior	Ranibizumab	Ranibizumab, reducción entre valor basal y evaluación posterior
0	451,7 \pm 22,3	-	421,9 \pm 23,1	-
8	357,2 \pm 17,6	nd	313,9 \pm 15,2	nd
32	351,1 \pm 19,5	nd	295,6 \pm 15,5	nd
44	339,8 \pm 19,5	nd	281,2 \pm 14,3	-136 \pm 23
48	329,7 \pm 19,3	-126 \pm 25	280,9 \pm 12,6	nd

nd=no disponible.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de ojos con CMT \leq 275 μ m a favor del grupo de tratamiento con ranibizumab, en las semanas 4, 28, 36 y 44.

Número de inyecciones intraoculares administradas

La media de inyecciones del grupo bevacizumab fue $9,84 \pm 0,55$ y la de ranibizumab fue $7,67 \pm 0,60$, con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

Terapia de rescate

El porcentaje de ojos que cumplía los criterios para terapia de rescate fue estadísticamente superior en el grupo bevacizumab ($n = 9$) que en el grupo ranibizumab ($n = 4$).

Para el grupo ranibizumab: un ojo recibió tratamiento con láser a la semana 32. Tres ojos de ranibizumab recibieron tres inyecciones consecutivas de ranibizumab.

Para el grupo bevacizumab: un ojo recibió tratamiento con láser a la semana 36. Ocho ojos recibieron tres inyecciones consecutivas de bevacizumab.

Análisis multivariante

Se realizó el análisis, comparando los resultados de BCVA y CMT entre los grupos de tratamiento, teniendo en cuenta el número de inyecciones, BCVA basal y CMT. Se demostró una influencia, estadísticamente significativa, de BCVA basal durante el seguimiento.

Eventos adversos

No se observaron cambios significativos en la presión intraocular media, con respecto al valor basal, en ningún grupo de tratamiento.

En el grupo de bevacizumab, un paciente experimentó progresión a cataratas clínicamente significativa que impedía la evaluación del fundus tras la novena visita. Otro paciente desarrolló hemorragia vítrea transitoria tras desprendimiento vítreo posterior agudo.

En el grupo de ranibizumab dos pacientes desarrollaron endoftalmitis (ambos tratados unilateralmente). Otro paciente experimentó hipertensión arterial.

En un paciente empeoró de forma transitoria la función renal (ojo izquierdo tratado con bevacizumab y ojo derecho tratado con ranibizumab).

Ningún paciente sufrió infarto de miocardio, ictus o sangrado gastrointestinal.

II. Revisión sistemática y metanálisis de ECA.

Estudio de Virgili *et al.*, (2013). *The Cochrane Collaboration*

El objetivo del informe de evaluación publicado por *The Cochrane Collaboration* fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con fármacos anti-VEGF en pacientes con edema macular diabético mediante una revisión sistemática con metanálisis de los ECA publicados. Además, se comparó la eficacia de los distintos anti-VEGF entre sí. También se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas.

Para este informe de evaluación se van a extraer los resultados de eficacia y seguridad relativos a ranibizumab y bevacizumab.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, metanálisis de comparaciones directas (resultados incluidos en Anexo IV) y un análisis de comparaciones indirectas. Se analizó la evidencia disponible hasta junio de 2012.

La **calidad** del informe de evaluación se consideró alta, según la escala del SIGN, debido a que la pregunta principal de investigación estuvo adecuadamente formulada y la metodología de búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas (Anexo II).

Metodología

Criterios de selección de los estudios incluidos

Los criterios de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron los siguientes:

- *Pacientes* con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo con pérdida de visión significativa.

Se definió EMCS como: engrosamiento retiniano dentro de 500 µm del centro de la fóvea; exudados duros dentro de 500 µm del centro si se asocia a un engrosamiento macular adyacente; un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos un área del disco, parte de la cual está a menos de un diámetro papilar del centro.

- *Intervención*: cualquier anti-VEGF.
- *Comparación* con otro tratamiento, tratamiento simulado o sin tratamiento. También se incluyeron comparaciones entre los distintos fármacos anti-VEGF. Se ha de administrar más de una dosis del fármaco.
- *Resultados*:
 - Variables principales: agudeza visual mejor corregida (BCVA). También se evaluó el porcentaje de pacientes con, al menos, mejora en 10 letras ETDRS (dos líneas ETDRS o 0,2 logMAR) y 15 letras ETDRS (tres líneas ETDRS o 0,3 logMAR).
 - Variables secundarias: Otras variables funcionales (sensibilidad al contraste, calidad de vida con cuestionarios específicos), medidas anatómicas (presencia de edema macular con fotografía estereoscópica del fondo de ojo o biomicroscopía, valoración del grosor de la zona central de la retina con OCT, presencia de fuga en AGF).

Los resultados de las variables se incluyeron si la valoración se realizó, al menos, tras seis meses de seguimiento. Las medidas a distintos tiempos de seguimiento se agruparon en intervalos anuales ± seis meses, siendo el análisis primario el realizado a un año de seguimiento. En el caso de disponer de distintos tiempos de seguimiento se eligió el tiempo más cercano a un año o el último valor disponible.

- *Diseño de los estudios*: ECA que evaluaron eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF.

Metodología del metanálisis de comparaciones directas y de comparaciones indirectas

Para las variables dicotómicas se calculó el RR. También se indicó RAR y NNT. Para variables continuas se calculó la diferencia de medias. La unidad de aleatorización fue el ojo de los pacientes individuales; número de ojos incluidos en los estudios, no número de pacientes.

Si no había heterogeneidad estadística relevante ($I^2 < 50\%$) ni heterogeneidad clínica entre los ECA, se combinaron los resultados mediante metanálisis, empleando modelo de efectos aleatorios. Se empleó modelo de efectos fijos si el número de ECA metanalizado era menor o igual a tres.

Si se detectaba heterogeneidad estadística relevante se agruparon los resultados de los estudios si el análisis del gráfico de resultados indicaba que los resultados de los ECA individuales eran todos consistentes en relación a la dirección del efecto.

También se emplearon modelos de regresión logística de efectos aleatorios (mediante el *software Stata* 12.0) para evaluar diferencias entre los distintos fármacos y obtener OR para la variable ganancia de tres o más líneas y ganancia de dos o más líneas.

Resultados

Estudios incluidos

Se incluyeron ocho ECA que evaluaron ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del EMD.

Los ECA que evaluaron ranibizumab eran: READ2 (Nguyen *et al.*, 2009 y 2010), RESTORE, DRRCrnet (Elman *et al.*, 2010 y 2011), RESOLVE, y RISE-RIDE.

Los ECA que evaluaron bevacizumab eran: ECA de Soheilian *et al.* (publicaciones de 2007, 2009 y 2012), BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) y Ahmadiéh *et al.*, (2008).

No se extrajeron datos de las comparaciones de anti-VEGF con triamcinolona que se incluían como brazos de tratamiento en los ECAs de Soheilian, Ahmadiéh *et al.*, (2008) (brazo de tratamiento: bevacizumab asociado a triamcinolona) y DRRCrnet (Elman *et al.*, 2010) (ECA de ranibizumab, brazo de tratamiento: triamcinolona asociada a láser tardío).

No se localizaron ECA finalizados que comparasen ambos fármacos entre sí.

La Tabla 7 recoge las principales características de los ECAs incluidos.

Tabla 7. Principales características de los ECA incluidos

Estudio	Intervención	Características basales y participantes	Criterios selección	Protocolo de tratamiento	Retratamiento	Rescate
READ2	- Ranibizumab 0, 5 mg vs. - Láser vs. - Ranibizumab 0, 5 mg + láser basal	126 pacientes 42 vs 42 vs 42 aleatorizados (37 vs. 38 vs. 40, resultados) Edad: 62 años en los 3 grupos Sexo (% mujeres): 69 % grupo ranibizumab, 55 % grupo láser, 52 % grupo ranibizumab + láser	<i>Inclusión</i> DM tipo I o II BCVA 20/40 a 20/230 CMT \geq 250 μ m HbA1c \geq 6 % los 12 meses previos <i>Exclusión</i> láser focal o rejilla 3 meses antes - esteroides intraoculares 3 meses antes - antiangiogénicos intraoculares 2 meses antes	Ranibizumab basal y a los meses 1, 3 y 5 Láser basal Ranibizumab + láser: inyección basal y mes 3, con láser administrado la semana posterior a cada inyección Ojo seleccionado, con mayor CMT Seguimiento 6 meses, extensión a 24 meses	Ranibizumab a partir del mes 6, evaluaciones/2 meses Láser evaluación mes 3 para retratamiento si necesario. A partir del mes 6, pacientes elegibles para láser/3 meses A partir del mes 6, todos los pacientes podían recibir ranibizumab Ranibizumab+láser, pac elegibles para láser/3 meses y/o ranibizumab/2 meses	Ranibizumab disponible/2 meses por protocolo
RESTORE	-Ranibizumab 0,5 mg + láser simulado vs. -Ranibizumab 0,5 mg + laser vs. -Láser + inyección simulada	345 pacientes 116 vs. 118 vs. 111 aleatorizados (115 vs. 118 vs. 110, resultados) Edad: 62,9 \pm 9,29 años grupo ranibizumab 64,0 \pm 8,15 años grupo ranibizumab+láser 63,5 \pm 8,81 años grupo láser Sexo (% mujeres): 37,1 % grupo ranibizumab, 40,7 % grupo ranibizumab+láser y 47,7 % grupo láser	<i>Inclusión</i> DM tipo I o II. EMD focal o difuso en, al menos, un ojo susceptible de terapia con láser BCVA letras 78-39 (20/32 – 20/160) HbA1c \leq 10 % <i>Exclusión</i> láser panretinal 6 meses previos láser focal/rejilla 3 meses previos antiangiogénicos 3 meses previos PA sistólica > 160 mmHg PA diastólica > 100 mmHg HT no tratada Glaucoma no controlado (PIO > 24 mmHg con medicación) Ictus	Inyecciones basal y / 4 semanas hasta mes 2 (en total, 3 inyecciones mensuales consecutivas) Láser basal Ojo seleccionado, con peor AV seguimiento 12 meses	Evaluaciones/4semanas Inyecciones/4 semanas si necesario Láser/3 meses si necesario	No descrito

Tabla 7. Principales características de los ECA incluidos (continuación)

Estudio	Intervención	Características basales y participantes	Criterios selección	Protocolo de tratamiento	Retratamiento	Rescate
DRCRnet	<ul style="list-style-type: none"> - Láser temprano + inyección simulada vs. - Ranibizumab 0,5 mg +láser temprano vs. - Ranibizumab 0,5 mg +láser diferido vs. - Triamcinolona 4 mg +láser temprano 	<p>691 pacientes, 854 ojos 293 vs. 187 vs. 188 vs 186 ojos</p> <p>Edad: 63 años (inyección simulada + láser), 62 años (ranibizumab + láser temprano), 64 años (ranibizumab+láser diferido) y 62 años (triamcinolona + láser temprano)</p> <p>Sexo: (% mujeres): 42 % (inyección simulada + láser), 45 % (ranibizumab + láser temprano), 41 % (ranibizumab + láser diferido) y 46 % (triamcinolona + láser temprano)</p>	<p><i>Inclusión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - DM tipo I o II. - BCVA letras 78-24 (20/32 – 20/320) - CMT \geq 250μm <p><i>Exclusión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento para EMD 4 meses antes - láser panretinal 4 meses antes - cirugía ocular 4 meses antes - Glaucoma ángulo abierto - PIO \geq 25 mmHg - PA sistólica > 180 mmHg - PA diastólica > 110 mmHg - Infarto miocardio - Ictus 	<p>Inyecciones basal y/ 4 semanas hasta semana 16</p> <p>Láser temprano basal tras 3-10 días de la inyección</p> <p>Láser diferido a las 24 semanas o posterior</p> <p>Si se aleatorizaban los dos ojos, ojo derecho aleatorizado del tal manera que uno de los ojos recibiera inyección simulada + láser temprano</p> <p>Seguimiento 12 meses y extensión 24 meses</p>	<p>Ranibizumab/triamcinolona/ inyección simulada:</p> <p>Evaluaciones/4 semanas con retratamiento vs protocolo</p> <p>Láser retratamiento permitido cada 13 semanas vs. protocolo</p>	<p>A partir de semana 24 si falla tratamiento puede recibirse tratamiento alternativo distinto del asignado originalmente, si no se retrata con ranibizumab o inyección simulada. Al año se discontinuó la inyección simulada</p>
RESOLVE	<ul style="list-style-type: none"> -Ranibizumab 0,3 mg vs. -Ranibizumab 0,5 mg vs. -Inyección simulada 	<p>151 pacientes 51 vs. 51 vs. 49</p> <p>Edad: 63 años (ranibizumab), 65 años (terapia simulada)</p> <p>Sexo (% hombres): 54,9 % (ranibizumab), 51 % (terapia simulada)</p>	<p><i>Inclusión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - DM tipo I o II - BCVA 20/40-20/160 - CMT\geq300μm - HbA1c<12 % - EMCS al menos en un ojo <p><i>Exclusión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - láser panretinal 6 meses antes - cirugía de cataratas 6 meses antes - corticoides sistémicos - reilla/láser central - PDR en ojo 	<p>Inyecciones mensuales durante 3 meses</p> <p>Tras el primer mes la dosis puede doblarse</p> <p>Selección ojo con peor AV</p> <p>Seguimiento 12 meses</p>	<p>Evaluaciones mensuales con retratamiento del mes 3 al 11</p>	<p>A partir del mes 3 disponible láser en ambos brazos</p>

Tabla 7. Principales características de los ECA incluidos (continuación)

Estudio	Intervención	Características basales y participantes	Criterios selección	Protocolo de tratamiento	Retratamiento	Rescate
RIDE-RISE	-Ranibizumab 0,3 mg vs. -Ranibizumab 0,5 mg vs. -Inyección simulada	759 pacientes RISE (377 pacientes) (125 vs. 125 vs. 127) RIDE (382 pacientes) (125 vs. 127 vs. 130)	<i>Inclusión</i> - DM I o II - BCVA 20/40 a 20/320 - CMT \geq 275 μ m <i>Exclusión</i> - RDP activa - cirugía vitreoretiniana previa - Láser panretinal o macular 3 meses antes - corticoides intraoculares o antiangiogénicos - HT no controlada - HbA1c > 12 % - Ictus o IM 3 meses antes	Inyecciones/4 semanas durante 24 meses Selección ojo con peor AV Seguimiento 24 meses	No disponible	A partir del mes 3, todos los pacientes elegibles para rescate con láser
Soheilian et al., (2007, 2009 y 2012)	- Bevacizumab 1,25 mg + láser simulado vs - Bevacizumab 1,25 mg+ Triamcinolona 2 mg + láser simulado vs - Láser+ inyección simulada	129 pacientes 150 ojos 50 vs. 50 vs. 50 Edad:60,5 \pm 5,9 años grupo bevacizumab 62,3 \pm 6,8 años grupo bevacizumab+triamcinolona 61,0 \pm 5,3 años grupo láser Sexo (hombres/mujeres): 23/27 grupo bevacizumab y 28/22 grupo bevacizumab + triamcinolona y 28/22 grupo láser	<i>Inclusión-</i> EMCS según criterios ETDRS (pacientes naïve a tratamiento) <i>Exclusión</i> previa terapia láser focal o láser panretinal previa cirugía o inyección intraocular glaucoma o HTN ocular BCVA mejor de 20/40 o peor de 20/300 Neovascularización del iris RDP alto riesgo Pacientes monooculares creatinina \geq 3mg/dL DM no controlada	Láser e inyecciones momento basal No indica elegibilidad de ojos 9 meses seguimiento Resultados finales a dos años de seguimiento	Evaluación/12 semanas si precisaba	No descrito

Tabla 7. Principales características de los ECA incluidos (continuación)

Estudio	Intervención	Características basales y participantes	Criterios selección	Protocolo de tratamiento	Retratamiento	Rescate
BOLT Michaelides et al., (2010)	- Bevacizumab 1,25 mg vs. - Láser	80 pacientes 42 vs. 38 Edad: 64,9 ± 9,4 años grupo bevacizumab 63,5 ± 8,1 años grupo láser Sexo (hombres/mujeres): 30/42 grupo bevacizumab y 25/13 grupo láser	<i>Inclusión-</i> DM I o II. BCVA 35-69 letras ETDRS a 4 m (AV 20/40 a 20/230). EMCS con CMT ≥ 270 µm Al menos una terapia con láser macular previa PIO < 30 mmHg Ojo contralateral BCVA ≥ 3/60 Ojo contralateral no ha recibido terapia anti VEGF en 3 meses previos <i>Exclusión</i> Isquemia macular tratamiento para EMD los 3 meses previos laser panretinal 3 meses previos RDP HbA1c > 11 % ERC con diálisis o trasplante renal TA > 170/110 mmHg Evento tromboembólico en 6 meses, angina inestable o isquemia activa en ECG Cirugía mayor Terapia sistémica antiVEGF Cirugía intraocular Afaquia Glaucoma no controlado	Láser en momento basal Becavizumab momento basal, 6 y 12 semanas Aleatorización: ojo con peor agudeza visual Duración: 12 meses	Láser evaluación/4 meses hasta un máximo de cuatro tratamientos Becavizumab, a las 18 semanas y después, cada 6 semanas según necesidad, guiado por el protocolo de retratamiento basado en OCT	No descrito

Tabla 7. Principales características de los ECA incluidos (continuación)

Estudio	Intervención	Características basales y participantes	Criterios selección	Protocolo de tratamiento	Retratamiento	Rescate
Ahmadieh et al., (2008)	- Bevacizumab 1,25 mg vs. - bevacizumab 1,25 mg + triamcinolona 2 mg vs. - inyección simulada	101 pacientes 115 ojos 41 vs. 37 vs. 37 Edad: 59,7 ± 8,3 años Sexo: 50 hombres y 51 mujeres	<i>Inclusión-</i> EMCS que no responde a láser macular Ultima terapia con láser al menos hacia 3 meses <i>Exclusión-</i> BCVA 20/40 Cirugía de cataratas Inyección intraocular o vitrectomía previa Glaucoma o HTN ocular RDP de alto riesgo Hemorragia vítrea, opacidad o tracción de la macula Pacientes Monooculares creatinina ≥ 3mg/dL	Bevacizumab en momento basal, 6 y 12 semanas Bevacizumab+ triamcinolona en momento basal, posteriormente, bevacizumab a 6 y 12 semanas Cada ojo incluido individualmente en el estudio 6 meses seguimiento	No retratamiento	No descrito

Características de los pacientes

ECA Ranibizumab:

- ECA READ2 incluyó 126 pacientes con EMD con afectación de la fovea, agudeza visual entre 20/40-20/230 excluyendo pacientes que recibieron tratamiento con láser focal/rejilla o esteroides intravítreos en los tres meses previos o fármacos anti VEGF en los dos meses previos a la inclusión en el estudio.
- ECA RESTORE incluyó 345 pacientes con EMD, agudeza visual entre 20/32-20/160 sin tratamiento con fotocoagulación panretinal en los seis meses previos ni tratamiento con láser focal/rejilla o fármacos anti VEGF en los tres meses previos a la inclusión en el estudio.
- ECA DRRCRnet incluyó 854 ojos de 691 pacientes con agudeza visual (Snellen equivalente aproximado) de 20/32 a 20/320 y EMD con afectación de la fovea, excluyendo tratamiento previo para EMD y fotocoagulación panretinal en los cuatro meses previos a la inclusión en el estudio.
- ECA RESOLVE incluyó 151 pacientes con EMD con afectación de la fovea, agudeza visual entre 20/40-20/160 excluyendo tratamiento con fotocoagulación panretinal y láser con rejilla en los seis meses previos a la inclusión en el estudio.
- ECA RISE-RIDE eran dos estudios gemelos que incluyeron 759 pacientes con EMD con afectación central y agudeza visual entre 20/40-20/320, excluyendo tratamiento previo con fotocoagulación panretinal o láser macular en los tres meses previos a la inclusión en el estudio.

ECA Bevacizumab:

- ECA Soheilian *et al.*, (2009) incluyó 150 ojos de 129 pacientes naïve con EMCS, agudeza visual entre 20/40-20/300, sin tratamiento previo con láser ni fotocoagulación panretinal.
- ECA BOLT incluyó 80 ojos de 80 pacientes con EMCS con afectación central, agudeza visual entre 35 y 69 letras ETDRS a 4 metros, y al menos una terapia previa con láser. Incluyó pacientes refractarios, con EMD focal o difuso.
- ECA Ahmadieh *et al.*, (2008) incluyó pacientes con EMCS, agudeza visual menor de 20/40, que no respondían (refractarios) a tratamiento macular previo con fotocoagulación con láser, última sesión realizada más de tres meses previos al tratamiento. El tamaño muestral era de 115 ojos de 101 pacientes.

Tipo de intervención

ECA Ranibizumab:

- ECA READ2 comparó ranibizumab 0,5 mg administrado en el momento basal y a los meses uno, tres y cinco vs. láser focal/rejilla, administrado en momento basal y al tercer mes (si era necesario) o la asociación de ranibizumab y láser en momento basal y en el tercer mes (Nguyen *et al.*, 2009). En el estudio de extensión tras seis meses, los pacientes de los grupos ranibizumab y el grupo láser se evaluaron cada dos meses y se retrataron según criterios OCT. Los pacientes del grupo asociación ranibizumab y láser se evaluaron cada tres meses y se retrataron con ranibizumab asociado a láser o ranibizumab solo. Debido a que tras los seis meses todos los pacientes podían ser tratados con ranibizumab, no se consideraron los datos posteriores a ese tiempo (Nguyen *et al.*, 2010) para la valoración de los resultados del ECA.

- ECA RESTORE comparó ranibizumab asociado a láser simulado vs. ranibizumab asociado a láser vs. láser asociado a inyecciones simuladas. Tanto ranibizumab como el tratamiento simulado se administraron durante tres meses (tres inyecciones en total, en los tres primeros meses), después, según necesidad. El tratamiento con láser/ láser simulado se administró en el momento basal y después, según necesidad. La dosis de ranibizumab era de 0,5 mg.
- ECA DRRCRnet se aleatorizaron los pacientes para: tratamiento con inyección simulada asociada a láser temprano, ranibizumab 0,5 mg asociado a láser temprano, ranibizumab 0,5 mg asociado a láser tardío o diferido (≥ 24 semanas), o triamcinolona 4 mg asociada a láser temprano. El retratamiento con fármaco intravítreo o inyección simulada se administró cada cuatro semanas a lo largo de las 12 semanas de visita del estudio. A partir de la semana 16 del estudio el retratamiento seguía un algoritmo basado en valoración OCT combinado con agudeza visual.
- ECA RESOLVE evaluó pacientes en los grupos: ranibizumab (0,3 o 0,5 mg) o inyecciones simuladas. Los pacientes recibieron inyecciones mensuales de ranibizumab o inyecciones simuladas durante los tres primeros meses. Después, el tratamiento podría suspenderse o reiniciarse, según éxito del tratamiento, actividad de la enfermedad, criterios de seguridad o utilidad. Se permitió doblar la dosis de ranibizumab (hasta 0,5-1 mg) y sucedió con más frecuencia en el grupo de tratamiento simulado (92 % vs. 69 %), debido a la insuficiente respuesta en el primer mes. Debido a que la dosis de ranibizumab administrada fue generalmente superior a 0,3 mg en la mayoría de los pacientes, se agregaron los resultados de los dos brazos de ranibizumab en el ECA.
- ECA RISE-RIDE compararon la administración de inyección mensual de ranibizumab (0,3 o 0,5 mg) vs. tratamiento simulado. Para la realización del informe de evaluación se han extraído únicamente los datos relativos a ranibizumab 0,5 mg (dosis autorizada). A partir del tercer mes todos los pacientes se evaluaron mensualmente para valorar la necesidad de láser según criterios específicos del protocolo. El número planeado de inyecciones mensuales en los dos años fue de una inyección cada cuatro semanas, durante 24 meses, observándose una frecuencia de tratamiento mucho mayor que en otros ECAs incluidos.

ECA Bevacizumab:

- ECA Soheilian *et al.*, (2009) (ECA con tres grupos de tratamiento): inyección de bevacizumab (1,25 mg) sola, o asociada a triamcinolona intravítrea (2 mg) vs. láser focal o rejilla modificada (grupo control). Se administraba el láser e inyecciones intravítreas en momento basal y posteriormente, retratamiento si era necesario (evaluación cada 12 semanas), frecuencia mucho menor comparada con la de los demás ECA incluidos.
- ECA BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) comparó bevacizumab vs. láser con rejilla. Se administraron un mínimo de tres inyecciones de bevacizumab (1,25 mg), cada seis semanas, y posteriormente, según necesidad, guiado por el protocolo de retratamiento basado en OCT. La terapia con láser podría repetirse tras cuatro meses, hasta un máximo de cuatro tratamientos.
- ECA Ahmadiéh *et al.*, (2008) (tres grupos de tratamiento) comparó: tratamiento con tres inyecciones de bevacizumab intravítreo (1,25 mg/0,05 mL) administrado cada seis semanas, con tratamiento de bevacizumab asociado a triamcinolona en el momento basal (1,25 mg y 2 mg, respectivamente) seguido de dos inyecciones de bevacizumab en intervalos de seis semanas, y terapia simulada (grupo control).

Variables evaluadas

ECA Ranibizumab:

Los ECAs incluyeron todas las expresiones dicotómicas (ganancia y pérdida de 2 o 3 líneas) y continuas (cambio medio de agudeza visual mejor corregida) para agudeza visual, con resultados a un año de seguimiento, a excepción del ECA READ que no recogió pérdida de visión de 3 o más líneas. Los ECAs RISE-RIDE no proporcionaron resultados a un año, sino a dos años de seguimiento.

El cambio medio de grosor central de la retina se proporcionó en todos los ECAs excepto en READ2.

El ECA READ tuvo un seguimiento de 24 meses, pero los resultados valorados en el informe de evaluación son los obtenidos tras seguimiento de 6 meses. El ECA RESTORE tuvo un seguimiento de 12 meses. El ECA DRCRnet tuvo un seguimiento de 24 meses. El ECA RESOLVE tuvo un seguimiento de 12 meses. Los ECAs RISE-RIDE tuvieron un seguimiento de 24 meses.

ECA Bevacizumab:

- ECA Soheilian *et al.*, (2007, 2009 y 2012). Como variable principal se evaluó el cambio en BCVA logMAR en la semana 24. También se proporcionaron resultados a la semana 36, los que se emplearon por estar más próximos al año (seguimiento recomendado). La publicación de Soheilian *et al.*, (2012) recogió resultados a 24 meses. Las variables secundarias evaluadas fueron: cambio en el grosor de retina central y eventos adversos (complicaciones potenciales relacionadas con la inyección).
- ECA BOLT. La variable principal fue la comparación de la media de ETDRS BCVA entre el grupo bevacizumab y el grupo de tratamiento con láser. Se presentaron como variables secundarias: grosor macular central (media y cambio medio), cambio medio en BCVA, proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 y ≥ 10 letras, proporción de pacientes que perdieron < 15 letras (estabilización), pacientes que perdieron > 30 letras y grados ETDRS de gravedad de retinopatía. En relación a la seguridad se evaluó: GLD de la FAZ, área de FAZ y PFCL, grosor RNFL y otros eventos adversos oculares y sistémicos relevantes, incluyendo eventos tromboembólicos, hipertensión arterial y hallazgos ECG. Tuvo un seguimiento de 12 meses.
- ECA Ahmadih (2008). Como variable principal se definió el “cambio en grosor macular central” vs. valor basal. Se consideraron variables secundarias: cambios en agudeza visual mejor corregida logMAR, aumento de presión intraocular (IOP), progresión de cataratas, inflamación intraocular y otros eventos adversos graves. Tuvo un seguimiento de seis meses.

En la siguiente tabla (Tabla 8) se indica la variable principal evaluada en los distintos ECA.

Tabla 8. Valoración de la agudeza visual en los ECA					
	Ganancia 3 + líneas	Pérdida 3 + líneas	Ganancia 3 + líneas	Pérdida 3 + líneas	Variable principal
	6-12 meses		2 años		
READ2	si	¿	na	na	Cambio en BCVA (ETDRS letras) entre momento basal y seis meses
RESTORE	si	si	na	na	Cambio medio en BCVA (letras) entre momento basal y 12 meses
DRCRnet	si	si	si	si	Cambio medio en BCVA (letras) a los 12 meses
RESOLVE	si	si	na	na	Cambio medio desde momento basal al mes 1 hasta mes 12 en ETDRS letras
RISE-RIDE	¿	¿	si	si	% pacientes mejoró ≥ 15 ETDRS letras BCVA, del momento basal a los 24 meses
Soheilian 2007	si	si	si	si	Cambio en BCVA (logMAR) en la semana 24, 36 y a los 24 meses
BOLT	si	si	na	na	Comparación de la media ETDRS letras BCVA a los 12 meses
Ahmadih 2008	¿	¿	¿	¿	Cambio en grosor macular central a 6 meses con respecto al momento basal
¿- la variable se ha medido pero no necesariamente evaluado. na- no aplicable debido a que el seguimiento fue menor de dos años.					

Valoración del riesgo de sesgo de los estudios

La valoración global de la calidad de los ECA y el riesgo de sesgo se indica en la Tabla 9.

Con respecto al sesgo de selección, la generación de la asignación aleatoria se consideró adecuada en todos los estudios excepto en el ECA READ2, donde no se realizó de un modo claro. No quedó definido el método para ocultar la asignación para los ECA READ2 y Soheilian *et al.*, (2007).

Sesgo de realización y detección- Se realizó el cegado de los participantes y de los investigadores que valoraban los resultados de las variables en todos los ECA excepto en READ.

Sesgo de atricción, resultados incompletos- La calidad en la obtención de los resultados fue buena para los ECA BOLT, DRRCRnet y RESTORE. Se consideró indeterminada para el resto de ECA, en los que se indicaba la pérdida de pacientes pero no la causa de ésta.

Sesgo de información, información selectiva- Dos ECA no proporcionaron resultados de mejora en tres o más líneas, al año. Tres ECA no proporcionaron resultados al año de pérdida de tres o más líneas. Tres ECAs proporcionaron resultados a dos años. Ver también Tabla 8 (valoración agudeza visual en los ECA).

Tabla 9. Valoración del riesgo de sesgos de los ECA						
	Sesgo de selección Generación secuencia aleatoria	Sesgo de selección (ocultación asignación, aleatorización oculta)	Sesgo de realización y detección Cegado	Sesgo de atricción Resultados incompletos	Sesgo de información Información selectiva	Otros sesgos
READ2	¿	¿	¿	¿	¿	¿
RESTORE	+	+	+	+	+	¿
DRCRnet	+	+	+	+	+	+
RESOLVE	+	+	+	¿	¿	+
RISE-RIDE	+	+	+	¿	-	+
Soheilian 2007	+	¿	+	¿	+	-
BOLT	+	+	+	+	+	+
Ahmadiéh 2008	+	+	+	¿	-	-

+ = bajo riesgo; ¿ = riesgo indeterminado; - = alto riesgo.

ECA Ranibizumab:

- ECA READ. El riesgo para cualquier tipo de sesgo evaluado se consideró indeterminado. El método de generación de la secuencia aleatoria no estuvo claro ni tampoco, si se ocultó la aleatorización. Tampoco estuvo claro si el ECA estaba cegado y quién lo estaba. No se obtuvo información de los autores del ECA. Las pérdidas de pacientes estuvieron equilibradas entre los grupos aunque no se indicaron las causas de las mismas.
- ECA RESTORE. Se detectó bajo riesgo para cualquier tipo de sesgo.
- ECA DRCRnet. Se detectó bajo riesgo para cualquier tipo de sesgo.
- ECA RESOLVE. El riesgo de sesgo de atricción se consideró indeterminado ya que no se indicaron las causas de pérdidas de los pacientes en el primer año. También se consideró indeterminado el riesgo de sesgo de información (no se localizó protocolo).
- ECA RISE-RIDE. El riesgo de sesgo de atricción se consideró indeterminado ya que no se indicaron las causas de las pérdidas de los pacientes. Hubo un alto riesgo de sesgo de información debido a que no se proporcionaron los resultados a un año.

ECA Bevacizumab:

- ECA Soheilian. No estaba claro si había riesgo de sesgo de selección debido a que no se describió si hubo aleatorización oculta. En relación a los resultados aportados, hubo pérdidas de pacientes a la semana 36 en los tres grupos de tratamiento y las causas no se expusieron claramente. Otras fuentes potenciales de sesgo: se observó desequilibrio en la agudeza visual basal entre grupos. Los brazos de tratamiento bevacizumab y bevacizumab asociado a triamcinolona estaban entorno a 20/100 y el brazo de tratamiento con láser, entorno a 20/70 (sugiriendo enfermedad más leve en este grupo). Por otra parte, el 16 % de los pacientes incluían ambos ojos en el análisis (150 ojos de 129 pacientes).

- ECA BOLT. Se detectó bajo riesgo de sesgo de realización y detección. Aunque no hubo cegamiento por parte de los paciente y los clínicos, la valoración por parte de los evaluadores de las variables fue cegada por lo que se evitó el riesgo de sesgo.
- ECA Ahmadiéh 2008. El riesgo de sesgo de atricción se consideró indeterminado debido a que no se indicó el número de pacientes para los que se obtenían resultados de seguimiento a las 24 semanas. Hubo alto riesgo de sesgo de información debido a que no se proporcionan los resultados de variables dicotómicas de agudeza visual. Otras fuentes potenciales de sesgo: se incluyó el 14 % de pacientes con ambos ojos en los análisis.

Estudios excluidos

Ranibizumab: El estudio DRRCRnet 2011 (Googe *et al.*, 2011) se excluyó debido al seguimiento de 14 semanas. Evaluó el resultado de la administración de dos inyecciones de ranibizumab, una inyección de triamcinolona vs. terapia simulada en pacientes con EMD tratados con fotocoagulación de rejilla y laser panretinal. El ECA DRRCRnet 2012 (Elman *et al.*, 2012) se excluyó debido a que no se indicaban los resultados de la comparación de ranibizumab con láser. Se evaluaron los efectos del láser temprano vs. láser diferido en pacientes que también se trataban con ranibizumab (resultados a tres años).

Bevacizumab: El ECA de Solaiman *et al.*, (2010) se excluyó debido a que se administró una única dosis de bevacizumab (el seguimiento era de seis meses). Paccola *et al.*, (2008) se excluyó por esta misma razón (una única dosis de triamcinolona intravítrea vs. una dosis de bevacizumab) y porque el comparador era triamcinolona (duración del ECA seis meses). El estudio DRRCRnet 2007 (Scott *et al.*, 2007) se excluyó debido a que el seguimiento era de 12 semanas. El ECA de Faghihi *et al.*, (2008) se excluyó debido al seguimiento de 16 semanas.

Resultados de eficacia. Metanálisis directos

En el Anexo IV se presentan los resultados del desarrollo completo de los distintos metanálisis realizados a partir de los resultados proporcionados de los ECA incluidos. Los metanálisis, para cada uno de los fármacos, se han realizado agrupados según el comparador empleado (láser, terapia simulada, y para la comparación antiVEGF asociado a láser vs. láser) y según el tiempo de seguimiento; resultados a uno y dos años de seguimiento. Se han metanalizado los resultados relativos a las variables: ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual, pérdida de dos y tres líneas de agudeza visual, cambio medio en agudeza visual (logMAR) y reducción del grosor macular central.

Número de inyecciones intraoculares administradas

El número de inyecciones intravítreas administradas de bevacizumab y ranibizumab en el primer y segundo año de seguimiento se indican en la Tabla 10.

En el ECA RESTORE el número medio de inyecciones en un año fue de 7 para el grupo ranibizumab, 7,3 (tratamiento simulado) para el grupo láser y, 6,8 para el grupo ranibizumab asociado a láser.

En el ECA DRRCRnet el número mediano de inyecciones fue 8-9 durante el primer año y 2-3 durante el segundo año, para ambos grupos de tratamiento con ranibizumab.

En el ECA RESOLVE el número medio de inyecciones fue 8,9 en el grupo de tratamiento simulado con respecto a 10,2 en los grupos de tratamiento con ranibizumab.

El mayor número de inyecciones se observó en los ECA RISE-RIDE. El número planeado de inyecciones mensuales en los dos años coincidió con la mediana (24 inyecciones), con una media de 20-20,8 inyecciones en el grupo de tratamiento simulado y 20,9 – 21,9 en el grupo ranibizumab.

Para el ECA de bevacizumab Soheilian *et al.*, (2007), se describió un número sorprendentemente bajo de inyecciones (1,4 en seis meses y $3,1 \pm 1,6$ en dos años).

En el ECA BOLT se administraron un mínimo de tres inyecciones de bevacizumab. El número (mediana) de tratamientos en un año fue nueve inyecciones para bevacizumab.

El ECA de Ahmadiéh *et al.*, (2008), comparó el tratamiento establecido con tres inyecciones de bevacizumab intravítreo.

Comparaciones indirectas entre anti-VEGF

Se realizaron las comparaciones indirectas entre ambos fármacos a partir de los resultados de las variables principales ganancia de \geq dos y ganancia de \geq tres líneas, para un año de seguimiento. Tabla 11 y Figura 3.

Se emplearon modelos de regresión logística de efectos aleatorios para evaluar las diferencias entre fármacos.

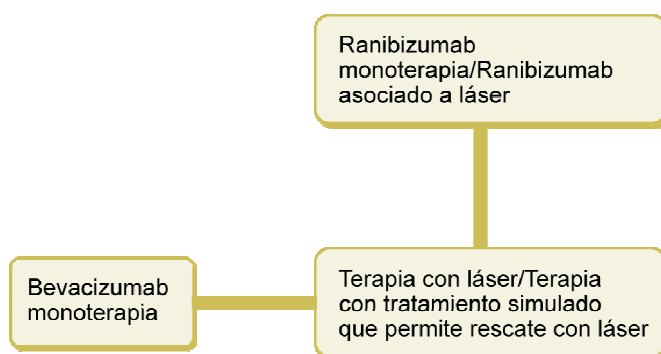
Para las comparaciones indirectas realizadas, en base al cuestionario de comparaciones indirectas elaborado por el grupo GENESIS, se contestan afirmativamente las tres preguntas de eliminación, y, en base a las preguntas de detalle, la fiabilidad de los estudios es alta (Anexo II).

Tabla 10. Número de inyecciones intravítreas administradas de anti-VEGF					
ECA	Tiempo de seguimiento	Anti-VEGF	Control	Anti-VEGF+ Láser temprano	Anti-VEGF+ Láser diferido
Ranibizumab READ2	1,5 años	5,3	Láser (ranibizumab) 4,4	2,9	
Ranibizumab RESTORE	1 año	$7 \pm 2,81$	Láser (simulado) $7,3 \pm 3,22$	$6,8 \pm 2,95$	
Ranibizumab DRCRnet	1 año		Láser (simulado) 5*	8* (7 – 11)	9* (7 – 11)
DRCRnet	Solo segundo año			2* (0-4)	3* (1 – 7)
Ranibizumab RESOLVE	1 año	$10,2 \pm 2,5$	Simulado $8,9 \pm 3,5$		
Ranibizumab RISE-RIDE	2 años	$20,9 \pm 6,3$ $21,9 \pm 5,8$	Simulado $20 \pm 7,5$ $20,8 \pm 7,1$		
Bevacizumab Soheilian <i>et al.</i> , (2012)	2 años	$3,1 \pm 1,6$	Láser $1 \pm 0,1$		
Bevacizumab BOLT	1 año	9* (8 – 9)	Láser 3* (2 – 4)		
Bevacizumab Ahmadiéh <i>et al.</i> , (2008)	6 meses	3	Simulado 3		

*=mediana (rango intercuartil).

ECA	Tratamiento	Eventos Ganancia \geq 2 líneas	Eventos Ganancia \geq 3 líneas	N total
READ2	Láser	2	0	38
READ2	Ranibizumab	17	8	37
READ2	Ranibizumab/láser	12	3	40
RESTORE	Láser	17	9	110
RESTORE	Ranibizumab	43	26	115
RESTORE	Ranibizumab/láser	51	27	118
DRCRnet	Láser	81	43	293
DRCRnet	Ranibizumab/láser temprano	95	57	187
RESOLVE	Simulación	9	5	49
RESOLVE	Ranibizumab	62	33	102
BOLT	Láser	3	2	38
BOLT	bevacizumab	13	5	42
Soheilian	Láser	6	6	43
Soheilian	bevacizumab	16	16	44

Figura 3. Red de evidencia empleada



No se encontró evidencia de superioridad o equivalencia de ranibizumab vs. bevacizumab en relación a la ganancia de \geq dos líneas (OR: 1,15, IC 95 %:0,50 a 2,63, $p = 0,742$) o de \geq tres líneas (OR: 1,19, IC95 %:0,59 a 2,52, $p = 0,653$). Tabla 12.

Variable	OR (IC 95 %)
Ganancia \geq dos líneas	1,15 (0,50 a 2,63)
Ganancia \geq tres líneas	1,19 (0,59 a 2,52)

Resultados de seguridad

Eventos adversos oculares: Endoftalmitis y Desprendimiento de retina

La tasa de endoftalmitis debido a inyecciones intraoculares no se pudo estimar de forma muy precisa ya que los ECA eran relativamente de tamaño pequeño o mediano y éste es un evento adverso poco frecuente.

Este evento adverso se detectaría en estudios no comparativos de mayor número de pacientes, ya que se debe al procedimiento más que a un evento adverso relacionado con el fármaco.

La tasa de endoftalmitis en los ECA de ranibizumab estuvo entre 0 y 2 %. Tabla 13.

Tabla 13. Tasa de Endoftalmitis en ECA de ranibizumab				
Estudio	Seguimiento	Ranibizumab	Ranibizumab	Comparador
RESTORE	1 año	Asociado a láser temprano 0/120	Monoterapia 0/115	Láser 0/110
READ2	2 años	-	-	-
DRCRnet	2 años	Asociado a láser temprano 2/187 (1,1 %)	Asociado a láser diferido 2/188 (1,1 %)	Láser 1/293 (0,3 %)
RESOLVE	1 año	Monoterapia 2/102 (2,0 %)		Simulación 0/49
RISE-RIDE	2 años	Monoterapia 3/250* (1,2 %)		Simulación 0/250

*=denominador referido a número total de pacientes para la media de seguimiento

No se observó ningún caso de endoftalmitis en los ECAs de bevacizumab. Tabla 14.

Tabla 14. Tasa de Endoftalmitis en ECA de bevacizumab			
Estudio	Seguimiento	Bevacizumab	Comparador
Soheilian (2007)*	2 años	0/48	Láser 0/48
BOLT	1 año	0/42	Láser 0/40
Ahmadih (2008)†	6 meses	0	Simulación 0

*=denominador referido a número total de pacientes para la media de seguimiento.
†=no se menciona ningún evento. La unidad de análisis es el ojo, no número de pacientes.

Desprendimiento de retina

La tasa de desprendimiento de retina en los ECAs de ranibizumab estuvo entre 0 y 2 %.
Tabla 15.

Tabla 15. Tasa de Desprendimiento de retina en ECA de ranibizumab				
Estudio	Seguimiento	Ranibizumab	Ranibizumab	Comparador
RESTORE	1 año	Asociado a láser temprano 0/120	Monoterapia 0/115	Láser 0/110
READ2	2 años	-	-	-
DRCRnet	2 años	Asociado a láser temprano 0/187	Asociado a láser diferido 1/188 (0,5 %)	Láser 1/293(0,3 %)
RESOLVE	1 año	Monoterapia 0/102		Simulación 1/49 (2 %)
RISE-RIDE	2 años	Monoterapia 1/250* (0,4 %)		Simulación 1/250(0,4 %)

*=denominador referido a número total de pacientes para la media de seguimiento.

No se observó ningún caso de desprendimiento de retina en los ECA de bevacizumab.
Tabla 16.

Estudio	Seguimiento	Bevacizumab	Comparador
Soheilian (2007)	2 años	0/48	Láser 0/48
BOLT	1 año	0/42	Láser 0/40
Ahmadiéh (2008)*	6 meses	0	Simulación 0

*=no se menciona ningún evento. La unidad de análisis es el ojo, no número de pacientes

Eventos tromboembólicos arteriales

Los eventos tromboembólicos arteriales incluían infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte debido a causa vascular (debida a cualquier causa potencial vascular o causa desconocida), según la clasificación ATC (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, 1994).

Para ranibizumab, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre anti-VEGF y grupo control, tras uno y dos años de seguimiento, excepto en el ECA DRCRnet, resultados a favor del grupo ranibizumab. Tabla 17.

Estudio	Seguimiento	Ranibizumab	Ranibizumab	Comparador	RR (IC 95 %)
RESTORE	1 año	Asociado a láser temprano 1/120 (0,8 %)	Monoterapia 6/115 (5,2 %)	Láser 1/110 (0,9 %)	3,28* (0,41 a 26,31)
READ2	6 meses	Monoterapia 0/39	Asociado a láser 1/38 (2,6 %)	Láser 0/40	1,46* (0,06 a 35,09)
DRCRnet	2 años	Asociado a láser 25/375 (6,7 %)		Láser 17/130 (13 %)	0,51 (0,28 a 0,91)
RESOLVE	1 año	Monoterapia 3/102 (2,9 %)		Simulación 2/49 (4 %)	1,39 (0,24 a 8,04)
RISE-RIDE*	2 años	Monoterapia 18/250† (7,2 %)		Simulación 13/250 (5,2 %)	1,38 (0,69 a 2,76)

*=grupos ranibizumab y ranibizumab más láser agregados.
†=dosis aprobada ranibizumab 0,5 mg.

Para bevacizumab, en el ECA BOLT, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Tabla 18.

Estudio	Seguimiento	Bevacizumab	Comparador	RR (IC 95 %)
Soheilian (2007)*	9 meses	0/44	Láser 2/43	
BOLT	1 año	0/42	Láser 1/38	0,30 (0,01 a 7,21)
Ahmadiéh (2008)*	6 meses	0/?	Simulación 1/?	

*La unidad de análisis es el ojo, no número de pacientes.

Mortalidad global

Se definió la mortalidad global como aquella causada por cualquier causa potencial vascular, causa desconocida y causa no vascular.

Para ranibizumab, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre anti-VEGF y grupo control, tras uno y dos años de seguimiento, excepto en los ECA RISE-RIDE, resultados a favor del grupo control. Tabla 19.

En los ECAs bevacizumab se indicaron tres muertes, en los grupos control de los ECA de Soehilian y Ahmadih. Tabla 20.

Tabla 19. Tasa de Mortalidad y RR en ECA de ranibizumab					
Estudio	Seguimiento	Ranibizumab	Ranibizumab	Comparador	RR (IC 95 %)
RESTORE	1 año	Asociado a láser temprano 2/120 (1,7 %)	Monoterapia 2/115 (1,7 %)	Láser 2/110 (1,8 %)	0,94* (0,17 a 5,03)
RESOLVE	1 año	Monoterapia 1/102 (1,0 %)		Simulación 0/49	0,69 (0,03 a 16,56)
READ2	6 meses	Monoterapia 0/39	Asociado a láser 1/38 (2,6 %)	Láser 0/40	1,46* (0,06 a 35,09)
DRCRnet	2 años	Asociado a láser 13/375 (3,5 %)		Láser 8/130 (6,2 %)	0,56 (0,24 a 1,33)
RISE-RIDE†	2 años	Monoterapia 11/250† (4,4 %)		Simulación 3/250 (1,2 %)	3,67 (1,04 a 12,98)

*=grupos ranibizumab y ranibizumab láser agregados.
†=dosis aprobada ranibizumab 0,5 mg.

Tabla 20. Tasa de Mortalidad en ECA de bevacizumab			
Estudio	Seguimiento	Bevacizumab	Comparador
Soheilian (2007)*	9 meses	0/44	Láser 2/43 (4,6 %)
Ahmadih (2008)*	6 meses	0/ni	Simulación 1/ni
BOLT	1 año	0/42	Láser 0/38

*La unidad de análisis es el ojo, no número de pacientes.
ni=no indicada la población para evaluación de seguridad.

III. Informe de evaluación de anti VEGF en el EMD. Institute for clinical and economical review. (Ollendorf *et al.*, 2012).

El objetivo del informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el *Institute for clinical and economical review* (ICER) fue evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF en pacientes con EMD mediante una **revisión sistemática de ECA con metanálisis directos y comparaciones indirectas** entre los distintos fármacos. Se incluyó una **evaluación complementaria de la seguridad** de los fármacos mediante la inclusión de **estudios observacionales**. La búsqueda de la revisión incluyó la literatura publicada hasta diciembre de 2011.

La **calidad** del informe se consideró alta, según la escala del SIGN, debido a que la pregunta de investigación estuvo adecuadamente formulada, la metodología de la búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fue adecuada. (Anexo II).

Metodología

Criterios de selección de los estudios incluidos

Los criterios de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron los siguientes:

- *Pacientes:* con edema macular diabético focal o difuso y edema macular clínicamente significativo.

Se excluyeron estudios de pacientes con retinopatía diabética a menos que existiese la definición de EMD concurrente en todos los pacientes o para un subgrupo, con resultados independientes de eficacia y seguridad.

- *Intervención:* tratamiento con, al menos, un antiVEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept y pegaptanib), solo o en combinación con otro tipo de terapia. Administración de más de una dosis del fármaco.
- *Comparador:* Otro fármaco Anti-VEGF. O tratamiento con terapia estándar (láser focal o en rejilla). Se aceptó cualquier protocolo de tratamiento con láser (tratamiento con láser en momento basal e incluyendo el tratamiento con láser como terapia de rescate para todos los brazos de tratamiento).
- *Resultados:* La revisión de la eficacia se centra en las variables relacionadas con cambios en la visión y con la capacidad visual (agudeza visual, calidad de vida y necesidad de tratamiento: requerimiento para el retratamiento y para el rescate con láser). Resultados relativos a calidad de vida y seguridad del tratamiento.
- *Diseño:* ECA.

Para la realización de metanálisis directos y comparaciones indirectas se incluyeron estudios con resultados a 6 – 24 meses. Se excluyeron ECA en los que se administró una única dosis del fármaco. Adicionalmente, para la evaluación de la seguridad, se incluyeron estudios observacionales, con tamaño muestral ≥ 50 ojos y duración del estudio ≥ 6 meses.

Metodología del metanálisis de comparaciones directas y de comparaciones indirectas

Los análisis se realizaron con aquellos ECA que cumplían las siguientes características:

- Grupo control tratamiento con láser o con inyección simulada con láser disponible como terapia de rescate.
- Calidad de los ECA: moderada o alta.
- Seguimiento de 6 a 24 meses.

No se incluyeron los ECA con brazos con grupo comparador triamcinolona ni aquellos ECAs en los que no había disponibilidad de emplear terapia con láser.

Se consideró que el nivel de la evidencia era bajo para algunas de las comparaciones establecidas en los ECA. Se valoró que las ventajas de emplear el método de *Mixed treatment comparison* (el cual permite la exploración de la heterogeneidad entre estudios y ajustar las diferencias en las características de los estudios mediante metaregresiones) se verían gravemente limitadas y que los resultados del modelo serían difíciles de interpretar.

Por lo tanto, en primer lugar se realizaron metanálisis de efectos aleatorios para cada anti-VEGF y los grupos comparadores de los ECA en los casos en los que fue posible (existencia de al menos dos ECAS de calidad media/alta) para las variables de eficacia “cambio medio en agudeza visual (letras ETDRS)” (calculándose la diferencia de medias ponderada) y “porcentaje de pacientes que conseguían mejora ≥ 10 letras” (calculándose el RR). Se usó el software *Rev Man* versión 5.1 (Cochrane collaboration 2012). Los resultados de los metanálisis directos se emplearon para realizar las comparaciones indirectas por pares con el programa de CADTH para las comparaciones indirectas (según el método de Bucher *et al.*).

Para bevacizumab se consideraron los resultados correspondientes a dosis de 1,25 mg. Para ranibizumab, en ECA en los que se evaluaron las dosis 0,3 y 0,5 mg, se agruparon los resultados, ya que eran similares.

Se realizaron análisis de sensibilidad para valorar la fortaleza de los resultados, modificando los criterios de inclusión de los estudios, incluyendo comparaciones con todos los grupos control (láser, terapia simulada y triamcinolona) e incluyendo estudios de baja calidad.

Resultados

Resultados de Calidad de vida

En el ECA RESTORE se valoró el estado general de salud mediante la escala EQ-5D y se empleó la escala NEI VFQ-25 (escala específica de la visión y de salud general).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para los grupos tratados con ranibizumab vs. grupo control en relación a la escala EQ-5D (estado general de salud).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para los parámetros valorados mediante la escala NEI VFQ-25 (dominios relacionados con la visión). A los 12 meses los pacientes tratados con ranibizumab tenían una mejora estadísticamente significativa en la puntuación (con respecto a los niveles basales) para “visión general”, “actividades que requieren visión cercana”, “actividades que requieren visión lejana” y para la variable compuesta. Tabla 21.

Tabla 21. Resultados de calidad de vida del ECA RESTORE					
	Ranibizumab+láser		Ranibizumab+láser simulado		Láser+inyección simulada
Dominio	Cambio medio desde momento basal hasta los 12 meses				
NEI VFQ-25	Valor	p vs. láser	Valor	p vs. láser	Valor
Puntuación global compuesta	5,0	0,014	5,4	0,004	0,6
Visión general	8,9	< 0,001	8,0	0,001	1,1
Actividades visión cercana	9,0	0,011	9,1	0,006	1,1
Actividades visión lejana	5,3	0,045	5,6	0,033	0,4
EuroQoI EQ-5D	2,6	ns	4,2	ns	2,4
Time tradeoff	0,13	ns	0,032	ns	0,023

ns=no significativo.

No se localizó ningún ECA de bevacizumab que incluyera resultados relativos a la calidad de vida de los pacientes evaluados.

Comparaciones indirectas

Se asumió que el espectro de pacientes incluidos en los ECA era amplio, aunque sin diferencias marcadas al comparar los pacientes incluidos en los ECAs de los distintos fármacos. Se indicó que había aspectos del diseño de los estudios y de la medida de las variables que diferían entre los estudios y se asumió que las poblaciones eran lo suficientemente comparables desde el punto de vista clínico y que permitían la realización de metanálisis directos e indirectos.

Se consideraron siete estudios lo suficientemente homogéneos desde el punto de vista clínico, con un comparador común (láser o posibilidad de rescate con láser), para ser incluidos en la comparación indirecta.

Para las comparaciones indirectas realizadas, en base al cuestionario de comparaciones indirectas elaborado por el grupo GENESIS, se contestan afirmativamente las tres preguntas de eliminación, y, en base a las preguntas de detalle, la fiabilidad de los estudios es alta (Anexo II).

Los estudios incluidos fueron: Dos ECA que evaluaban bevacizumab vs. fotocoagulación con láser [BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) y Soheilian *et al.*, (2009)] , un ECA que evaluó ranibizumab vs. fotocoagulación con láser [ECA RESTORE (Mitchell *et al.*, 2011)], un ECA evaluó ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser temprano o láser en diferido vs. fotocoagulación con láser; ECA DRCRnet (Elman *et al.*, 2010) y los ECA que evaluaron ranibizumab vs. terapia simulada [ECA RISE-RIDE (Nguyen *et al.*, 2012) y ECA RESOLVE (Massin *et al.*, 2010)].

El seguimiento de los ECAs fue de 9 (Soheilian *et al.*, 2009), 12 (Michaelides *et al.*, 2010), (Mitchell *et al.*, 2011), (Massin *et al.*, 2010) y 24 meses (Elman *et al.*, 2010) y (Nguyen *et al.*, 2012).

Para ranibizumab, no se incluyó el ECA READ2-Nguyen *et al.*, (2010) (ranibizumab vs. láser vs. ranibizumab asociado a láser) por considerarse de calidad baja. El ECA Ahmadieh *et al.*, (2008) (bevacizumab vs. terapia simulada), no indicaba la posibilidad de rescate con láser.

Se realizaron los metanálisis. La asunción de la heterogeneidad fue apropiada y no se observó inconsistencia en los resultados. Tabla 22 y Figura 4.

A través de las comparaciones indirectas no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ranibizumab y bevacizumab en cuanto a la ganancia de ≥ 10 letras (RR: 0,71, IC 95 %: 0,34 a 1,46) ni en cuanto al cambio en agudeza visual (letras ETDRS) (diferencia de medias: -4,32 IC 95 %: -9,13 a 0,49). Tabla 23.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados correspondientes a las comparaciones indirectas realizadas con los distintos criterios de inclusión de ECA empleados en los análisis de sensibilidad [tras incluir los ECA READ2 (Nguyen *et al.*, 2010) de ranibizumab y el ECA Ahmadieh *et al.*, (2008) de bevacizumab].

Tabla 22. Metanálisis realizados con los ECAs de ranibizumab y bevacizumab		
	Ganancia \geq 10 letras	Cambio medio en letras ETDRS
	RR (IC 95 %)	Diferencia media (IC 95 %)
ECA de ranibizumab		
RISE	2,09 (1,57 a 2,77)	9,60 (6,61 a 12,59)
RIDE	2,44 (1,79 a 3,33)	9,15 (6,40 a 11,90)
RESTORE	2,61 (1,64 a 4,15)	5,70 (3,26 a 8,14)
DRCRnet	1,31 (1,05 a 1,63)	5,01 (2,50 a 7,52)
RESOLVE	3,31 (1,80 a 6,09)	11,70 (7,50 a 15,90)
Resultado del metanálisis directo	2,14 (1,54 a 2,98)	7,94 (5,62 a 10,27)
ECA de bevacizumab		
BOLT	3,92 (1,21 a 12,71)	10,20 (5,41 a 14,99)
Soheilian (2009)	2,71 (1,25 a 5,88)	14,50 (9,40 a 19,60)
Resultado del metanálisis directo	3,03 (1,59 a 5,79)	12,26 (8,05 a 16,47)

Figura 4. Red de evidencia empleada

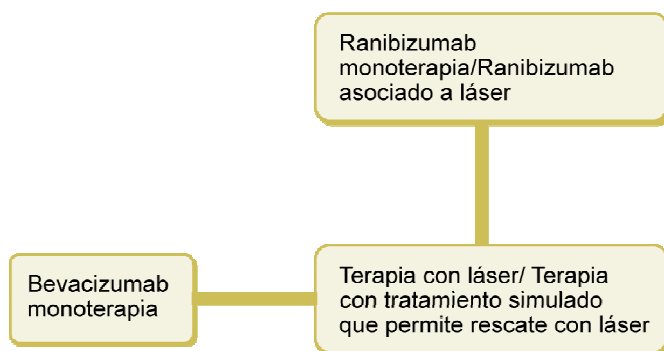


Tabla 23. Comparaciones indirectas ranibizumab vs. bevacizumab	
Comparación indirecta	Variable evaluada
Ranibizumab vs. bevacizumab	Ganancia \geq 10 letras (dos líneas), RR (IC 95 %) 0,71 (0,34 a 1,46)
Ranibizumab vs. bevacizumab	Cambio medio en letras ETDRS, Diferencia de medias (IC 95 %) -4,32 (-9,13 a 0,49)

RR < 1 favorece tratamiento con bevacizumab.
Diferencia de medias < 0 favorece tratamiento con bevacizumab.

Evaluación complementaria de la seguridad. Estudios observacionales

Para evaluar la seguridad también se contemplaron los estudios observacionales (estudios de cohortes y series de casos) si el tamaño muestral total excedía 50 ojos y la duración del estudio era igual o superior a seis meses. No se realizó metanálisis de estudios observacionales debido a la baja calidad de los estudios y a la alta probabilidad de existencia de sesgos.

Los estudios observacionales se clasificaron según la metodología de *U.S. Preventive Services Task Force*.

No se localizó ningún estudio observacional que evaluara resultados de seguridad de ranibizumab. Se incluyeron cinco estudios observacionales que evaluaron la seguridad de bevacizumab en pacientes tratados para EMD. Ver Tabla 24.

Eventos adversos oculares

No se describió ningún caso de endoftalmitis para ninguno de los grupos tratados con bevacizumab.

Eventos adversos no oculares

Se observó un caso de ictus, y un único caso de infarto de miocardio en la cohorte retrospectiva de Arevalo (2009), pacientes con seguimiento de 24 meses.

No se indicó ningún resultado relativo a mortalidad en ninguno de los estudios observacionales.

Tabla 24. Eventos adversos descritos en estudios observacionales de bevacizumab

Estudio, año	Tipo estudio	Comparador	Poblacion seguridad	Tiempo (meses)	Mortalidad n (%)	Endoftalmitis n (%)	EAG oculares totales n (%)	Ictus n (%)	Infarto miocardio n (%)	EA cardiovascular n (%)	EAG no oculares totales n (%)	EA oculares totales n (%)	EA no oculares totales n (%)	Retirada de pacientes n (%)
Kook, (2011)	Cohorte retrospectiva	Bevacizumab 1,25 mg	30 pac, un ojo por paciente	9	ni	ni	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
		Triamcinolona 4 mg	30	9	ni	ni	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3) hipertensión ocular	0 (0)	na
Forte, (2010)	Cohorte retrospectiva	Bevacizumab 1,25 mg	43 ojos, 32 pac	12	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
		Triamcinolona 4 mg + láser	96 ojos, 52 pac	12	ni	ni	2 (2,1) hipertensión ocular	ni	ni	ni	ni	8 (8,3) hipertensión ocular	ni	na
Roh, (2010)	Series de casos retrospectivas	Bevacizumab 1,25 mg	56 ojos, 43 pac	12	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5,4) hipertensión ocular	0 (0)	na
Arevalo, (2009)	Cohorte retrospectiva	Bevacizumab 1,25 mg, y 2,5 mg	139 ojos, 115 pac (74 ojos y 65 ojos)	24	ni	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	13 (9,4) hipertensión ocular, cataratas y desprendimiento de retina	1 (0,7) hipertensión	na
Kook, (2008)	Series de casos pospectivas	Bevacizumab 1,25 mg	59 ojos, 59 pac	12	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	67, resultados a 6 meses

IV. Estudio de Ford *et al.*, (2012). Comparaciones indirectas

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica de ranibizumab y bevacizumab en pacientes con EMD mediante una **revisión sistemática de ECA con metanálisis directos y comparaciones indirectas** entre los fármacos, mediante la evaluación de las variables relacionadas con la agudeza visual y la reducción del grosor macular central. La búsqueda de la revisión incluyó la literatura publicada hasta septiembre de 2011.

La **calidad** del informe se consideró alta, según la escala del SIGN, debido a que la pregunta de investigación estuvo adecuadamente formulada, la metodología de la búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fue adecuada. (Anexo II).

Metodología

Características de los estudios incluidos

Los criterios de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron los siguientes:

- *Pacientes:* con edema macular diabético.
- *Intervención:* tratamiento con ranibizumab o bevacizumab
- *Comparador:*

Se excluyeron los ECA en los que algún brazo de tratamiento incluyera un procedimiento quirúrgico como eliminación de cataratas.

- *Resultados:* Para valorar la eficacia se empleó la agudeza visual mejor corregida. La variable principal evaluada fue la proporción de pacientes con mejora o ganancia de más de dos líneas (10 letras) en la escala ETDRS. Como variables secundarias se evaluaron: cambio medio desde el momento basal en logMAR y cambio medio desde momento basal en grosor macular central.

La agudeza visual mejor corregida se convirtió a unidades de logMAR (escala lineal donde valores positivos indican pérdida de visión).

Metodología del metanálisis de comparaciones directas y de comparaciones indirectas

Para realizar los metanálisis se emplearon aquellos ECA que tuvieran un comparador común, el cual podría usarse para conectar los distintos ECA. En los ECAs incluidos para las comparaciones indirectas se valoró la similitud, según los siguientes criterios: características basales de la población, brazo comparador empleado, variables valoradas y tiempo de seguimiento de los ECA. Se elaboró una red de evidencia metodológicamente apta tras valorar la similitud de los ECA.

El comparador común empleado fue la fotocoagulación con láser para valorar las intervenciones ranibizumab 0,5 mg y bevacizumab 1,25 mg.

Tras la extracción de datos y la valoración del riesgo de sesgo se realizaron metanálisis de la evidencia directa para cada variable. Se empleó el *software Review Manager*. Se valoró la heterogeneidad estadística y la potencial inconsistencia en las comparaciones indirectas. Posteriormente se realizaron las comparaciones indirectas de bevacizumab 1,25 mg vs. ranibizumab 0,5 mg a través del comparador común fotocoagulación con láser, empleando el *software WinBUGS Bayesian Markov chain Monte Carlo*. El resultado se interpretó como “no significativo” si el IC95 % incluía el valor “1” para OR y el valor “0” para diferencia de medias.

Se realizaron análisis secundarios para evaluar la comparación bevacizumab en monoterapia vs. ranibizumab asociado a láser temprano o ranibizumab asociado a láser en diferido.

Resultados

Cinco estudios (recogidos en diez publicaciones) se consideraron suficientemente homogéneos desde el punto de vista clínico, con el comparador común fotocoagulación con láser, para ser incluidos en las comparaciones indirectas.

Los estudios incluidos fueron: Dos ECA que evaluaban bevacizumab vs. fotocoagulación con láser [BOLT (Michaelides *et al.*, 2010) y Soheilian *et al.*, (2009)], dos ECA evaluaron ranibizumab vs. fotocoagulación con láser [ECA RESTORE (Mitchell *et al.*, 2011) y ECA READ2 (Nguyen *et al.*, 2010)] y un ECA evaluó ranibizumab vs. fotocoagulación con láser temprano o láser en diferido vs. fotocoagulación con láser; ECA DRCRnet (Elman *et al.*, 2010, 2011).

Debido al hecho de no contener un comparador común no se incluyeron los estudios de bevacizumab: Ahmadieh *et al.*, (2008), el ECA de ranibizumab RESOLVE, (ambos tenían como grupo comparador terapia simulada) y los ECA de bevacizumab vs. triamcinolona.

Para las comparaciones indirectas realizadas, en base al cuestionario de comparaciones indirectas elaborado por el grupo GENESIS, se contestan afirmativamente las tres preguntas de eliminación, y, en base a las preguntas de detalle, la fiabilidad de los estudios es alta (Anexo II).

El seguimiento en tres de los ECA incluidos fue 12 meses (BOLT, RESTORE, DRCRN) y en dos ECAs, de seis a nueve meses [(Soheilian *et al.*, 2009) y READ2]. En los cinco ECA incluidos la variable principal fue la agudeza visual mejor corregida.

Se realizaron los metanálisis directos. La asunción de la heterogeneidad fue apropiada y no se observó inconsistencia en los resultados. Ver Tabla 25 y Figura 5.

Figura 5. Red de evidencia empleada

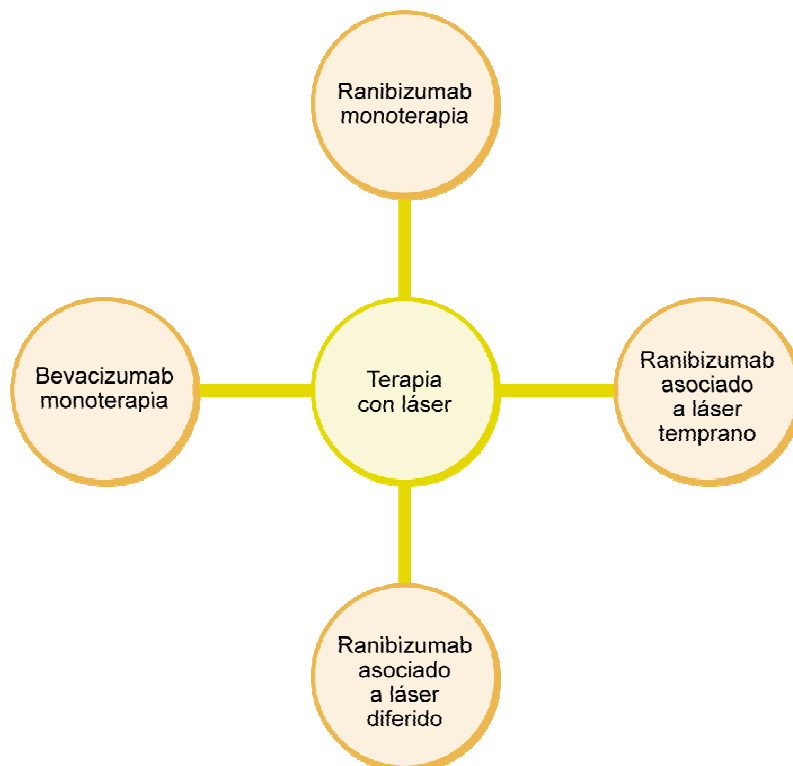


Tabla 25. Resultados de los metanálisis de los ECA de bevacizumab y ranibizumab						
	Ganancia ≥ 2 líneas OR (IC95 %) I² (%)		Cambio medio en logMAR Diferencia media (IC95 %) I² (%)		Cambio medio en grosor macular central (μm) Diferencia de media (IC95 %) I² (%)	
	Bevacizumab	Ranibizumab	Bevacizumab	Ranibizumab	Bevacizumab	Ranibizumab
Bevacizumab vs. Ranibizumab	4,2 (1,6 a 11,4) 0 %	6,0 (1,4 a 26,4) 69 %	-0,21 (-0,29 a -0,13) 0 %	-0,13 (-0,18 a -0,08) 0 %	-29,00 (-79,00 a 21,00) 46 %	-10,00 (-106,00 a 86,00) 89 %
Bevacizumab vs. Ranibizumab asociado a láser temprano	4,2 (1,6 a 11,4) 0 %	3,4 (2,1 a 5,4) 25 %	-0,21 (-0,29 a -0,13) 0 %	-0,11 (-0,14 a -0,08) 0 %	-29,00 (-79,00 a 21,00) 46 %	-36,00 (-71,00 a -2,00) 63 %
Bevacizumab vs. Ranibizumab asociado a láser diferido	4,2 (1,6 a 11,4) 0 %	2,2 (1,4 a 3,5) na	-0,21 (-0,29 a -0,13) 0 %	-0,12 (-0,17 a -0,07) na	-29,00 (-79,00 a 21,00) 46 %	-35,00 (-63,00 a -7,00) na
ECAs de bevacizumab metanalizados: Soheilian y BOLT, en todos los casos.						
ECAs de ranibizumab metanalizados: READ y RESTORE para ranibizumab. READ, RESTORE y DRCRN para ranibizumab asociado a láser temprano y DRCRN para ranibizumab asociado a láser diferido. na=no aplicable						

Comparaciones indirectas

La proporción de pacientes con ganancia \geq dos líneas de agudeza visual era comparable para bevacizumab y ranibizumab (OR: 0,95, IC 95 %: 0,23 a 4,32), y para las comparaciones bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser temprano y bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser diferido. La amplitud de los IC indicaba que no se podía excluir la posibilidad de que un fármaco fuera superior al otro. Tabla 26.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos para la variable cambio medio en la agudeza visual logMAR (diferencia de medias: -0,08, IC 95 %:-0,19 a 0,04). Ni para la variable reducción del grosor macular central (diferencia de medias: -6,9, IC 95 %:-88,5 a 65,4). Ver Tablas 27 y 28.

La adición del láser no proporcionó beneficio adicional para el grupo ranibizumab.

Tabla 26. Comparación indirecta para la variable proporción de pacientes con ganancia \geq dos líneas de agudeza visual	
Comparación indirecta	OR (IC 95 %)
Bevacizumab vs. ranibizumab	0,95 (0,23 a 4,32)
Bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser temprano	0,80 (0,19 a 3,11)
Bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser diferido	0,61 (0,12 a 2,84)
OR < 1 indica que el efecto del tratamiento favorece a bevacizumab.	

Tabla 27. Comparación indirecta para la variable cambio medio en agudeza visual (logMAR)	
Comparación indirecta	Diferencia media (IC95 %)
Bevacizumab vs. ranibizumab	-0,08 (-0,19 a 0,04)
Bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser temprano	-0,10 (-0,22 a 0,00)
Bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser diferido	-0,10 (-0,23 a 0,03)
Diferencia de medias (logMAR) < 0 indica que el efecto del tratamiento favorece a bevacizumab.	

Comparación indirecta	Diferencia media (IC 95 %)
Bevacizumab vs. ranibizumab	-6,9 (-88,5 a 65,4)
Bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser temprano	10,9 (-62,7 a 78,7)
Bevacizumab vs. ranibizumab asociado a láser diferido	12,9 (-76,0 a 95,4)

Diferencia de medias <0 indica que el efecto del tratamiento favorece a bevacizumab.

Análisis de las bases de datos de farmacovigilancia

Datos de FEDRA

La base de datos Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) registra las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos comunicadas en el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H).

El análisis de los datos se realizó el 16 de septiembre de 2013. Se han establecido los siguientes criterios de consulta para realizar el análisis de la base de datos:

- Bevacizumab o Ranibizumab como fármacos sospechosos.
- Tipo de notificación: Notificación Espontánea de Reacciones Adversas.
- Ranibizumab (todas las notificaciones).
- Bevacizumab (vía de administración intraocular).

Se ha utilizado el método caso-no caso en el que se comparan la proporción de notificaciones de cada RAM de interés entre bevacizumab y ranibizumab.

El cálculo de la *Proportional Reporting Ratio* (PRR) se ha efectuado comparando siempre el fármaco con mayor proporción de notificaciones respecto al otro fármaco con menor porcentaje de notificaciones para dicha RAM, órgano, etc., con objeto de que el resultado sea ≥ 1 y se facilite la interpretación del resultado puesto que se considera que existe una desproporcionalidad (potencial señal) cuando se reúnen los siguientes criterios (Ibañez *et al.*, 2010):

- $\text{PRR} \geq 2$ o límite inferior del intervalo de confianza de la *Reporting Odds Ratio* (ROR) 95 % ≥ 1 .
- Número de casos individuales F-RAM ≥ 3 .
- $\chi^2 \geq 4$.

Base de datos internacionales

Se han excluido del análisis los informes disponibles en internet sobre las bases de datos de farmacovigilancia que no permiten filtrar por indicación terapéutica ni por vía de administración (Figura 6), porque el uso de bevacizumab como antineoplásico puede distorsionar sustancialmente el tipo de RAM notificadas, lo que invalidaría cualquier comparación del perfil de las RAM notificadas para ambos fármacos.

Figura 6. Bases de datos de farmacovigilancia excluidas del análisis

Los resultados extraídos han sido los siguientes (Tabla 29):

La distribución por sexos de las notificaciones de sospechas de RAM fue similar para ambos fármacos, con un ligero predominio (no significativo) del sexo masculino, si bien los datos son inestables debido al escaso número de notificaciones.

Sexo	Ranibizumab (n = 84)*	Bevacizumab (n = 19)*	PRR (IC 95 %)	χ^2
Hombre	44 (55 %)	10 (53 %)	1,1 (0,7 a 1,7)	0,03
Mujer	36 (45 %)	9 (47 %)	1,1 (0,6 a 1,8)	0,03
Subtotal	80	19		
No especificado	4	-		

* Porcentajes calculados a partir del subtotal.

Se observa una mayor proporción de pacientes adultos entre las notificaciones asociadas a bevacizumab, mientras que existe una mayor proporción de pacientes ancianos entre las notificaciones asociadas a ranibizumab, si bien ninguna de ambas diferencias resulta estadísticamente significativa (Tabla 30). En este sentido, lo importante de cara a poder establecer si ambas poblaciones son comparables es comprobar que no existe una marcada desproporción de pacientes con edad ≥ 65 años que sobre todo pudiera comportar un mayor riesgo de RAM cardiovasculares.

Grupo de edad	Ranibizumab (n = 84)*	Bevacizumab (n = 19)*	PRR (IC 95 %)	χ^2
Lactante	-	-	-	-
Niño	1 (1 %)	-	-	-
Adulto	19 (28 %)	7 (37 %)	1,3 (0,7 a 2,7)	0,62
Anciano	49 (71 %)	12 (63 %)	1,1 (0,8 a 1,6)	0,43
Subtotal	69	19		
No especificado	15			

* Porcentajes calculados a partir del subtotal.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de notificaciones graves comunicadas para bevacizumab y ranibizumab, ni cuando se comparan las diferentes categorías de gravedad o demanda asistencial generada por las RAM (Tabla 31).

Para ranibizumab se ha observado una mayor proporción de notificaciones de trastornos oculares, estadísticamente significativa, si bien hay que tener en cuenta la inestabilidad de los datos debido al escaso número de notificaciones y que no se han observado diferencias significativas para las principales RAM oculares (Tabla 32).

Gravedad	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95 %)	χ^2
Grave	34 (40,5 %)	9 (47,4 %)	1,2 (0,7 a 2,0)	0,30
Nivel gravedad [†]	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95%)	χ^2
Mortal	5 (6,0 %)	1 (5,3 %)	1,1 (0,1 a 9,1)	0,18
Amenaza vital	8 (9,5 %)	2 (10,5 %)	1,1 (0,3 a 4,8)	0,09
Hospitalización [†]	27 (32,1 %)	5 (26,3 %)	1,2 (0,5 a 2,8)	0,05
Discapacidad	5 (6,0 %)	-	-	-
Medicamento sig [‡]	51 (60,7 %)	14 (73,7 %)	1,2 (0,9 a 1,7)	0,63

[†] Las categorías de gravedad no son excluyentes; [†] demanda asistencial: ingreso hospitalario o prolongación de hospitalización; [‡] cuando a pesar de no reunir ninguno de los otros criterios el evaluador considera que la RAM es clínicamente relevante.

System Organ Class (SOC)	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95 %)	χ^2
T. de la sangre	-	-	-	-
T. cardiacos	20 (23,8 %)	4 (21,1 %)	1,1 (0,4 a 2,9)	0,00
T. congénitos	-	-	-	-
T. del oído	-	-	-	-
T. endocrinos	-	-	-	-
T. oculares	52 (61,9 %)	5 (26,3)	2,4 (1,1 a 5,1)	6,57
T. gastrointestinales	4 (4,8 %)	1 (5,3 %)	1,1 (0,1 a 9,3)	0,25
T. generales/l.adm.	17 (20,2 %)	1 (5,3 %)	3,9 (0,5 a 272)	1,48
T. hepaticos	3 (3,6)	-	-	-
T. Inmunológicos	1 (1,2)	-	-	-
Infecciones/Infestacc.	25 (29,8 %)	6 (31,6 %)	1,1 (0,5 a 2,2)	0,01
Inj&P*	1 (1,2 %)	1 (5,3 %)	4,4 (0,3 a 67,6 %)	0,06
Exp complementarias	3 (3,6 %)	-	-	-
T. del metabolismo	-	-	-	-
T. musculoesquelét.	-	2 (10,5 %)	-	-
Neoplasias [†]	1 (1,2 %)	-	-	-
T. sistema nervioso	23 (27,4 %)	4 (21,1 %)	1,3 (0,5 a 3,3)	0,08
Embarazo [‡]	-	2 (9,5 %)	-	-
T. psiquiátricos	4 (4,2 %)	-	-	-
T. renales	-	2 (10,5 %)	-	-
T. ap. reproductor	1 (1,2 %)	-	-	-
T. respiratorios	3 (3,6 %)	-	-	-
T. cutáneos	3 (3,6 %)	1 (5,3 %)	1,5 (0,2 a 13,4)	0,10
C. sociales	-	-	-	-
Proc. méd/quirurgico	-	-	-	-
T. vasculares	6 (7,1 %)	-	-	-

* Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.
[†] Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos).
[‡] Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.

No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la proporción de notificaciones de las principales RAM oculares: endoftalmitis, desprendimiento de retina, cataratas, glaucoma y ceguera (Tabla 33).

Tabla 33. Principales RAM oculares notificadas en FEDRA [I]				
R. adversa PT	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC95 %)	χ^2
Endoftalmitis	19 (22,6 %)	6 (31,6 %)	1,4 (0,7 a 3,0)	0,28
Desprendimiento de retina	3 (3,6 %)	1 (5,3 %)	1,5 (0,2 a 13,4)	0,10
Cataratas	-	-	-	-
Glaucoma*	2 (2,4 %)	1 (5,3 %)	2,2 (0,2 a 23,1)	0,01
Ceguera	6 [†] (7,1 %)	-	-	-

PT: Preferred term; *Glaucoma o hipertensión ocular; [†]en 2 casos se trataba de ceguera unilateral.

No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la proporción de notificaciones de las principales *High Level Term* (HLT) de trastornos oculares: infecciones del ojo y párpado, alteración estructural, depósito o degeneración de la retina, trastornos por cataratas, glaucoma (excluido el congénito) y ceguera (excluida la ceguera para los colores) (Tabla 34).

Tabla 34. Principales RAM oculares notificadas en FEDRA [II]				
R. adversa HLT	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95 %)	χ^2
Infecciones del ojo y párpado	22 (26,2 %)	7 (36,8 %)	1,4 (0,7 a 2,8)	0,87
Alt. estructural, depósito o degeneración de la retina	6 (7,1 %)	1 (5,3 %)	1,4 (0,2 a 10,6)	0,04
Trastornos por cataratas	-	-	-	-
Glaucoma (excl. congénito)	1 (1,2 %)	-	-	-
Ceguera (excluida la ceguera para los colores)	6 (7,1 %)	-	-	-

HLT: *High Level Term*.

No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la proporción de notificaciones de los SMQ cardiovasculares: cardiopatía isquémica, acontecimientos embólicos y trombóticos (Tabla 35).

Tabla 35. Análisis de RAM cardiovasculares en FEDRA				
SMQ	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95 %)	χ^2
Cardiopatía isquémica	12 (14,3 %)	1 (5,3 %)	2,7 (0,4 a 19,6)	0,47
Acontecimientos embólicos y trombóticos	21 (25,0 %)	3 (15,8 %)	1,6 (0,5 a 4,8)	0,31

SMQ: Standardised MedDRA Query; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la proporción de notificaciones del HLT cardiovascular "Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares" (Tabla 36).

Tabla 36. Análisis de RAM CV en FEDRA				
HLT	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95 %)	χ^2
Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares	10 (11,9 %)	3 (15,8 %)	1,3 (0,4 a 4,4)	0,01
HGLT: High Level Group Term; HLT: High Level Term.				

No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la proporción de notificaciones de los PT cardiovasculares: Infarto agudo de miocardio (IAM), infarto cerebral, accidente vascular cerebral (AVC) (Tabla 37).

Tabla 37. Análisis de RAM CV en FEDRA				
PT	Ranibizumab (n = 84)	Bevacizumab (n = 19)	PRR (IC 95 %)	χ^2
IAM	9 (10,7 %)	1 (5,3 %)	2,0 (0,3 a 15,2)	0,09
Infarto cerebral	2 (2,4 %)	-	-	-
AVC*	8 (9,5 %)	2 (10,5 %)	1,1 (0,3 a 4,8)	0,09
PT: <i>preferred term</i> .				
* 2 de ellos codificados como accidente isquémico transitorio (uno de ellos también codificado como infarto cerebral)				

Discusión

Tal y como se reconoce en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, *“existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”*.

Este es el caso del uso de bevacizumab intravítreo para el tratamiento del EMD, que actualmente tiene la consideración de uso *“off-label”*, o uso fuera de las condiciones establecidas en ficha técnica (para mayor detalle consultar Anexo IX).

La falta de interés por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización de bevacizumab para la realización de estudios en pacientes con EMD ha llevado a diferentes instituciones públicas pertenecientes a diversos países a promover el desarrollo de ECA que evalúen la eficacia y seguridad del fármaco en dicha condición.

En el Anexo VII se describen los estudios en desarrollo de fármacos anti-VEGF en el tratamiento del EMD. Llama la atención que ninguno de los estudios de bevacizumab esté patrocinado por la industria; mientras que ocurre lo contrario en el caso de ranibizumab, a excepción del estudio DRCCR.net, de investigación independiente. Recientemente la autoridad antimonopolio italiana ha impuesto una multa millonaria a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de bevacizumab y ranibizumab, acusados de establecer un acuerdo para obstaculizar el acceso al fármaco más económico.

En la actualidad, se dispone de la evidencia procedente de varios ECA de ranibizumab o bevacizumab vs. terapia estándar en pacientes con EMD. Asimismo, se dispone de un ECA comparativo de ranibizumab vs. bevacizumab, publicado recientemente, que junto al resto de estudios comparativos independientes en desarrollo, permitirá evaluar de forma directa la eficacia y seguridad relativa de ambos fármacos en el tratamiento del EMD.

▪ Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la comparación directa ranibizumab vs. bevacizumab

En la actualización de la búsqueda bibliográfica realizada en agosto de 2013 se ha localizado el primer ECA finalizado y publicado que evalúa la comparación directa ranibizumab vs. bevacizumab en el tratamiento de pacientes con edema macular diabético con afectación central. El ECA se considera de calidad metodológica media. La variable principal, y para la cual se calculó la potencia estadística y el tamaño muestral, es la diferencia entre grupos en la reducción del grosor macular central con respecto al valor basal.

El criterio de inclusión de los pacientes queda definido según el tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento previo (láser macular, al menos, hace tres meses y, al menos, seis meses transcurridos si tratamiento previo con corticoides o anti-VEGF). El tamaño del estudio es el menor de todos los ECA evaluados (45 pacientes; 60 ojos). El periodo de seguimiento final evaluado es de un año, con distintos tiempos de evaluación en visitas intermedias. El protocolo de retratamiento se realiza mensualmente, según protocolo de OCT. Ambos tratamientos (bevacizumab y ranibizumab) se evalúan y se administran a los mismos tiempos, cada cuatro semanas. También se describe terapia de rescate con láser y con el fármaco original anti-VEGF asignado (tres inyecciones consecutivas). No se explicitan los

criterios empleados por el clínico para la selección de uno u otro tratamiento. La dosis de bevacizumab utilizada (1,5 mg) es superior a la administrada en los ECA que evalúan bevacizumab (1,25 mg) vs. terapia estándar.

Se requerirían resultados de ECA comparativos de ambos fármacos con mayor periodo de seguimiento ya que la diabetes es una patología crónica y se precisa de una perspectiva a largo plazo para valorar los beneficios y la seguridad del tratamiento.

Calidad de vida

No se proporciona ningún resultado relacionado con la calidad de vida de los pacientes.

Eficacia

En el ECA de Nepomuceno *et al.*, (2013) se observan diferencias estadísticamente significativas en la mejora de agudeza visual mejor corregida (mejora en logMAR) entre ambos grupos de tratamiento en las semanas intermedias 8 y 32, a favor de ranibizumab. Sin embargo estas diferencias no se mantienen en el resto de visitas posteriores (semanas 36, 40, 44) ni en la visita final tras un año de seguimiento. Las diferencias significativas entre ambos grupos puede deberse a una recuperación más rápida de la agudeza visual en el grupo de tratamiento con ranibizumab.

No hay resultados que evidencien directamente el impacto de bevacizumab o ranibizumab sobre la actividad diaria, el *status funcional* o la mortalidad, por lo que la valoración de la eficacia se realiza con las variables de agudeza visual y otras medidas fisiológicas.

La agudeza visual indica la capacidad de identificar letras pequeñas con alto contraste a una distancia específica. Los valores de agudeza visual se encuentran entre -0,2 y +2 (logMAR). La agudeza visual con la mejor corrección, BCVA (*Best Corrected Visual Acuity*) es la agudeza visual medida cuando el sujeto utiliza gafas o lentes de contacto. La BCVA suele ser la variable principal de los estudios, evaluándose antes y después del tratamiento. Generalmente se emplea la cartilla ETDRS para definir la agudeza visual. También se puede emplear la cartilla de Snellen. Los cambios se expresan generalmente como logMAR. Una línea ETDRS equivale a 0,1 logMAR. Alternativamente los cambios en agudeza visual pueden expresarse como letras ETDRS (Anexo VIII). Se consideran cambios clínicamente relevantes aquellos que consiguen una mejora, al menos, de dos a tres líneas o de 10 a 15 letras (Royle P *et al.*, 2011). La FDA recomienda un cambio medio de 15 letras o superior en la cartilla ETDRS o diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con cambio ≥ 15 letras como criterios para definir la relevancia clínica (Center for drug evaluation and research, 2011). Es lógico centrar la atención en la evaluación de variables que indican cambio de visión así como aquellas relacionadas con la capacidad visual (agudeza visual, calidad de vida relacionada con la salud y utilización del tratamiento -necesidad de retratamiento y de rescate con láser-). Por otra parte, las variables CMT, extensión de la fuga retiniana y gravedad del EMD no han de estar directamente correlacionadas con los cambios en la visión. La variable CMT proporciona una medida del daño en la retina. Se ha observado que está modestamente correlacionada con los cambios en agudeza visual (Browning *et al.*, 2007).

Seguridad

El diseño del estudio no permite evaluar de un modo fiable la seguridad comparada de los pacientes tratados. Además, se permite la administración bilateral de tratamiento antiangiogénico en quince pacientes. Puede existir efecto cruzado de la administración de uno de los fármacos en

el ojo contralateral. En estos pacientes las comparaciones de resultados de seguridad sistémicos no han de realizarse.

En uno de los pacientes con tratamiento bilateral (ojo izquierdo tratado con bevacizumab y ojo derecho tratado con ranibizumab) empeoró de forma transitoria la función renal.

Utilización del tratamiento. Número de inyecciones intravítreas administradas

Se administraron una media de $9,84 \pm 0,55$ inyecciones de bevacizumab vs. $7,67 \pm 0,60$, media de inyecciones de ranibizumab.

Se realizó retratamiento con el tratamiento asignado originalmente, de forma mensual, según el parámetro anatómico CMT $> 275 \mu\text{m}$. En las visitas 4, 28, 36 y 44 se observó un mayor porcentaje de pacientes con CMT $\leq 275 \mu\text{m}$ tratados con ranibizumab por lo que menos pacientes requerían retratamiento con ranibizumab. Adicionalmente, si, tras tres inyecciones consecutivas, no se producía reducción de CMT al menos del 10 % o aumento en BCVA de, al menos, 5 letras (vs. basal), el paciente podía, a decisión del clínico, recibir fotocoagulación focal o en rejilla o continuar recibiendo el mismo fármaco antiangiogénico durante tres visitas consecutivas. Aunque no se explicitó en base a qué criterio el clínico decidía tratar con láser o con el fármaco antiangiogénico.

▪ **Ensayos clínicos aleatorizados de ranibizumab y bevacizumab vs. terapia estandar**

Ensayos clínicos aleatorizados de ranibizumab vs. terapia estandar

Los ECA publicados que evalúan ranibizumab en el tratamiento del EMD son los siguientes:

- Aquellos que emplean como grupo comparador tratamiento con fotocoagulación con láser: ECA READ, ECA RESTORE y ECA DRRCN net. El grupo de tratamiento es ranibizumab en monoterapia o asociado a láser (administrado de forma temprana o en diferido). El ECA DRRCN.net también incluye un brazo de tratamiento con triamcinolona 4 mg asociada a láser temprano.
- Aquellos que emplean como grupo comparador terapia simulada: ECA RESOLVE y ECA RISE-RIDE.

Los criterios de inclusión de los pacientes de los ECA de ranibizumab quedan definidos según el tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento previo (mínimo de tres a seis meses previos). En los distintos ECA se contempla tratamiento previo con láser focal o rejilla, láser panretinal, esteroides y fármacos antiangiogénicos intraoculares y cirugía. El tamaño de los ECA se encuentra entre 126 (ECA READ) y 759 pacientes (ECA RISE-RIDE). El periodo de seguimiento para el global de los ECAs se encuentra entre seis meses y dos años. Algunos estudios de extensión tienen seguimiento hasta de tres años. En estos casos, bien se realizaron modificaciones del protocolo que permitían que los pacientes del grupo de tratamiento control recibieran el fármaco por lo que los resultados no son los idóneos para la evaluación de la eficacia del fármaco frente a su comparador (publicación del ECA READ 2012), o bien, no se proporcionaron los resultados de la comparación de los grupos ranbizumab vs. tratamiento con láser, bien administración temprana o en diferido (publicación del ECA DRRCN net 2012). En los diversos ECA se observan distintos protocolos de tratamiento, retratamiento y rescate. Habitualmente el tratamiento con ranibizumab es mensual y varía el número de meses que se trata con el fármaco de forma preestablecida para, posteriormente, retratarse con el fármaco según protocolo (tratamiento flexible e individualizado). El protocolo fijo máximo que establece la administración de inyecciones mensuales de ranibizumab durante dos años corresponde a los ECA RISE-RIDE (tratamiento más rígido). El régimen riguroso de tratamiento mensual con ranibizumab establecido en los ECA RISE-RIDE puede no ser aplicable para todos los pacientes.

Los ECA RESTORE y DRCRnet incorporan un tratamiento más flexible e individualizado para retratar a los pacientes. En el extremo opuesto se encontraría el protocolo del ECA READ, que establece inyecciones de ranibizumab cada dos meses durante los primeros cinco meses y posteriormente se realizan evaluaciones bimensuales para considerar el retratamiento con el fármaco. Este ECA tiene la peculiaridad de que, a partir del sexto mes, se establece ranibizumab como rescate también para el grupo comparador tratamiento con láser. Por lo que, como se ha comentado, a partir de ese tiempo de seguimiento, los resultados no son los idóneos para evaluar la eficacia del fármaco.

Para los ECA RESOLVE y RISE-RIDE podría considerarse una limitación de los estudios el que no hubiera un grupo control de tratamiento con láser, aunque éste se permitiera como rescate a partir del tercer mes para los distintos brazos de tratamiento.

Ensayos clínicos aleatorizados de bevacizumab vs. terapia estandar

Los ECA publicados que evalúan bevacizumab en el tratamiento del EMD son los siguientes:

- Aquellos que emplean como grupo comparador tratamiento con fotocoagulación con láser: ECA Soheilian (publicaciones de 2009 y 2012), ECA BOLT (publicaciones de 2010 y 2012). El grupo de tratamiento es bevacizumab en monoterapia.
- Aquellos que emplean como grupo comparador terapia simulada: ECA Ahmadieh 2008.

Los ECA Soheilian y Ahmadieh incluyen además otro brazo de tratamiento de bevacizumab asociado a triamcinolona 2 mg administrada en el momento basal.

Los criterios de inclusión de los pacientes de los ECA de bevacizumab quedan definidos según el paciente es naïve o refractario al tratamiento. El ECA Soheilian *et al.*, (2009) incluye pacientes naïve al tratamiento. Los ECAs BOLT y Ahmadieh *et al.*, (2008) incluyen pacientes refractarios al menos un tratamiento previo con láser. El tamaño de los ECAs se encuentra entre 80 (ECA BOLT) y 129 pacientes (ECA Soheilian). El periodo de seguimiento para el global de los ECA se encuentra entre seis meses y dos años. Se observan distintos protocolos de tratamiento y retratamiento. La posibilidad de rescate no queda descrita en ninguno de los ECA. En el ECA de Soheilian *et al.*, la administración de bevacizumab se realiza únicamente en el momento basal y posteriormente la evaluación para el retratamiento con el fármaco se realiza cada tres meses. En los ECA BOLT y Ahmadieh *et al.*, (2008) también se administra bevacizumab en el momento basal, y posteriormente a las seis y 12 semanas, posteriormente evaluándose la necesidad de retratamiento cada seis semanas (ECA BOLT) y no quedando reflejado el retratamiento para el ECA Ahmadieh *et al.* (2008).

De una forma general, en los ECAs de bevacizumab los pacientes reciben un número de inyecciones fijo y menor del fármaco que en los ECA de ranibizumab.

Calidad de vida

Actualmente los datos publicados sobre calidad de vida de pacientes tratados con ranibizumab son los correspondientes al ECA RESTORE. Se observan diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para los parámetros que indican dominios relacionados con la visión.

Se ha localizado un *abstract* correspondiente a los ECA RISE-RIDE. Únicamente se indica que los pacientes de los grupos de tratamiento con ranibizumab mostraron mejora en la capacidad de realizar actividades diarias relacionadas con la visión como leer y conducir, comparados con los grupos de tratamiento simulado (evaluado según *NEI Visual Functioning Questionnaire-25*) (Frampton *et al.*, 2012). En el protocolo y en las modificaciones del plan de

análisis de los ECA RISE RIDE se indica que las variables secundarias “cambio medio a los 24 meses respecto al momento basal en NEI VFQ-25, actividades de visión cercana y lejana” pasaron a ser exploratorias tras la modificación del plan de análisis estadístico.

No se ha localizado información disponible publicada en revistas de revisión por pares sobre la calidad de vida relacionada con la visión en ECA de bevacizumab.

La agudeza visual no representa la calidad de la visión en general (como el hecho de poder ver objetos con bajo contraste). Por lo tanto, para valorar la calidad de vida global relacionada con la visión se dispone de cuestionarios como VFQ-25 que valoran la función visual. Se ha demostrado que cambios entre 3,6 y 15 puntos en el cuestionario VFQ-25 se corresponden con cambios de tres líneas en agudeza visual, en pacientes con DMAE. Por lo tanto, para una mejora clínicamente relevante se necesita un aumento de, al menos, 3,6 puntos en el cuestionario. (Zechmeister *et al.*, 2011).

Eficacia

Ensayos clínicos aleatorizados de ranibizumab

De forma general, los estudios muestran diferencias estadísticamente significativas, aunque no necesariamente clínicamente relevantes, en el cambio medio en agudeza visual entre los grupos de tratamiento anti-VEGF vs. tratamiento estándar. En los estudios en los que se evalúa la proporción de pacientes que consiguen una mejora clínicamente relevante en el número de letras o de líneas, la mayoría de los pacientes no consiguen esta mejora.

Resultados tras dos y tres años de seguimiento:

ECA DRCRnet. Los resultados a dos años indican que se mantienen los beneficios obtenidos a un año de seguimiento para los grupos de tratamiento ranibizumab asociado a láser (administración temprana o en diferido) vs. tratamiento con láser, para las variables ganancia de ≥ 2 y 3 líneas, pérdida de ≥ 2 y 3 líneas y cambio medio en agudeza visual logMAR. Por otra parte, tras un año de seguimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento y el grupo control para la variable cambio medio en grosor macular central, a favor de los grupos de tratamiento. Estas diferencias desaparecen tras dos años de seguimiento.

ECA RESTORE. El estudio de extensión está en desarrollo y proporcionará resultados hasta tres años de tratamiento con ranibizumab (Bandello *et al.*, 2012). Aunque se permite el cruce de los pacientes del grupo de tratamiento con láser al grupo ranibizumab.

ECA RISE-RIDE. Se han publicado los resultados tras tres años de tratamiento (Brown *et al.*, 2013). Los pacientes del grupo de tratamiento con terapia simulada podían cruzar de brazo y recibir tratamiento mensual con ranibizumab 0,5 mg. Los resultados de eficacia observados para 24 meses de seguimiento (cambio medio en BCVA y reducción en grosor macular central) se mantienen para un año adicional de tratamiento (36 meses) para los pacientes originalmente aleatorizados a los grupos de tratamiento con ranibizumab.

Análisis de subgrupos:

Se han realizado análisis de subgrupos en los ECA RESTORE, RESOLVE y DRCRnet, según las características basales de los pacientes, incluyendo tratamiento previo, tipo de EMD (focal o difuso), grosor macular central o agudeza visual basal. El cambio medio en agudeza visual es superior para los grupos de tratamiento con ranibizumab en cada subgrupo evaluado en el ECA RESOLVE [según grosor macular central (\leq o $>$ 400 μ m), AV (\leq o $>$ 60 letras), EMD (focal o difuso)], con diferencias similares entre los grupos de tratamiento con ranibizumab vs. terapia simulada.

De forma análoga, el ECA RESTORE muestra la superioridad de ranibizumab (en monoterapia o asociado a láser) vs. láser para cada subgrupo evaluado en relación a la ganancia de agudeza visual. Se observa que los pacientes con AV > 73 letras consiguen menos ganancia de agudeza visual que aquellos con menor agudeza visual basal (prácticamente mantienen el mismo nivel de agudeza visual inicial y no presentan ganancia). De forma similar, los pacientes con grosor macular central < 300 micras obtienen menos ganancia en agudeza visual que aquellos con mayor grosor macular central basal y no presentan reducción del grosor macular central en relación a solo laserterapia.

Estos resultados se correlacionan adecuadamente con los obtenidos en el ECA DRCRnet en el que no hay diferencias clínicamente relevantes en los resultados a un año según los distintos subgrupos evaluados. Se observa que pacientes con peor agudeza visual basal (<65 letras) o mayor grosor macular central (> 400 micras) obtienen mayor beneficio en todos los grupos de tratamiento que pacientes con mejor agudeza visual o menor grosor macular central.

Se observa beneficio del tratamiento con ranibizumab sobre el tratamiento control para todos los análisis de subgrupos realizados. Aunque los estudios no tienen potencia suficiente para esos análisis específicos de subgrupos, sugieren que la agudeza visual y el grosor macular central basal pueden influir en los resultados (Bandello *et al.*, 2012).

En los ECA RISE RIDE, un análisis de subgrupos preestablecido indicó que los resultados para la variable principal, según pacientes con glucemia adecuadamente ($HbA_{1c} \leq 8\%$) o mal controlada ($HbA_{1c} > 8\%$) en el momento basal, eran consistentes con los obtenidos para la población global evaluada. Resultados similares se observaron para los subgrupos clasificados según agudeza visual basal (> o \leq de 55 letras) y según tratamiento previo para EMD.

Ensayos clínicos aleatorizados de bevacizumab

Resultados tras dos años de seguimiento:

En el ECA Michaelides *et al.*, (2012), se observa que a dos años de seguimiento se mantienen los beneficios obtenidos a un año de seguimiento para los grupos de tratamiento con bevacizumab en relación a ganancia ≥ 2 y 3 líneas de agudeza visual y cambio medio en agudeza visual.

En el ECA Soheilian *et al.*, (2012) no se observan diferencias significativas entre los grupos en relación a cambio medio en agudeza visual, la cual se observaba tras un año de seguimiento.

Análisis de subgrupos:

Únicamente se describen resultados por subgrupos en el ECA de Soheilian *et al.*, 2009, según grosor macular central (< 300 micras, 300 – 399 micras y ≥ 400 micras). Para el global de los pacientes no se observa diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos de tratamiento en la reducción del grosor macular central. Según subgrupos, se observan diferencias significativas para el subgrupo de pacientes con grosor macular central inicial ≥ 400 micras a todos los tiempos evaluados excepto a la semana 24.

▪ **Comparaciones indirectas para la evaluación de la Eficacia de ranibizumab vs. bevacizumab**

Las asunciones generales a valorar en los estudios de comparaciones indirectas son: homogeneidad/heterogeneidad, similitud (clínica, metodológica y estadística), consistencia (entre resultados directos e indirectos) e independencia (Anexo X).

Al evaluar la heterogeneidad y similitud de los ECA incluidos en los estudios de comparaciones indirectas se observa que hay ciertas variaciones en relación a la población (criterios de selección y tamaño de los ECA), duración del seguimiento y regímenes de tratamiento (protocolos de tratamiento, retratamiento y rescate). Las principales características diferenciales para los ECA de ranibizumab y bevacizumab (vs. terapia estandar) ya han sido discutidas anteriormente.

Aun así, las diferencias entre los ECA son asumibles y se han realizado análisis de sensibilidad para verificar que los resultados obtenidos son sólidos y consistentes. Por otra parte, se observa cierto grado de heterogeneidad estadística en los metanálisis de comparaciones directas por lo que se asume también moderada heterogeneidad para las comparaciones indirectas, la cual se considera razonable. No se ha detectado inconsistencia significativa entre la evidencia directa disponible con las estimaciones de las comparaciones indirectas.

Por lo tanto, a falta de disponer de evidencia directa que evalúe ambos fármacos, o cuando ésta es preliminar, puede considerarse la evidencia indirecta aunque ha de contemplarse la incertidumbre que conllevan sus resultados. Las conclusiones obtenidas de las comparaciones indirectas han de ser interpretadas y valoradas con precaución.

A continuación se indican las peculiaridades de los distintos estudios de comparaciones indirectas que se han considerado en el informe. Los tres estudios contienen resultados consistentes entre sí. Los resultados de los metanálisis sugieren que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos para las variables de eficacia evaluadas, con seguimiento de uno y dos años. Por otra parte, los resultados de las comparaciones indirectas también son consistentes con los resultados del ECA comparativo de Nepomuceno *et al.*, (2013) (resultados tras un seguimiento final de un año).

En las **comparaciones indirectas realizadas en el informe de la Cochrane** se seleccionan los ECAs con resultados de seguimiento de seis a 12 meses. Para los ECAs de ranibizumab se agregan los resultados de los grupos de tratamiento ranibizumab monoterapia y ranibizumab asociado a láser. Como comparadores se asumen el tratamiento con láser y terapia simulada, siempre y cuando esté disponible el tratamiento con láser como terapia de rescate. Las variables evaluadas son ganancia ≥ 2 y ≥ 3 líneas. El tratamiento estadístico de los datos se realiza mediante modelos de regresión logísticos de efectos aleatorios (xtmelogit en software Stata 12.0).

En el **informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por el Institute for clinical and economic review (ICER)** se seleccionan los ECA con resultados de seguimiento de seis a 24 meses. Para los ECA de ranibizumab se agregan los resultados de los grupos de tratamiento ranibizumab monoterapia y ranibizumab asociado a láser. Como comparadores se asumen el tratamiento con láser y terapia simulada, siempre y cuando esté disponible el tratamiento con láser como terapia de rescate. Las variables evaluadas son ganancia ≥ 2 y cambio medio en agudeza visual, letras ETDRS. Excluyen del análisis el ECA READ, al cual se le asigna calidad metodológica baja. El tratamiento estadístico de los datos se realiza mediante las comparaciones indirectas por pares con el programa de CADTH para comparaciones indirectas (según el método de Bucher *et al.*).

En las **comparaciones** realizadas por Ford *et al.*, (2012) se seleccionan los ECA con resultados de seguimiento de seis a 12 meses. Se realizan de forma separada las comparaciones con los ECA de ranibizumab monoterapia, ranibizumab asociado a láser temprano y ranibizumab asociado a láser diferido. Como comparador se selecciona únicamente el tratamiento con láser. Las variables evaluadas son proporción de pacientes con ganancia de ≥ 2 líneas de agudeza visual,

cambio medio en agudeza visual, logMAR y cambio en grosor macular central. Se emplea la estadística bayesiana (*software WinBUGS método de simulación Monte Carlo de cadenas Markov*).

▪ **Evaluación comparada de la Seguridad de ranibizumab vs. bevacizumab**

Los pacientes con diabetes se enfrentan a complicaciones sistémicas además de las oculares, particularmente al riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. Por otra parte, los eventos adversos graves cardiovasculares también se han de vigilar debido al riesgo descrito tras el empleo de bevacizumab como tratamiento sistémico para el cáncer. Por estos motivos, evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ranibizumab y bevacizumab es de crucial importancia.

En general, la calidad de la evidencia relativa a la seguridad es baja, para ambos fármacos, como también se ha observado en el ECA de Nepomuceno *et al.*, (2013). Principalmente se debe a que la mayoría de eventos adversos analizados se caracterizan por su baja incidencia por lo que es poco probable que se detecten en estudios con diseño de ECA. La evaluación de la evidencia en los ECA se considera insuficiente. Por otra parte, en los ECAs de bevacizumab vs. terapia estandar no se recogen los eventos adversos sistemáticamente. De este modo se observa contraste en el modo de recoger/evaluar los resultados relativos a seguridad en los ECA de ranibizumab (patrocinados por la industria) y en los ECAs de bevacizumab (de menor tamaño, promovidos por entidades y profesionales en el ámbito público) con respecto a terapia estandar. Por estos motivos es complicado realizar comparaciones indirectas para las variables relacionadas con seguridad con los resultados de los ECAs de ranibizumab y bevacizumab.

En relación a los eventos adversos sistémicos, específicamente, para los eventos tromboembólicos arteriales (que incluyen infarto de miocardio e ictus no mortal y muerte debida a causa vascular -causa potencial vascular o causa desconocida-) no se observan diferencias estadísticamente significativas para ranibizumab o bevacizumab con respecto a la terapia estándar en los distintos ECA evaluados, excepto en el caso de ranibizumab, ECA DRRCRnet, con resultados a favor del grupo ranibizumab. Por otra parte, en relación a la mortalidad global (definida como aquella causada por cualquier causa potencial vascular, causa desconocida o causa no vascular), para ranibizumab, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre el fármaco con respecto a la terapia estándar excepto en los ECA RISE-RIDE, resultados a favor del grupo control.

El ECA DRRCRnet, con una población tratada similar a la evaluada en RISE-RIDE, también con duración de dos años, proporciona resultados opuestos a los observados en los ECA RISE-RIDE. Se ha de señalar que el régimen fijo de tratamiento mensual con ranibizumab en RISE-RIDE es distinto del régimen flexible o individualizado establecido en el ECA DRRCRnet.

Posteriormente se ha publicado la extensión de los ECA RISE-RIDE, resultados tras tres años de seguimiento (Brown *et al.*, 2013). Como se ha comentado, los pacientes del grupo de tratamiento con terapia simulada podían cruzar de brazo y recibir tratamiento mensual con ranibizumab 0,5 mg. En relación a la seguridad del fármaco, los resultados fueron consistentes con los observados tras dos años de seguimiento. Por otra parte, si bien es cierto que los eventos adversos sistémicos (mortalidad global y eventos adversos graves potencialmente relacionados con la inhibición sistémica de VEGF) parece que aumentan al hacerlo la dosis de ranibizumab administrada, 0,3 mg vs. 0,5 mg, las diferencias observadas entre ambos grupos de tratamiento no son estadísticamente significativas. En base a esta consideración la FDA finalmente aprobó el empleo de ranibizumab 0,3 mg para EMD en agosto de 2012.

También se ha publicado el análisis intermedio del estudio de extensión del ECA RESTORE (resultados finales tras tres años de seguimiento). En este análisis intermedio (Lang *et al.*, 2013) se proporcionan los resultados tras dos años de seguimiento de los pacientes. Se permitió desde el mes 12, final del periodo de seguimiento del ECA original, que los pacientes del grupo de tratamiento con láser recibieran ranibizumab. En relación a la seguridad del fármaco, los resultados fueron consistentes con los observados tras el primer año de seguimiento.

Algunos estudios (RESTORE, DRRCRnet, RISE-RIDE, BOLT) excluían pacientes con hipertensión no controlada o evento cardiovascular previo lo cual podría limitar la generalización de los resultados a la población diabética.

Por lo tanto, actualmente los resultados disponibles en los ECA no son suficientes para afirmar que ambos fármacos son seguros para el tratamiento del EMD.

Se necesitan estudios observacionales con un mayor número de pacientes y mayor seguimiento. Los estudios observacionales localizados hasta la fecha para el tratamiento con bevacizumab en pacientes con EMD no aportan información nueva adicional con respecto a la seguridad. Hasta el momento no se ha localizado ningún estudio observacional que evalúe la seguridad de ranibizumab en pacientes tratados para EMD.

Por otra parte, se disponen de estudios comparativos para ambos fármacos en el tratamiento de otras patologías oculares.

Así pues hay evidencia disponible sobre el perfil de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en diversos ECA (Martin *et al.*, 2011 y Subramanian *et al.*, 2010). El ECA CATT realizado en EEUU (tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad) está promovido por el *National Eye Institute*, de 1200 pacientes aleatorizados a recibir ranibizumab 0,5 mg o bevacizumab 1,25 mg mensualmente o "si precisa" (Martin *et al.*, 2011). Para seguimiento final de un año, no se observan diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad y eventos tromboticos arteriales o venosos entre los pacientes tratados con ranibizumab y bevacizumab. Los eventos adversos sistémicos, que incluyen hospitalización por cualquier causa, son superiores para bevacizumab, con diferencias estadísticamente significativas. Por lo que hay controversia en la interpretación de los resultados tras un año de seguimiento. Para el seguimiento final de dos años (Martin *et al.*, 2012) los resultados son consistentes con los anteriormente observados; la proporción de muertes y eventos arteriotromboticos es similar en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

También se dispone de los resultados de seguridad comparada del ECA IVAN, realizado en el Reino Unido, con seguimiento final de dos años (Chakravarthy *et al.*, 2013). Se aleatorizaron 628 pacientes a recibir ranibizumab 0,5 mg o bevacizumab 1,25 mg mensualmente (tratamiento continuo) o "si precisa" (tratamiento discontinuo). La proporción de eventos arteriales tromboticos, las admisiones hospitalarias por fallo cardíaco y la proporción de muertes, no difiere entre ambos grupos de tratamiento.

Recientemente, en noviembre de 2013, se han publicado los resultados del ECA GEFAL realizado en Francia (Kodjikian *et al.*, 2013), de pacientes con DMAE tras seguimiento de un año. Se aleatorizaron 501 pacientes a recibir ranibizumab 0,5 mg o bevacizumab 1,25 mg, "si precisa". La proporción de pacientes con eventos adversos graves es 12,6 % y 12,1 %, para los grupos de tratamiento con bevacizumab y ranibizumab, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La proporción de pacientes con eventos adversos graves sistémicos también es similar para ambos grupos de tratamiento. La mortalidad observada es de 0,8 % vs. 1,3 % para los grupos de tratamiento con bevacizumab y ranibizumab, respectivamente, sin

diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a los eventos trombóticos arteriales o venosos.

También en noviembre de 2013, la Universidad de Oslo ha presentado en el *American Academy Ophthalmology Annual Meeting* los resultados de su estudio LUCAS (*Lucentis Compared to Avastin Study*), avalado por la *Norwegian Medicines Agency*. Este estudio, se ha realizado en Noruega y ha sido promovido por la Universidad de Oslo, de 432 pacientes con DMAE, tratados con ranibizumab 0,5 mg o bevacizumab 1,25 mg. El estudio actualmente está en desarrollo y tendrá un seguimiento final de dos años. Los pacientes recibían el tratamiento mediante un protocolo de “inyección y extensión”. Se tratan durante cada visita independientemente de la actividad de la enfermedad. Si no hay signos de actividad, los intervalos de control y tratamiento se extienden gradualmente. Si hay signos de recurrencia, se acortan los intervalos. El intervalo más corto empleado fue de cuatro semanas y el más largo, 12 semanas. Se han hecho públicos los primeros resultados tras seguimiento de un año. En relación a la seguridad no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los eventos adversos sistémicos graves entre ambos fármacos, si bien hay una tendencia hacia mayor número de eventos arteriotrombóticos con ranibizumab (4,6 % vs. 1,4 %, $p=0,053$). La proporción de pacientes con infarto de miocardio no fatal es 2,8 % y 0 % y la proporción de pacientes con ictus no fatal, 1,4 % y 0,9 %, para ranibizumab y bevacizumab, respectivamente. Se describe una muerte relacionada con eventos vasculares en el grupo de tratamiento con bevacizumab.

Entre las revisiones publicadas recientemente, Schmucker *et al.*, (2012), realizaron una revisión sistemática sobre la seguridad de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. En cuanto a las comparaciones directas, se metanalizaron tres ECA (un total de 1333 pacientes) (Martin *et al.*, 2011), (Biswas *et al.*, 2011) y (Subramanian *et al.*, 2010) que evaluaban la eficacia y seguridad de ranibizumab vs. bevacizumab. Para el seguimiento de un año, no se observaron diferencias entre ambos fármacos en cuanto a eventos tromboembólicos arteriales. Se observó aumento en los eventos adversos oculares, en las infecciones graves y en las alteraciones gastrointestinales para bevacizumab. En relación a las comparaciones indirectas entre ambos fármacos, no se pudieron realizar, ya que no fue posible, en un primer paso, evaluar el perfil de seguridad en los ECA de bevacizumab debido a la baja calidad en la recogida/evaluación de los eventos adversos en estos ECA.

▪ **Evaluación comparada de la utilización del tratamiento. Número de inyecciones intravítreas administradas**

El número de inyecciones del fármaco empleadas (expresadas como media o mediana, según el ECA) refleja el protocolo establecido para el estudio. De este modo, los pacientes que reciben el fármaco según criterios de retratamiento reciben menor número de inyecciones que aquellos pacientes en estudios con dosis fijas establecidas.

Para los ECA de ranibizumab y bevacizumab con respecto a terapia estandar, en un extremo, se observa en el ECA de bevacizumab, Soheilian *et al.*, resultados a dos años, la administración media de 3,1 inyecciones de bevacizumab. En el otro extremo se observa, para los ECA RISE-RIDE, resultados a dos años, la administración media de 20,9 y 21,9 inyecciones de ranibizumab, para cada uno de los ECA, respectivamente.

Conclusiones de eficacia y seguridad

▪ Evaluación directa de la eficacia y seguridad comparada de ranibizumab vs. bevacizumab:

Se ha evaluado de forma directa la **eficacia** de ranibizumab vs. bevacizumab en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de calidad media. Para el seguimiento final de un año, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación a la mejora de la agudeza visual (cambio en logMAR y ganancia de ≥ 2 y ≥ 3 líneas) ni en relación a la reducción del grosor macular central.

En relación a la **seguridad**, no se observan cambios significativos en la presión intraocular media (con respecto al valor basal) en ninguno de los grupos de tratamiento. Ningún paciente sufre infarto de miocardio, ictus o sangrado intestinal.

Se continúan desarrollando ECA comparativos *head to head* ranibizumab vs. bevacizumab que aportarán evidencia adicional directa de la eficacia y seguridad comparada entre ambos fármacos.

▪ Evaluación indirecta de la eficacia y seguridad comparadas de ranibizumab vs. bevacizumab:

- Los resultados obtenidos a partir de las **comparaciones indirectas** ajustadas realizadas indican que no se observan diferencias estadísticamente significativas en la **eficacia** de ranibizumab y bevacizumab en relación a la mejora de la agudeza visual (cambio en logMAR y ganancia de ≥ 2 y ≥ 3 líneas) ni en relación a la reducción del grosor macular central (resultados tras seguimiento entre seis y 24 meses).
- El **perfil de seguridad** de ranibizumab vs. bevacizumab contiene elementos de incertidumbre. La valoración de los eventos adversos en los ECA de ambos fármacos y estudios observacionales de bevacizumab, indican incidencia baja y similar para ranibizumab y bevacizumab en relación a eventos adversos oculares (endofthalmitis y desprendimiento de retina) y no oculares (eventos tromboembólicos y mortalidad) en el primer y segundo año de seguimiento.
- La información sobre las notificaciones de reacciones adversas (RAM) asociadas a ranibizumab y a bevacizumab (para administración intraocular) registradas en FEDRA tiene un valor limitado debido al escaso número de notificaciones registradas. No existen diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a la gravedad de las RAM, la proporción de notificaciones de las principales RAM oculares (endofthalmitis, desprendimiento de retina, cataratas, glaucoma, ceguera) y de las principales RAM cardiovasculares (cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral). Los datos disponibles son consistentes con la información encontrada sobre las variables de seguridad de los ensayos clínicos y estudios observacionales, lo que sugiere que en las condiciones de práctica clínica ambos fármacos (en su administración intraocular) tendrían un perfil de seguridad sustancialmente similar.

Parte 2.

Evaluación de la eficiencia

Objetivos

- Evaluar la eficiencia de ranibizumab y bevacizumab intravítreos en el tratamiento del edema macular diabético.

Metodología

La evaluación de la eficiencia se basó en los siguientes ítems:

1. Revisión sistemática de la literatura.
2. Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria.
3. Evaluación económica basada en la información de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al SSPA.

Revisión sistemática de la literatura

Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficiencia se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 13 de septiembre de 2013.

Las bases de datos consultadas fueron Medline (OvidSP), Embase (embase.com), SCI expanded (*Web of knowledge*), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y la *Cochrane Library*. Además, se realizaron búsquedas en diversas páginas como *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) y en *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA). También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Las búsquedas bibliográficas fueron efectuadas por técnicos expertos en documentación e información de medicamentos de la AETSA.

En el Anexo XII se especifican las estrategias de búsqueda en *MEDLINE* y *EMBASE*. El resto de las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando términos controlados. No se ha aplicado restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

Criterios de selección

Para la selección de los artículos, los criterios de inclusión utilizados fueron:

- *Población*: pacientes con edema macular diabético, de cualquier tipo: EMD focal, difuso y clínicamente significativo. Pacientes naïve a cualquier tipo de tratamiento y aquellos que han recibido tratamiento previo (láser, antiVEGF, corticoides) y pacientes refractarios a la terapia con láser o que no son candidatos a recibir sesiones adicionales de láser.
- *Intervención*: tratamiento intravítreo con ranibizumab o bevacizumab. Administración de más de una dosis del fármaco.
- *Comparador*: tratamiento con el fármaco anti VEGF complementario al considerado como grupo intervención: ranibizumab o bevacizumab, o terapia alternativa (fotocoagulación con láser, glucocorticoides, vitrectomía, inyección simulada o placebo).
- *Resultados*: costes directos e indirectos, ratio coste-eficacia incremental, ratio coste-efectividad incremental, ratio coste-utilidad incremental, ratio coste-beneficio y valores de impacto presupuestario.
- *Diseño*: estudios e informes de evaluación que contengan evaluaciones económicas, análisis de costes o análisis de impacto presupuestario.

Criterios de exclusión:

- *Intervención*: administración de una única dosis intravítrea del fármaco.
- *Resultados*: resultados evaluados a menos de seis meses de seguimiento.
- *Diseño*: estudios sin información económica.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura sobre eficiencia económica

Para la realización de la revisión sistemática, se realizó una primera selección de los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión. La evaluación de la calidad de los estudios finalmente incluidos se efectuó utilizando la escala específica propuesta por el *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado a España (CASPe) para evaluaciones económicas. Se sintetizaron los resultados de cada estudio incluido, elaborándose tablas con las características descriptivas y los datos más relevantes.

Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria

Desde la AETSA, se realizó una petición formal a los laboratorios Novartis® y Roche® para que remitieran toda la información que consideraran necesaria para la valoración del tratamiento con ranibizumab y bevacizumab en pacientes con edema macular diabético.

Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al SSPA

En vista a las conclusiones arrojadas en la primera parte de este informe, se ha realizado una descripción de los costes de las diferentes alternativas (ranibizumab y bevacizumab), así como una estimación del impacto económico de dichos tratamientos bajo la perspectiva del SSPA con un horizonte temporal de un año.

El estudio de minimización de costes se usa cuando se comparan dos terapias, fármacos en este caso, con la misma eficacia. Dado que no hay diferencias en las consecuencias de las intervenciones, el objetivo es identificar la alternativa con un coste más bajo, es decir, buscar la opción más barata. En nuestro caso, vamos a considerar únicamente los costes farmacológicos de los dos tratamientos.

El análisis de impacto presupuestario consiste en la estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario por la modificación en la atención de una patología o grupo de pacientes concretos con la introducción o eliminación de una intervención sanitaria. Su función principal consiste en proporcionar al decisor una estimación de la alteración en los costes de la atención sanitaria. El análisis nos permitirá establecer qué ahorro le supondrá para el SSPA la sustitución de ranibizumab por bevacizumab para el tratamiento del EMD en el período de tiempo de un año.

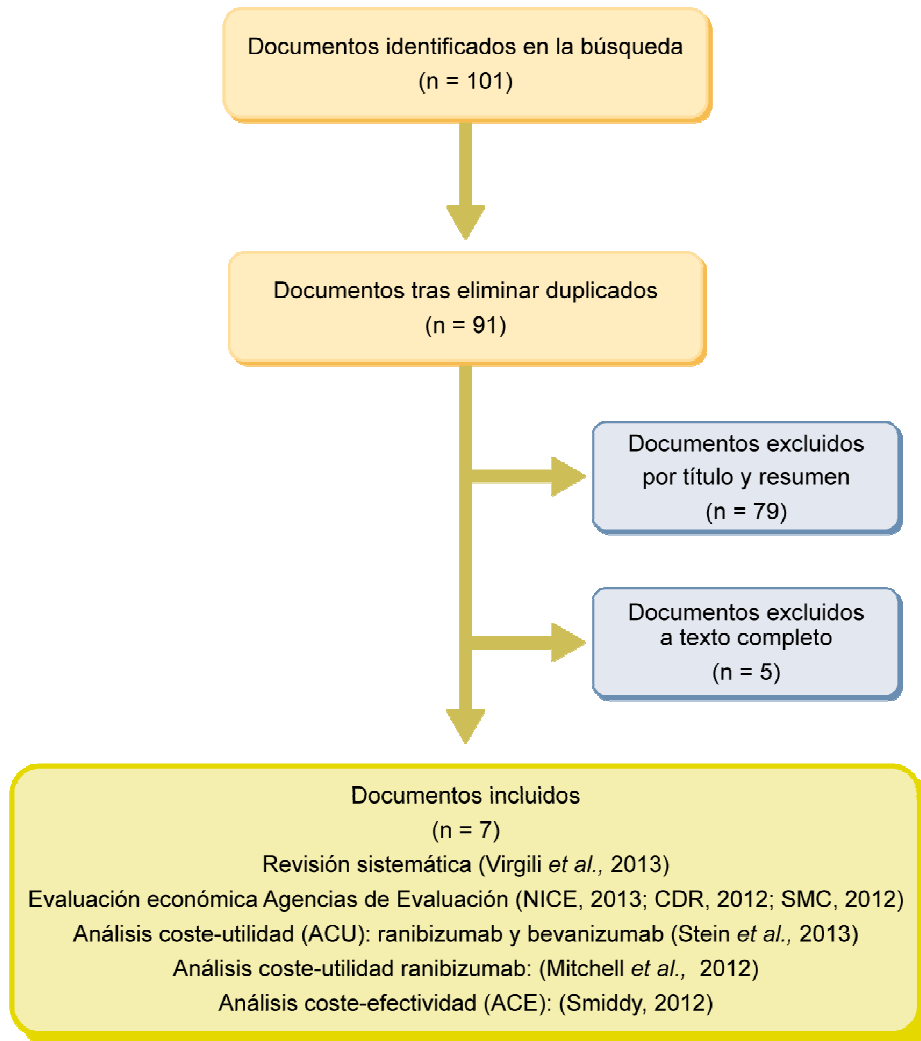
Resultados

Revisión sistemática de eficiencia

La búsqueda bibliográfica permitió localizar un total de 101 referencias en las distintas bases de datos consultadas. Una vez eliminadas las duplicidades entre las distintas bases de datos, se revisaron por título y resumen 91 referencias, de las cuales fueron seleccionadas para su revisión a texto completo 12. Los artículos excluidos, junto con el motivo de dicha exclusión, se recogen en el anexo XIII. Finalmente se incluyeron en la revisión un total de 7 trabajos, un informe de revisión, tres evaluaciones realizadas por organismos de evaluación (NICE, el *Common Drug Review* (CDR) y *Scottish Medicines Consortium* (SMC)) que incluían aspectos de eficiencia, y tres artículos originales. En la Tabla 1 se detallan los estudios localizados en las diferentes bases de datos, y en la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos.

Tabla 1. Referencias localizadas en las búsquedas estructuradas según base de datos consultada	
Base de datos	Número de referencias
Medline	19
EMBASE	70
SCI	5
CRD Databases	0
Cochrane Library	2
NICE	2
NIHR HTA	3
INAHTA	0
TOTAL	101

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática



En la Tabla 2 se presentan las principales características de los tres artículos originales incluidos en la revisión, ordenados por diseño y año de publicación. Para los tres estudios se muestra el país de realización, el tipo de análisis económico realizado, la perspectiva adoptada por los autores, el tipo de modelo así como la duración del mismo y la tasa de descuento aplicada, las intervenciones comparadas, la población de estudio, medidas de resultado, y si presentan análisis de sensibilidad con indicación del tipo.

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia

Referencia País	Tipo Estudio/perspectiva	Tipo de modelo/horizonte temporal. Tasa de descuento	Intervenciones comparadas	Población	Medida resultados	Análisis sensibilidad
Stein <i>et al.</i>, (2013). Estados Unidos	ACU. Sistema	Modelo de Markov. 25 años. 3 % en costes y resultados	Láser focal Ranibizumab + láser focal temprano inmediato Ranibizumab + láser focal diferido a posteriori Bevacizumab + láser focal inmediato Bevacizumab + láser focal a posteriori Láser focal + triamcinolona	Pacientes con 57 años de edad, tratados por primera vez de la enfermedad (EMD clínicamente significativo)	Dólares por AVACs	Univariantes, probabilístico y de doble vía
Mitchell <i>et al.</i>, (2012). Reino Unido	ACU. Sistema	Modelo de Markov. 15 años. 3,5 % en costes y resultados	Ranibizumab Ranibizumab + láser Láser	Pacientes de 63 años de edad, con EMD (datos del ECA RESTORE)	Libras por AVACs	Univariantes y probabilístico
Smiddy (2012). Estados Unidos	ACE. Sistema	Coste a un año. No procede	Láser Corticoides intravítreo Agentes anti-VEGF	No se recoge	AV, coste por terapia, coste por línea ahorrado, coste por línea-año ahorrado y coste por AVAC ahorrado	No

Calidad de los estudios

La calidad general de los estudios originales incluidos puede calificarse como buena, a excepción del artículo de Smiddy, 2012. En el anexo XIV se recogen las tablas elaboradas para cada evaluación incluida, basadas en la lista de comprobación proporcionada por el grupo CASPe.

El estudio de Stein *et al.*, (2013), ha sido el único estudio localizado que realizó una evaluación económica completa, en concreto un análisis de coste-utilidad, incluyendo el tratamiento con bevacizumab en el modelo. La calidad del estudio es alta. Definieron con claridad la pregunta de investigación, describieron las alternativas, indicaron las fuentes de los parámetros clínicos utilizados, evaluaron costes y consecuencias por separado, presentaron análisis incrementales e incluyeron análisis de sensibilidad apropiados. Smiddy, (2012) también incluyó bevacizumab como tratamiento del EMD, motivo por el cuál se ha incluido este estudio en la revisión, a pesar de que la calidad del estudio es baja. No se describieron los costes, ni se presentaron análisis incrementales y no se realizó ningún análisis de sensibilidad. Por último, el trabajo de Mitchell *et al.*, (2012) presenta un calidad metodológica alta según la escala de medición de calidad utilizada, si bien se debe considerar también que se trata de un trabajo financiado por la empresa comercializadora de ranibizumab (Novartis).

Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficiencia

En primer lugar se localizó una revisión sistemática de estudios de evaluación económica de los fármacos anti-VEGF en pacientes con edema macular diabético publicada por *The Cochrane Collaboration* (Virgili *et al.*, 2013). La búsqueda realizada en esta revisión incluyó la literatura publicada hasta junio de 2012. Los trabajos incluidos fueron el artículo también localizado en nuestra revisión de Mitchell *et al.*, (2012) que elaboraron un análisis de coste-utilidad del tratamiento de ranibizumab monoterapia o combinado con láser versus láser monoterapia, y un informe de evaluación del NICE (2011). En la fecha en la que se publicó este estudio, el NICE emitió una revisión del informe anteriormente emitido (NICE 2013), que no fue incluido en el informe de Virgili *et al.*, (2013) pero sí en nuestra revisión. También se localizaron dos evaluaciones más realizadas por Organismos de Evaluación (CDR, 2012 Y SMC, 2012).

Por último, se localizaron dos estudios originales adicionales, un análisis de coste-utilidad de varias intervenciones utilizadas en el tratamiento del EMD, entre las que incluía el tratamiento con ranibizumab y bevacizumab (Stein *et al.*, 2013), y un estudio de coste-efectividad (Smiddy, 2012) de las terapias utilizadas en el tratamiento del EMD (incluido el tratamiento con ranibizumab y bevacizumab). A continuación, se describen los aspectos más relevantes de los estudios incluidos en la revisión, agrupados según su diseño y año de publicación.

Revisión sistemática. Estudio de Virgili *et al.*, (2013). *The Cochrane Collaboration*

Como se ha comentado en la parte I de este informe, el objetivo de este trabajo publicado por *The Cochrane Collaboration* fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con fármacos anti-VEGF en pacientes con EMD mediante una revisión sistemática con metanálisis de los ECA publicados. Además, se comparó la eficacia de los distintos anti-VEGF entre sí. También se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas.

Para esta parte del informe se van a extraer los resultados de eficiencia, a través de la revisión sistemática de evaluaciones económicas realizadas en este trabajo.

La búsqueda realizada de estudios económicos les permitió localizar un total de 12 referencias. Los trabajos finalmente seleccionados fueron dos, Mitchell *et al.*, (2012) y una evaluación económica del NICE (2011) como respuesta a un informe realizado por Novartis, laboratorio interesado en la comercialización de ranibizumab en el tratamiento del EMD. Cuando la revisión de este trabajo se estaba llevando a cabo, el NICE publicó una actualización del trabajo antes publicado. Este trabajo no pudo ser incluido en la revisión aunque sí se hizo un breve resumen. Dentro del apartado, informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, incluimos la actualización del informe del NICE (NICE, 2013).

Estudios incluidos

Los dos estudios incluidos [NICE 2011 y Mitchell *et al.*, (2012)] tenían como objetivo obtener el coste-utilidad de ranibizumab, solo o combinado con láser, *versus* láser monoterapia en el tratamiento del EMD. En la revisión únicamente se incluyó la comparación entre ranibizumab *versus* láser puesto que la terapia combinada fue una estrategia dominada por la estrategia de ranibizumab monoterapia.

NICE 2011 ofreció una evaluación del informe emitido por Novartis en cuanto a la efectividad clínica y el coste-efectividad de ranibizumab monoterapia y ranibizumab en combinación con láser en comparación con láser solo. El objetivo del informe emitido por la industria era la aprobación de comercialización de ranibizumab en el Reino Unido. El Grupo de expertos (ERG, *Expert Review Group*) del NICE se encargó de la revisión del informe. Las características del estudio están recogidas en la siguiente tabla (Tabla 3).

Tabla 3. Características del informe del NICE 2011	
Tipo de análisis económico	Análisis coste-utilidad.
Población	Pacientes con edema macular debido a retinopatía diabética en fase III ECA RESTORE y DRRCRnet. READ2 fue excluido debido a que el tiempo de seguimiento y la dosis de tratamiento eran inadecuados.
Intervención	Ranibizumab solo o añadido a láser.
Comparadores	Láser.
Perspectiva, horizonte temporal	Perspectiva del proveedor de servicios de salud. Seguimiento de 12 a 24 meses en estudios incluidos. Modelo de 15 años de duración.
Modelo usado y asunciones (originales presentados por la industria)	<p>Las características principales del modelo original eran las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Las probabilidades de transición entre los estados de salud en el año 1 se obtuvieron de los cambios en la BCVA en RESTORE. Los efectos del tratamiento al año 2 se consideraron estables en base a los datos de DRRCRnet. 2. Los datos de utilidades se obtuvieron de los datos del cuestionario EQ-5D procedentes de RESTORE. Se transformaron usando la tarifas sociales estándares y relacionándolas con la BCVA en el ojo tratado a través de una regresión lineal. <p>Una vez emitidos los comentarios del ERG, los supuestos del modelo revisados por la industria fueron:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los pacientes que recibieron ranibizumab deberían recibir 2 inyecciones adicionales en el año 3 de tratamiento y 1 adicional en el año 4. Para los pacientes que recibieron tratamiento con láser, se asumió que se aplicaría el tratamiento una vez al año en los años 3 y 4. 2. Una vez revisado el modelo, la industria presentó un análisis en el que se simulaba que el 35 % de los pacientes eran tratados en ambos ojos. El tratamiento y monitorización se producía en la misma visita, siendo el coste del tratamiento el doble. El análisis también consideró una reducción de los costes de la pérdida severa de visión (ya que muy pocos pacientes presentarían ceguera en ambos ojos). El análisis asumió que el segundo ojo tratado obtendría una ganancia de utilidad de un cuarto de la magnitud de la ganancia lograda en el primer ojo, es decir, un 25 % menos de AVAC.

Tabla 3. Características del informe del NICE 2011 (continuación)	
Modelo usado y asunciones (originales presentados por la industria) (continuación)	<p>3. El modelo revisado asumió que el 43 % de la cohorte de pacientes considerada permanecerían vivos en el periodo de duración del modelo (15 años), mientras que en el modelo original se asumió un 65 %.</p> <p>4. Se estimaron diferentes modelos según los datos de diferentes fuentes.</p> <p>Conclusiones adoptadas por el Comité: En conclusión, el Comité consideró que aunque el modelo revisado era más robusto, todavía el modelo presentaba algunos supuestos poco realistas de la práctica clínica.</p>
Datos de efectividad	RESTORE, DRCRnet
Coste. Precios y uso de recursos	<p>Coste del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Coste de ranibizumab: 761,20 £ por inyección. ▪ Tratamiento con ranibizumab y láser en un paciente externo básico: 150 £ por visita ▪ Terapia combinada: inyecciones de ranibizumab y sesión de láser en la misma visita: 184 £ por visita. ▪ Visita a pacientes monitorizados: 126 £ cada una (*). ▪ Coste de la pérdida de visión: ▪ Coste asociado con la pérdida severa de visión para pacientes con bajo BCVA en el ojo tratado (0-25 o 26-35 letras), independientemente de la visión en el ojo no tratado: 6.067 £ en el primer año y 5.936 £ en los años sucesivos. (†) (‡).
Descuento	No se menciona.
Resultados y análisis de sensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparación de ranibizumab monoterapia y láser: RCUI 30.277 £/AVAC. Para el subgrupo de pacientes con un grosor macular central superior a 400 micras, RCUI 21.418 £/AVAC. ▪ Tratamiento en ambos ojos al 35 % de los pacientes: RCUI 44.400 £/AVAC. Subgrupo de pacientes con un grosor macular central superior a 400 micras, RCUI 35.719 £/AVAC. ▪ Utilidades re-estimadas de los datos de RESTORE, usando un modelo con variables, características de los pacientes y complicaciones de diabetes incluidas adicionales. RCUI: 33.857 £/AVAC. ▪ Valores de utilidades de el mejor ojo estudiado por otras fuentes: RCUI 12.312 £/AVAC -12.610 £/AVAC (Sharma), RCUI 24.779 £/AVAC (Lloyd), RCUI 23.664 £/AVAC (Brazier et al.,2012).
<p>(*) Los pacientes que recibían ranibizumab monoterapia. Se asumió 12 visitas en el primer año y 10 visitas en el segundo año; los pacientes que recibían terapia combinada tenían 12 visitas en el primer año y 8 visitas en el segundo año; aquellos que recibían solo láser en el primer y segundo año, y todos los pacientes del tercer año en adelante tenían 4 visitas por año. Para el tratamiento de ranibizumab monoterapia, la visita para tratamiento se entendió que incluía la monitorización también, mientras que para los pacientes que recibieron ranibizumab y láser requerían visitas separadas para el tratamiento y la monitorización.</p> <p>(†) En este coste se incluyó la ayuda por la baja visión, rehabilitación, cuidados residenciales, servicios de enfermería, cuidados comunitarios y el coste de complicaciones asociadas como depresión.</p> <p>(‡) Los datos de costes usados por la industria se obtuvieron de un estudio de costes de ceguera en el Reino Unido que se centraba en pacientes con EM debido a la edad (Meads y Hyde, 2003), cuyos costes fueron ajustados por la tasa de inflación.</p>	

El Comité consideró que el modelo realizado por la industria, que proporcionó una RCUI para ranibizumab monoterapia comparado con láser de 30.277 £ por AVAC ganado, subestimó la RCUI debido a los supuestos poco realistas del modelo (a pesar de las primeras recomendaciones del Comité al laboratorio). Cuando estos supuestos se cambiaban a otros valores plausibles, las RCUI variaban al alza considerablemente. El Comité concluyó que, teniendo en cuenta el cambio en los supuestos que se les podía aplicar al modelo, la RCUI superaría una cifra considerada como eficiente, por lo que ranibizumab no sería recomendado para el tratamiento del EMD.

En el informe del NICE se puso en relieve la evidencia acerca del uso de bevacizumab para el tratamiento de esta patología en Inglaterra y Wales aún fuera de ficha

técnica. Por ello, consideró fundamental la realización de análisis de coste-efectividad que comparasen directamente ranibizumab y bevacizumab, aunque ello no les eximiese de emitir recomendaciones acerca del uso de ranibizumab.

Mitchell *et al.*, (2012) desarrollaron un modelo de coste-utilidad para estimar la eficiencia de ranibizumab en el tratamiento del EMD. El trabajo fue financiado por Novartis y entre los autores se encontraba un trabajador de dicha industria. En la Tabla 4 se resumen las características de este estudio.

Tabla 4. Características del estudio de Mitchell <i>et al.</i>, (2012)	
Tipo de análisis económico	Análisis coste-utilidad.
Población	Pacientes con edema macular debido a retinopatía diabética en fase III ECA RESTORE y DRRCRnet.
Intervención	Ranibizumab solo o combinado con láser.
Comparadores	Láser
Perspectiva, horizonte temporal	Seguimiento de 12 a 24 meses en estudios incluidos. Modelo de 15 años de duración.
Modelo usado y asunciones	<p>El modelo tiene un horizonte temporal de 15 años, y considera 8 estados de salud definidos según el BCVA en el ojo tratado (categorías en intervalos de 10 letras). Las probabilidades de transición entre estados de salud se obtuvieron de los datos de eficacia del tratamiento y los cambios naturales del BCVA a lo largo del tiempo. Los ciclos del modelo fueron de tres meses, aplicando la corrección de medio ciclo. Los pacientes recibieron el tratamiento de ranibizumab en el primer año según la frecuencia aplicada en RESTORE. En el segundo año, se asumió que los pacientes necesitarían un número menor de inyecciones (según datos de DRRCR.net). También disminuiría el número de visitas en el año 2. Después del 2º año, la terapia con láser se asumió igual que para el resto de tratamientos, sin necesidad de aplicar más inyecciones de ranibizumab, con lo que el número de monitorizaciones disminuyó también proporcionalmente.</p> <p>Los datos de eficacia del primer año se obtuvieron de los datos de RESTORE, del segundo año de DRRCR.net, y a partir de entonces todos los brazos del modelo se basaron en la historia natural de la enfermedad según WESDR (<i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>), ensayo del Control y complicaciones de la diabetes (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>) y estudio prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (<i>UK Prospective Diabetes Study</i>). Las probabilidades de transición entre estados de salud se ajustaron de acuerdo a los datos sobre la diabetes aportados por el WESDR en el que se predijo que alrededor del 30 % de los pacientes empeorarían en un BCVA de al menos 10 letras, mientras que un 20 % de los pacientes mejorarían en al menos 10 letras en un horizonte temporal de 10 años. Los datos de mortalidad fueron obtenidos multiplicando la tasa general de mortalidad en UK por el incremento del RR (riesgo relativo) de muerte en pacientes diabéticos tipo 2 en UK (el RR fue obtenido de la literatura). Los datos de utilidades se obtuvieron de los resultados de RESTORE, en el que los pacientes completaron el cuestionario del EuroQol (EQ-5D), convirtiendo estos resultados individuales en resultados de utilidades para cada estado de salud usando una encuesta sobre preferencias en UK. Los costes incluidos en el modelo fueron los costes de tratamiento y monitorización, y el coste asociado a la ceguera. El coste del tratamiento incluyó el coste de ranibizumab (Novartis UK, comunicación personal), y de administración, terapia de láser y procedimientos de investigación. Los costes de monitorización incluyeron las consultas y costes de procedimiento y fueron obtenidos del NHS. Los costes de la ceguera fueron aquellos costes incurridos en el NHS e incluían los costes de rehabilitación, cuidados residenciales, o cuidados en casa, depresión y prótesis de cadera. Los costes se ajustaron a los precios de 2010. Se aplicó una tasa de descuento del 3,5 % en costes y resultados.</p>

Tabla 4. Características del estudio de Mitchell <i>et al.</i> , (2012) (continuación)	
Datos de efectividad	RESTORE, DRRCnet.
Coste. Precios y uso de recursos	<p>Coste del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Coste de ranibizumab (0,5 mg vial): 742,17 £ por inyección. 7 inyecciones en el año 1, 3 en el año 2. Novartis Reino Unido, comunicación personal. ▪ Tratamiento láser por sesión: 274,19 £. Dos tratamientos en el año 1 y 1 en el año 2. Coste referente en 2008-2009 en el NHS-NHS Trusts y PCTs combinado. ▪ Visita oftalmológica (media de visitas desde la primera hasta las de seguimiento): 8.442,12 £ ranibizumab, 5 visitas láser ambas en año 1 y 2. Visitas oftalmológicas adicionales: 73,16 £. ▪ Pre-inyección VA y BCVA evaluación: 83,97 £. ▪ Visita optométrica: 60,92 £ (12 visitas ranibizumab, 5 visitas láser). ▪ Revisión VA y BCVA: 55,59 £. <p>Coste de la pérdida de visión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Coste anual de pérdida de visión: 194,16 £ en 33 % de pacientes invidentes ajustado al año base 2008-2009. ▪ Rehabilitación pérdida de visión: coste anual 221.000 £ en 11 % de pacientes invidentes. ▪ Cuidados residenciales (a domicilio) -30 % pagador privado: coste anual 16.998,80 £ en el 30 % de pacientes invidentes. ▪ Coste anual por depresión: 558,24 £ en 39 % invidentes. Ajustados a precios de 2008-2009. ▪ Emplazamiento de cadera, coste anual: 6.952,93 £ en 5 % de pacientes invidentes.
Descuento	3,5 %
Resultados y análisis de sensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caso base: RCUI: 24.028 £. ▪ Tasa de descuento 0-5 %: RCUI 17.051 £-27.042 £. ▪ Horizonte temporal 10-20 años (vs. 15 años): RCUI 33.139 £-21.343 £. ▪ Coste de la ceguera (base 6.477 £) -25 %-+25 %: RCUI 27.907 £-20.150 £. ▪ Progresión de la agudeza visual a largo plazo (vs. declive) estable o mejora: RCUI 26.198 £-28.4131 £. ▪ Número de inyecciones totales de ranibizumab (vs.10) 6-14: RCUI 12.446 £-38.836 £. ▪ Edad basal de los pacientes (vs.63 años) 58 años: RCUI 19.259 £. ▪ Fuente de datos de utilidades (vs. RESTORE) Brazier: RCUI 21.953 £.

La calidad de estos estudios fue evaluada siguiendo el *checklist* de Philips 2004.

Resultados de los estudios

Ambos modelos fueron similares pero arrojaron diferentes conclusiones.

El trabajo del NICE estableció que ranibizumab no era un tratamiento eficiente en comparación al láser, siendo la RCUI de 30.277 £ por AVAC, rango superior al establecido por el NICE (se considera eficiente una RCUI inferior a 30.000 £/AVAC) mientras que Mitchell *et al.*, (2012) concluyeron que ranibizumab sí resultaba eficiente con una RCUI de 24.028 £/AVAC.

En la siguiente tabla (Tabla 5) se muestra un resumen comparativo de los *inputs* del modelo, supuestos y los análisis de sensibilidad realizados por cada uno de los estudios.

Tabla 5. Resumen comparativo de los resultados del NICE y Mitchell <i>et al.</i>, (2012)		
Estudios	NICE (2011)	Mitchell <i>et al.</i>, (2012)
Coste de los recursos (£)		
Coste de ranibizumab	761,20 £	742,17 £
Inyecciones de ranibizumab- coste de procedimiento	150 £	
Inyecciones año 1 – 2	10	10
Inyecciones después de año 2	3	0
Láser focal- coste de procedimiento	150 £	274,19 £
Procedimiento año 1 – 2	3	3
Procedimiento después del año 2	2	0
Visitas oftalmológicas para ranibizumab más inyecciones	126 £	84,42 £
Visitas año 1 – 2	22	22
Visitas oftalmológicas del láser	126 £	84,42 £
Visitas año 1 – 2	8	8
Visitas después del año 2	4	4
Coste de las consecuencias de la enfermedad		
Coste total de la pérdida de visión. Año 1	6.067 £	
Coste total de la pérdida de visión. Año 2	5.936 £	
Ayuda para la pérdida de visión (anual, 33 % pacientes invidentes)		194,16 £
Cuidados en residencia (privado, 30 % pacientes invidentes)		16.998,80 £
Cuidados comunitarios (anual, 6 % pacientes invidentes)		12.064 £
Depresión (anual, 39 % pacientes invidentes)		558,24 £
Emplazamiento de cadera (5 % pacientes invidentes)		6.952,93 £
Ratio de mortalidad de pacientes con EMD (<i>versus</i> edad-sexo)	RR: 2,45	RR: 2,45
Fuente de datos de utilidades	RESTORE	RESTORE
Horizonte temporal	15 años	15 años
Tasa de descuento	No se especifica	3,5 %
RCUI caso base y análisis de sensibilidad		
Caso base	30.277 £/AVAC	24.028 £/AVAC
Tratamiento bilateral 35 %	44.400 £/AVAC	
Utilidades ajustadas	33.857 £/AVAC	
Fuente de datos de utilidades: Lloyd	24.779 £/AVAC	19.238 £/AVAC
Fuente de datos de utilidades: Brazier	23.664 £/AVAC	
Fuente de datos de utilidades: Brown		21.953 £/AVAC
Tasa de descuento 0 – 5 % (vs. 3,5 %)	17.051-27.042 £/AVAC	
Número total de inyecciones de ranibizumab (vs.10) 14 – 6		38.836 – 12.446 £/AVAC
Coste de la ceguera (base 6.477) -25 % + 25 %		27.907 – 20.150 £/AVAC
Progresión de la agudeza visual a largo plazo		26.198 – 28.413 £/AVAC
Edad basal de los pacientes		19.259 £/AVAC
Número de visitas del láser igual a ranibizumab	37.676 £/AVAC	
Número de visitas con ranibizumab igual que láser	33.074 £/AVAC	

La principal diferencia detectada entre los dos estudios y que provocó unas RCUI diferentes, fue el número de inyecciones de ranibizumab aplicadas en cada estudio. En el trabajo de Mitchell *et al.*, (2012) fueron 10, mientras que en el del NICE 2011 fueron 13. En el año uno y dos el número de inyecciones fueron las mismas en ambos trabajos (7 y 3 respectivamente), pero solo el NICE consideró necesaria la administración de 3 inyecciones más después del segundo año. Los análisis de sensibilidad en Mitchell *et al.*, (2012) señalaron que si el número de inyecciones variaba de 10 a 14, la RCUI oscilaría de 24.028 £/AVAC a 38.836 £/AVAC. Los análisis de sensibilidad realizados en ambas evaluaciones económicas favorecieron a ranibizumab.

Mientras que se estaba llevando a cabo esta revisión, el NICE publicó una actualización del informe anterior en el que concluía que ranibizumab resultaba eficiente en el tratamiento del EMD si el grosor macular central era mayor a 400 micras (en la tomografía de coherencia óptica). El modelo revisado también incorporó cambios en los *inputs* y supuestos del modelo que provocaron cambios en las RCUI. En este caso, el Comité de Valoración del NICE concluyó que la industria había mostrado evidencia suficiente de los beneficios del tratamiento para este subgrupo de pacientes. Con los cambios incorporados en el modelo, la RCUI se situó en 13.322 £/AVAC para el tratamiento de los dos ojos. Aunque el Comité consideró que la RCUI para pacientes con este grosor de retina estaba posiblemente subestimada por el modelo de la industria, ésta todavía sería inferior a 25.000 £/AVAC.

II. Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitaria

NICE, (2013)

NICE 2013 publicó un informe revisado de las recomendaciones previamente emitidas sobre el uso de ranibizumab para el tratamiento del EMD.

El modelo presentado por la industria fue un modelo de Markov determinístico, de 15 años de duración, y ciclos de 3 meses. La cohorte de pacientes fueron personas con EMD, de 63 años de edad, con un nivel de AV entre 75 y 36 letras, que recibían ranibizumab monoterapia, ranibizumab asociado a láser focal o láser focal solo. Se consideraron 8 estados de salud, establecidos según los niveles de AV (0-25 letras; 26-35 letras; 36-45 letras; 46-55 letras; 56-65 letras; 66-75 letras; 76-85 letras y 86-100 letras).

El número de inyecciones de ranibizumab consideradas en el modelo fueron 7 inyecciones en el año 1 (tanto para la estrategia de ranibizumab monoterapia y en combinación con láser) basado en la media de inyecciones del estudio RESTORE. En el modelo, además, se asumió que los pacientes con una AV de 76 letras o más no recibían tratamiento y por tanto el coste de tratamiento era nulo. En el año 2, el modelo se basó en datos de DRCR.net. El número de inyecciones fueron 3 para los pacientes que recibían ranibizumab monoterapia, y 2 para los pacientes tratados con la terapia combinada de ranibizumab y láser. Por su parte, las sesiones de láser a los pacientes fueron de dos sesiones en el año 1 (tanto para la terapia combinada como para el tratamiento solo con láser) y una sesión adicional en el año 2.

El modelo original no consideró ningún tratamiento (ni ranibizumab ni láser) después del segundo año (aunque en la práctica habitual suelen haber más sesiones de láser después del 2º año, esto afectaría a ambas estrategias que incluyen esta terapia, con lo que los costes y efectos serían compensados).

Para obtener la calidad de vida asociada a cada estado de salud, se transformaron los datos del cuestionario EQ-5D de RESTORE en valores de utilidades usando tarifas sociales estándares y relacionándolas con la AV a través de una regresión lineal. Los

resultados de ésta sugirieron que, dependiendo del grado de AV, los valores de utilidades oscilarían entre 0,860 a 0,547. No se tuvieron en cuenta valores de desutilidades asociados a eventos adversos de los tratamientos.

Las probabilidades de transición entre estados de salud se establecieron según el periodo de seguimiento. En el primer año, se asumió directamente los datos obtenidos de RESTORE. En la 2ª y 3ª fase del modelo, la industria consideró las probabilidades de transición obtenidas a partir de una matriz de 3 vías que reflejaba la probabilidad de mejora estimada, deterioro o no cambio en la AV del ojo tratado. Las mismas probabilidades se aplicaron a todos los estados de salud (a excepción de que un ojo con la mejor AV posible no tiene margen de mejora). En la segunda fase del tratamiento se asumió que la AV permanecía constante. Esto se basó en los datos de DRCR.net, del que se interpretaba que la media de AV se mantenía entre 12 a 24 meses para todos los tratamientos. También se consideraron las mismas probabilidades de mejora o empeoramiento en todos los brazos del modelo. La probabilidad de muerte en todos los estados de salud fue la misma. Las tasas de mortalidad se obtuvieron de tablas de vida para Inglaterra y Wales, modificado por el riesgo relativo de muerte por azar de considerar una cohorte hipotética de pacientes comparado con la población en general.

En el modelo solo se consideraron 4 eventos adversos (cataratas, endoftalmitis, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea), tenidas en cuenta para el cálculo del coste pero no para los valores de utilidades.

El coste de ranibizumab incluido en el modelo fue de 761,20 £ por inyección (antes del descuento posterior aplicado a los pacientes). Los costes unitarios de visita clínica se fijaron en base a los costes de referencia del NHS (2008-2009) y fueron de 150 £ por visita para los tratamientos monoterapia (ranibizumab y láser^a), mientras que para la terapia combinada, ambos tratamientos se suministrarían en la misma visita y el coste lo fijaron en 184 £ por visita. El coste de monitorización fue de 126 £ cada visita. El número de visitas consideradas fueron para ranibizumab, 12 visitas el primer año y 10 el segundo; para los pacientes que recibieron terapia combinada fueron de 12 visitas en el primer año y 8 en el segundo; y para aquellos que recibieron solo láser fueron de 4 visitas cada año. Para el resto de años, para todos los tratamientos se fijaron en 4 visitas anuales. Se estableció el supuesto en el modelo de que los pacientes que recibían ranibizumab (solo o en combinación con láser), la visita del tratamiento incluía la monitorización, mientras que para los pacientes que recibieran solo láser, las visitas se separarían en dos.

En el modelo también se consideró el coste asociado a los ojos no tratados con peor visión (0-25 o 26-35 letras). Este coste reflejaba los recursos adicionales asociados a una posible ceguera. En dicho coste se incluyó el coste de rehabilitación, cuidados residenciales, servicio de enfermería, ayudas por baja visión, cuidados comunitarios y el coste del tratamiento de complicaciones como depresión y ansiedad. Los datos se obtuvieron de un estudio sobre el coste de ceguera en el Reino Unido asociado a la degeneración macular debido a la edad (Meads y Hyde., 2003), ajustados a los niveles de inflación. El coste total fue de 6.067 £ en el primer año y 5.936 £ en años sucesivos.

Los resultados mostraron una RCUI de 19.075 £/AVAC de ranibizumab monoterapia comparado con láser fotocoagulador. La terapia combinada de ranibizumab y láser fue más cara y menos efectiva que ranibizumab monoterapia, es decir, que fue una estrategia dominada por ranibizumab. Los resultados de sensibilidad determinísticos sugirieron que la variable que

^a En el tratamiento con láser no se tuvieron en cuenta los costes de compra y mantenimiento del equipo.

más influyó en los resultados fue el horizonte de tiempo del modelo. Cuando éste fue limitado a 10 años, la RCUI estimada para ranibizumab monoterapia vs. láser aumentó aproximadamente en un 50 % situándose en 30.367 £/AVAC. La mayoría de los análisis de sensibilidad realizados demostraron que ranibizumab monoterapia dominó al tratamiento combinado. El análisis de sensibilidad probabilístico, realizado mediante un modelo de simulación de Monte Carlo de 1.000 pacientes sugirió que, bajo un umbral de 20.000 £ por AVAC, ranibizumab vs. láser era eficiente en un 49,3 % de los casos. Si la disponibilidad a pagar aumentaba a 30.000 £/AVAC, el porcentaje de casos en los que ranibizumab era eficiente fue del 76,8 %.

En el informe emitido por la industria también se presentaron análisis determinísticos para grupos específicos de pacientes, basados en los datos de RESTORE para el primer año. No se cambiaron otros datos del modelo. La industria notificó que en algunos análisis el número de pacientes incluidos fue muy pequeño, habiendo mucha variación de los resultados entre los diferentes subgrupos:

- Pacientes con buen control glucémico (HbA_{1c} menor al 8 %). La RCUI se situó en 13.196 £/AVAC de ranibizumab monoterapia vs. láser. En pacientes con peor control glucémico (HbA_{1c} mayor al 8 %), la RCUI fue de 36.383 £/AVAC.
- Pacientes que habían sido tratados previamente con láser o ranibizumab monoterapia presentaron una RCUI de 29.660 £/AVAC (comparado con el modelo base que incluyó a pacientes que no habían sido tratados previamente con ningún tratamiento, y cuya RCUI era de 12.675 £/AVAC).
- Pacientes con AV basal de 36 a 45 letras, 46-55, 56-65 y 66-75 letras presentaron unos resultados de 52.704 £, 7.645 £, 42.477 £ y 12.198 £ por AVAC ganado, respectivamente.

El NICE concluyó recomendando el uso de ranibizumab para el tratamiento del EMD solo si:

- El ojo tiene un grosor macular central de la retina de 400 µm o más en el inicio del tratamiento
- O que la industria proporcionase ranibizumab con el descuento acordado (como se revisó en 2012).

El NICE recomendó que los pacientes que estuviesen en ese momento en tratamiento con ranibizumab para tratar la discapacidad visual debido al EMD y que no cumplieren los criterios anteriormente descritos, deberían continuar el tratamiento hasta que los clínicos considerasen oportuno pararlo.

Scottish Medicines Consortium (SMC), (2012)

El informe del SMC analizaba el modelo presentado por el laboratorio interesado en la comercialización del fármaco ranibizumab. La industria elaboró un análisis de coste-utilidad comparando ranibizumab con láser en pacientes con pérdida de visión debido a un EMD. Los pacientes incluidos en el análisis eran pacientes de 63 años, con EMD debido a diabetes tipo 1 o 2 con BCVA de 36-75 letras. Para ello se llevó a cabo un modelo de Markov de 15 años de duración. El modelo estaba basado en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes. Se consideraron 8 estados de salud basados en los resultados de BCVA, y ciclos mensuales. Un cambio fundamental en la revisión del modelo fue la inclusión de pacientes tratados de su peor ojo y pacientes tratados de ambos ojos. Se asumió que el 55 % de los pacientes deberían ser tratados solo de su peor ojo, el 15 % solo de su mejor ojo, y el 30 % restante de ambos.

Las probabilidades de transición entre estados de salud se obtuvieron del ensayo RESTORE para el primer año. Los datos de los años 2, 3 y sucesivos solo se obtuvieron para el brazo de ranibizumab. Para el brazo del tratamiento con láser, en ausencia de estudios que aportasen datos sobre su eficacia después de un año, se calculó como la media de las probabilidades de transición de los meses 10, 11 y 12, basados en los datos de RESTORE. Para los años 4 en adelante, se asumió que la probabilidad de deterioro de visión era de un 3,5 %, y la probabilidad de mejora de un 2,5 % en un periodo de 3 meses (datos obtenidos de la literatura). Los valores de utilidades del mejor ojo se obtuvieron en base al modelo de coste-efectividad publicado por el NICE para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Para el peor ojo, el laboratorio asumió que el máximo beneficio del tratamiento fue una utilidad ganada de 0,3.

Los recursos incluidos en el modelo fueron los datos de coste de administración y monitorización. Los costes de administración de ranibizumab fueron 157 £ y los del láser 137 £. El número de inyecciones consideradas fueron de 7, 4 y 3 inyecciones en los años 1, 2 y 3 respectivamente. El coste de monitorización considerado fue el coste de la consulta con 12, 8 y 6 visitas monitorizadas en los años 1, 2 y 3, basada en la opinión de expertos. También se consideró el coste de pérdida severa de visión (obtenido de la literatura).

Con la rebaja en el precio de ranibizumab propuesta por el NHS para su implementación en el sistema, el coste por AVAC se situó en 14.759 £.

A pesar de las limitaciones encontradas en el modelo presentado por la industria, el SMS consideró el modelo como adecuado, recomendando el uso de ranibizumab en pacientes con una agudeza visual ≤ 75 letras.

Common Drug Review (CDR), (2012)

El *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC), en el informe de recomendaciones sobre el uso de ranibizumab en el tratamiento del EMD, se refiere a la evaluación de coste y coste-efectividad de dicho fármaco de la siguiente manera: la empresa proveedora del fármaco ranibizumab (Lucentis®) envió un análisis de coste-utilidad de ranibizumab monoterapia y ranibizumab asociado a láser en comparación con láser monoterapia, en adultos con EMD. El modelo tenía una duración de 30 años. Los *inputs* del modelo para el año 1 se obtuvieron de un ensayo de 12 meses de duración, con pacientes mayores de 18 años, y diabetes tipo 1 o 2, que manifestaron una pérdida de visión debido a un EMD, al igual que los valores de utilidades. Para el año dos, los datos se obtuvieron del DRCR.net, y del WESDR que describe la historia natural de la enfermedad después del año 2.

Los resultados del laboratorio establecieron que ranibizumab *versus* láser fotocoagulador estaba asociado a un coste por AVAC de 27.379 \$ y ranibizumab más láser *versus* láser a 33.317 \$/AVAC. Solo se consideraron los costes directos relacionados con la visión y la frecuencia con la que se suministró ranibizumab fue de 7 viales el primer año y 7 en el segundo (14 en total). El CDEC identificó diferentes supuestos, establecidos en el modelo presentado por la industria, que afectaban de manera importante a la RCUI, en concreto, la inclusión de los costes de no visión, frecuencia en la que se usaba ranibizumab (2 años), y la durabilidad del tratamiento con ranibizumab.

Los resultados del modelo presentado por el CDR (del que no se ofrece detalle) fue más conservador y estimaron un coste por AVAC de 69.098 \$ para ranibizumab *versus* láser y de 83.884 \$/AVAC de ranibizumab asociado a láser, *versus* láser solo.

El precio de ranibizumab considerado fue de 1.575 \$ por 2,3 mg vial. El laboratorio estimó que el coste del láser fotocoagulador era de 182,75 \$ por sesión.

En vista a los resultados de eficacia y eficiencia ofrecidos por la empresa farmacéutica, el CDEC aconsejó el uso del fármaco ranibizumab en las siguientes condiciones:

- EMD clínicamente significativo, patología para la cuál el láser focal también está indicado.
- Hb A1c de menos del 11 %.
- Máximo número de viales por paciente, 9.

III. Artículos originales

Análisis de coste-utilidad. Stein et al., (2013)

Stein *et al.*, (2013) realizaron un análisis de coste-utilidad para determinar qué tratamiento era el más eficiente para el tratamiento de pacientes con EMD clínicamente significativo. Los tratamientos incluidos en el análisis fueron el láser focal (L), láser focal más ranibizumab intravítreo (L+R), láser focal más bevacizumab intravítreo (L+B) y láser focal más inyecciones intravítreas de triamcinolona (L+T).

Para ello se llevó a cabo un modelo de Markov, para una cohorte hipotética de pacientes de 57 años de edad, diagnosticados por primera vez de la enfermedad. El horizonte temporal del modelo fue de 25 años (esperanza de vida aproximada de pacientes de 57 años con diabetes mellitus). En el modelo base se incluyeron 4 tratamientos: L, L+T, ranibizumab intravítreo asociado a láser focal temprano (L+R) o ranibizumab intravítreo con láser focal diferido (DL+R). También se consideraron dos tratamientos adicionales, bevacizumab con láser focal temprano (L+B) o bevacizumab con láser focal diferido (DL+B). El modelo incluía 6 estados de salud en función de la BCVA (mayor o igual a 20/25; 20/32- 20/40; 20/50- 20/63; 20/ 80-20/100; 20/125-20/160; menor o igual 20/200). En el análisis de sensibilidad realizado se incluyeron tres estados de salud adicionales. Éstos fueron, el accidente cerebrovascular (ACV), el infarto agudo de miocardio (IM) y muerte.

Las probabilidades de transición entre estados de salud fueron obtenidas del ensayo DRCRnet para los años 1 y 2. Como no tuvieron datos disponibles para años posteriores al segundo, en el análisis se tuvieron en cuenta diferentes escenarios. En el caso base se asumió que la distribución de BCVA obtenidos del DRCRnet no cambiaría después del año 2 para todos los grupos de pacientes. En el análisis de sensibilidad realizado, se consideró que el BCVA de los pacientes en cada grupo de tratamientos disminuía cada año. En el análisis con bevacizumab se asumió que la eficacia era equivalente a la de ranibizumab (en un análisis de sensibilidad posterior se cambiaron los valores de eficacia de estos dos tratamientos). Las probabilidades de los eventos adversos de ACV e IM se obtuvieron también de los datos del DRCRnet. Una vez que un paciente experimentaba uno de estos episodios, el coste aumentaba, los AVAC disminuían y aumentaba la probabilidad de muerte. Además, se incorporó la mortalidad ajustada por la edad para datos de Estados Unidos, usando el método de Javitt *et al.*, para capturar el incremento de mortalidad para personas con retinopatía diabética.

Los costes incluidos en el análisis fueron los costes directos médicos de la enfermedad. Éstos fueron obtenidos de las bases de datos de *Medicare* y *Medicaid* disponibles para el año 2011 en Michigan e incluyeron el coste de visitas al oftalmólogo, pruebas complementarias para evaluar y cuantificar el estado de la enfermedad, los costes para cada intervención, coste de tratar los eventos secundarios de cada intervención, y el coste asociado a la ceguera

cuando el BCVA se situaba en menos de 20/200. Para los tratamientos que incluían fármacos (triamcinolona, bevacizumab y ranibizumab), el coste incluyó el coste del fármaco, honorarios profesionales y las tasas reembolsadas por *Medicare* en 2011. Los costes de todos los fármacos pagados fuera de consulta fueron calculados en base al *Red Book Costs* de 2005 y ajustado por la tasa de inflación para el año 2011. El número de visitas, inyecciones, y tratamiento de láser para cada intervención, se obtuvo directamente de los datos del DRCRnet. En el anexo XV se recogen los costes incluidos en el modelo.

Los datos de utilidades fueron obtenidos de la literatura y están expresados en AVAC.

Todos los costes fueron presentados en dólares de 2011. Se aplicó una tasa de descuento del 3 % en costes y resultados. Los resultados fueron presentados en la RCUI.

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo múltiples análisis de sensibilidad variando los valores de costes, utilidades y probabilidades de transición entre estados de salud.

Los análisis de sensibilidad univariantes se realizaron con objeto de determinar cuáles de los parámetros tenían más incidencia en los resultados. También se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de doble vía, analizando un escenario en el que se usaba bevacizumab en lugar de ranibizumab como terapia anti-VEGF. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico usando la simulación de Monte Carlo, variando el valor de todas las variables simultáneamente. Se creó la curva de aceptabilidad para determinar la robustez de los resultados al cambiar todos los parámetros y cómo de probable era una alternativa de tratamiento de ser eficiente.

Resultados del modelo base con Ranibizumab

En un periodo de tiempo de 25 años, los costes estimados para un paciente con EMD diagnosticado recientemente que recibe L, L+R, DL+R y L+T fue de 20.013 \$, 58.257 \$, 61.424 \$ y 23.877 \$ respectivamente, y los AVACs por paciente lo estimaron en 10,41; 10,83; 10,99 y 9,54. El tratamiento solo con láser focal fue la opción menos cara, sin embargo obtuvo menos AVACs que con el tratamiento de ranibizumab. La RCUI de DL+R vs. L fue de 71.271 \$/AVAC, y L dominó a L+T (el tratamiento con L+T fue más caro y menos efectivo). La RCUI de L+R vs. L se situó en 89.903 \$/AVAC y L+R fue más caro que DL+R y proporcionó menos AVAC.

La Tabla 6 recoge esta información.

Resultados del modelo base con Bevacizumab

Los resultados del modelo base sustituyendo el tratamiento de ranibizumab por bevacizumab, en un paciente con EMD diagnosticado recientemente en un horizonte temporal de 25 años fue de 20.013 \$ para el tratamiento solo con L. L+B se estimó en 27.200 \$, DL+B en 26.485 \$ y L+T en 23.877 \$. Los AVACs se situaron en 10,41; 10,83; 10,99 y 9,54 para L, L+B, DL+B y L+T, respectivamente. Estos datos supusieron una RCUI de DL+B vs. L de 11.138 \$/AVAC y L dominó a L+T. L+B estuvo asociado a menos AVAC a mayor coste que DL+B. Estos resultados están disponibles en la Tabla 6.

Resultados de los análisis de sensibilidad univariantes

A continuación se recogen los resultados de los diferentes análisis de sensibilidad univariantes realizados:

- Inclusión de los eventos adversos, ACV e IM en el modelo con ranibizumab: la inclusión de estos efectos provocó un aumento de los costes y una disminución de los AVACs. Debido a que en los datos del DRCRnet los ratios de ACV son mayores en los pacientes tratados con láser que en el resto de los grupos (6 % vs. 2 % en el resto de los grupos), los costes y AVACs del tratamiento solo con láser se vieron modificados. En este escenario, L+T es el tratamiento más caro y la RCUI de DL+R *versus* L+T fue más favorable con un valor de 26.251 \$/AVAC.
- Inclusión de los eventos adversos, ACV e IM en el modelo con bevacizumab: L+T continuó siendo el tratamiento con menor coste y efectividad y DL+B el tratamiento asociado a un mayor coste y efectividad, pero la RCUI de DL+B *versus* L+T fue de solo 1.317 \$/AVAC. Se desarrolló un análisis de sensibilidad adicional para determinar la diferencia en proporciones de ACVs que alteraría las opciones de tratamiento preferidas de estas intervenciones, si la disponibilidad a pagar (DAP) se situaba en 50.000 \$/AVAC. Con un coste de inyección de bevacizumab de 348 \$, si el 4 % o más de los pacientes desarrollaban un ACV durante cada uno de los dos primeros años, L+B no sería coste-efectivo con una DAP de 50.000 \$/AVAC. Igualmente, a un coste de 2.337 \$ la inyección de ranibizumab, si el 2 % de los pacientes desarrollaban un ACV por dicho tratamiento, L+R perdería la condición de tratamiento preferente teniendo en cuenta dicha disposición a pagar. El riesgo anual de ACV debería ser al menos un 1,5 % mayor con L+B que con L+R para que el tratamiento L+R fuese la opción preferida.
- Tratamiento EMD crónico o recurrente: en este análisis de sensibilidad se exploró la necesidad del paciente de ser tratado con inyecciones adicionales de ranibizumab o bevanizumab después de dos años de tratamiento para pacientes con estados recurrentes o crónicos de la enfermedad. Si dichos pacientes requerían menos de 8 inyecciones por año en un horizonte temporal de 25 años, el tratamiento de L+B costaría menos de 100.000 \$/AVAC y si el número de inyecciones era menor a 3,5 inyecciones por año, esta cifra disminuiría a 50.000 \$/AVAC. Para el tratamiento con ranibizumab, éste sería coste-efectivo (disponibilidad a pagar de 100.000 \$/AVAC) siempre que el número de inyecciones fuese menor a 0,45 inyecciones por año después del segundo año.
- Variación del coste de anti-VEGF/número de inyecciones: en el análisis de sensibilidad de doble vía, se simuló la variación en el coste por inyección de ranibizumab y bevacizumab y el número de inyecciones por año (durante los dos primeros años de tratamiento) para determinar el beneficio neto asumiendo las disponibilidades a pagar de 50.000 \$/AVAC y 100.000 \$/AVAC. Los resultados señalaron que con una DAP de 100.000 \$/AVAC, usando 12 inyecciones de ranibizumab por año durante los dos primeros años, ésta sería coste-efectiva.
- Variación de los valores de efectividad de bevacizumab/ranibizumab: por último, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de doble vía variando los valores de efectividad de ranibizumab y bevacizumab con objeto de determinar cual debiera ser la diferencia en la efectividad de ambos tratamientos, para que el coste-efectividad de uno sobre otro fuese dominante. Los resultados mostraron que si no había diferencias en eficacia de ambos tratamiento en el periodo de estudio, bevacizumab sería la opción coste-eficiente. Si del 6 % al 8 % o más de pacientes tratados con bevacizumab empeoraban su BCVA y menos del 2 % de los tratados con ranibizumab experimentaban un decline en BCVA, entonces ranibizumab sería la opción más eficiente.

Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

En el primer análisis de sensibilidad probabilístico realizado para ranibizumab (ranibizumab *versus* resto de tratamientos a excepción de bevacizumab), se demostró que el tratamiento L sería la terapia preferida con los menores valores de disponibilidad a pagar y ranibizumab combiando con láser (L+R o DL+R) sería coste-efectivo para mayores disponibilidades a pagar. L+T fue siempre la opción menos eficiente para cualquier DAP. Si la DAP se situaba en 50.000 \$/AVAC, en el 70 % de los casos, L sería el tratamiento más coste-efectivo y con una DAP de 100.000 \$/AVAC, ranibizumab con láser (L+R o DL+R) era coste-efectiva en más del 90 % de los casos.

El resultado del segundo análisis de sensibilidad probabilístico realizado para el caso de bevacizumab (bevacizumab *versus* resto de tratamientos a excepción de ranibizumab) mostró que este tratamiento era coste-efectivo en la mayoría de los escenarios, con una DAP mayor a 20.000 \$/AVAC. Si la DAP se sitúa en 50.000 \$/AVAC, la estrategia de bevacizumab se consideraba una estrategia coste-efectiva en el 99 % de los casos.

Tabla 6. RCUI de diferentes terapias para el tratamiento del EMD en el trabajo de Stein et al., (2013)

Terapia	Coste (\$)	AVACs	RCUI (\$/AVAC)	Terapia	Coste (\$)	AVACs	RCUI (\$/AVAC)
Modelo base con ranibizumab				Modelo con ranibizumab incluyendo ACV e IM			
Solo láser	20.013	10,41	Coste más bajo*	Solo láser	65.603	10,15	39.306 [#]
L+T	23.877	9,54	†Dominada estrictamente	L+T	39.829	9,49	Coste más bajo
L+R	58.257	10,83	89.903 [‡]	L+R	73.257	10,73	26.912 [¶]
DL+R	61.424	10,99	71.271 [§]	DL+R	76.387	10,88	26.251 [¶]
Modelo base con bevacizumab				Modelo con bevacizumab incluyendo ACV e IM			
Solo láser	20.013	10,41	Coste más bajo*	Solo láser	65.603	10,15	‡
L+T	23.877	9,54	†Dominada estrictamente	L+T	39.829	9,49	Coste más bajo
L+B	27.200	10,83	‡	L+B	42.391	10,73	¶
DL+R	26.485	10,99	11.138	DL+B	41.663	10,88	1.317 [¶]

* Intervención con menor coste, con lo que el resto de intervenciones se comparó con ésta. La intervención con menor coste no tenía RCUI.

† Estrategia dominada estrictamente. Eso significa que el tratamiento solo con láser aportó mayor eficacia a menor coste que L+T.

‡ L+R ofreció más beneficios en salud a un mayor coste que L. L+B ofreció más beneficios en salud a un mayor coste que L.

§ DL+R obtuvo mayores beneficios en salud a un mayor coste que L, pero menor RCUI que L+R. DL+B obtuvo mayores beneficios en salud a un mayor coste que L, pero menor RCUI que L+B.

L obtuvo mayores AVAC a mayor coste que L+T.

¶ L+R obtuvo mayores AVAC a mayor coste que L+T. DL+R obtuvo mayores AVAC a mayor coste que L+T, pero menor RCUI que L+R. L+B obtuvo mayores beneficios en salud a mayor coste que L+T. Lo mismo ocurre con DL+B con respecto a L+T (más beneficios a mayor coste), sin embargo, DL+B obtuvo mayores AVAC que L+B y a un coste menor.

Así, teniendo en cuenta las diferentes opciones de tratamiento del EMD, en comparación con el tratamiento solo con láser, y asumiendo que ranibizumab y bevacizumab tenían la misma eficacia en el tratamiento de dicha enfermedad, ranibizumab fue solo eficiente para una disposición a pagar de al menos 71.271 \$/AVAC. Sin embargo, bevacizumab fue un tratamiento eficiente con una DAP de tan solo 11.138 \$/AVAC. El tratamiento con corticoides presentó menor efectividad con mayores costes con respecto al láser, con lo que se trataba de una estrategia dominada.

Los análisis de sensibilidad realizados corroboraron la robustez del modelo. Ranibizumab fue considerada coste-efectiva solo con una DAP superior a 100.000 \$/AVAC, mientras que bevacizumab se consideró coste-efectiva en la mayoría de los escenarios considerados.

En este trabajo también se consideró la necesidad de un tratamiento más a largo plazo para pacientes con una enfermedad recurrente o crónica. Dado que ranibizumab era un tratamiento costoso, esto podría incrementar cuantiosamente la RCUI de esta intervención.

En el modelo, también se consideraron los posibles eventos adversos de ACV e IM. Los resultados mostraron que, el riesgo relativo de ACV debería ser al menos un 1,5 % superior al de los pacientes que recibieron ranibizumab que aquellos que recibieron bevacizumab, para que ranibizumab fuese una estrategia eficiente.

Los autores concluyeron que, asumiendo que bevacizumab y ranibizumab tenían una eficacia equivalente y perfil de seguridad similar en el tratamiento del EMD, bevacizumab intravítreo obtuvo los mejores resultados de coste-efectividad en comparación con el resto de tratamientos incluidos en el análisis, por lo que recomendaron el uso de bevacizumab como tratamiento de primera línea en el tratamiento del EMD.

Coste-utilidad de ranibizumab. Mitchell et al., (2012)

Este trabajo ya ha sido descrito previamente en el informe de revisión. Los resultados señalaron que ranibizumab monoterapia obtuvo 0,17 AVAC a un coste de 4.191 £ lo que suponía una RCUI de 24.028 £ por AVAC ganado en comparación con láser monoterapia. La terapia combinada de ranibizumab y láser obtuvo una ganancia de 0,13 AVAC a un coste de 4.695 £ en comparación al láser monoterapia, es decir, una RCUI de 36.106 £/AVAC.

Por tanto, ranibizumab monoterapia se consideró un tratamiento eficiente en el tratamiento del EMD en comparación al láser, con un umbral de 30.000 £.

Análisis de coste-efectividad. Smiddy (2012)

El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis de coste-efectividad en circunstancias específicas en las que los resultados en salud de las distintas terapias usadas en el tratamiento del EMD eran similares.

Para ello se utilizaron los datos de diferentes ECA relativos al tratamiento con láser, corticoides intravítreos, agentes anti-VEGF y ensayo con vitrectomía con objeto de evaluar los beneficios y protocolos clínicos en pacientes con EMD. Se evaluaron los costes en un año de tratamiento para cada modalidad y los beneficios visuales de la terapia. Los resultados fueron expresados en AV, coste por terapia, coste por línea ahorrado, coste por línea-año ahorrado, y coste por AVAC ahorrado.

Cuando la comparación directa entre diferentes modalidades de tratamiento no fue posible, se usó el principio de líneas ahorradas (mejora visual añadida para evitar pérdida visual). Además, se asumió que los beneficios a un año, eran extrapolables a toda la vida. El coste del tratamiento incluyó el número de visitas y pruebas de imágenes. Los precios se basaron en *Medicare* 2011. Los costes fueron divididos en líneas ahorradas y esperanza de vida. La esperanza de vida de los pacientes diabéticos se asumió como la misma que la de la población general. Los AVAC fueron calculados interpolando que una línea de visión marginal ahorrada equivalía a 0,03 AVAC. Los costes asociados a las posibles complicaciones, la mayoría referentes a cataratas y glaucomas, no fueron tenidos en cuenta en el modelo.

Los resultados fueron divididos en las siguientes situaciones: tratamiento de EMD cuando la agudeza visual era de 20/200 a 20/320; tratamiento del EMD cuando la agudeza visual era de 20/32 o mejor; ojos pseudofáquicos; dosis menos frecuentes y agentes menos costosos.

Tratamiento del EMD cuando la agudeza visual se encuentra entre 20/200 a 20/320

Para esta situación, se comparó el tratamiento con triamcinolona intravítrea *versus* láser, no siendo objeto de interés en este informe.

Tratamiento del EMD cuando la agudeza visual se encuentra entre 20/32 o mejor

Recientes protocolos han evaluado los tratamientos con triamcinolona y agentes anti-VEGF. Todos excluyeron los ojos con AV mayor a 20/32 y algunos protocolos con AV mayor a 20/40. Así, los únicos estudios que publicaron datos con buena AV basal fueron estudios con láser focal que evaluaron el subgrupo de pacientes clasificados con “excelente” AV. Comparando este tratamiento con los anti-VEGF más caros, esto supuso un ahorro del 92 % en costes en un año, asumiendo que este grupo de pacientes tenían un coste equivalente al resto del grupo.

Ojos pseudofáquicos

En este caso, el estudio al que hicieron referencia se refirió a la comparación de ranibizumab en combinación con triamcinolona y láser y láser solo. Esta opción queda fuera de nuestra revisión.

Dosis menos frecuentes

Los agentes intravítreos han sido frecuentemente estudiados para el tratamiento del EMD en protocolos de dosis fijas, por lo menos en el primer año. En este caso solo se hace referencia al fármaco aflibercept, tratamiento fuera de nuestra revisión.

Agentes menos costosos

Si se asumía una eficacia similar entre bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento del EMD, el uso de bevacizumab intravítreo supondría un ahorro en costes del 85 % sin diferencias en AV.

La siguiente Tabla 7 recoge estos resultados.

Los autores emitieron las siguientes conclusiones: 1. Que la mayoría de estudios agrupaban a todo tipo de pacientes cuando comparaban resultados (por ejemplo pacientes con buena y mala visión). Esto impedía detectar si había grupos especiales cuyo coste era diferente para las mismas terapias. 2. Para los pacientes pseudofáquicos, parecía no obtener beneficios en cuanto a AV con tratamientos más costosos como agentes anti-VEGF como pasaba con los pacientes fáquicos, con lo que podrían ser tratados con el tratamiento de triamcinolona. 3. Cuando dosis menos frecuentes conseguían aparentemente la misma AV, el riesgo de tratamiento se reducía y de coste también. 4. Era conveniente el uso de anti-VEGF más económicos cuando la eficacia parecía ser equivalente.

Con respecto al uso de ranibizumab o bevacizumab, los autores señalaron que en vista a los resultados de eficacia obtenidos de los diferentes ECA sobre ambos fármacos, que parecían indicar una equivalencia en la eficacia de ambos, recomendaron el uso de bevacizumab por ser un fármaco menos costoso.

En la siguiente Tabla 8 se resumen los principales resultados de los tres artículos originales incluidos en la revisión.

Tabla 7. Protocolo de uso, resultados y costes de las diferentes modalidades de tratamiento del EMD en el artículo de Smiddy

	N.º de visitas	TCO	AF	Láser, cirugía o tratamiento inyecciones intravítreas	Coste a 1 año	Media de edad	Líneas ahorradas	\$ por líneas ahorradas	\$ por línea-año ahorradas	\$/AVACs
Láser	3	3	1	2	1.758	52	0,26	6.761	228	7.600
Triamcinolona	3	3	0	2,3	1.427	63	0,42	3.749	188	6.267
AV pobre										
Láser	3	4	1	2,9	2.333	63	1,4	1.666	83	2.767
Triamcinolona	3	4	1	3,3	1.907	63	3,0	636	32	1.067
Láser vs. Triamcinolona vs. ranibizumab: Ojos pseudofáquicos										
Láser	5	6	1	3	2.613	63	0,8	3.266	158	5.267
Triamcinolona + láser	5	6	1	3+3	3.301	62	1,6	2.063	100	3.333
Ranibizumab	11	6	1	8,5	21.289	63	1,5	14.192	706	23.533
Bevacizumab										
PACORES	8	9	0	3	2.490	60	2,02	1.233	54	1.800
BOLT	8	9	0	9	4.135	65	2,1	1.969	106	3.533
Ranibizumab										
DRCR	11	8	0	8,5	21.265	63	1,46	11.372	549	18.300
READ	11	12	0	8	21.709	62	1,79	11.609	561	18.700
TCO: Tomografía de coherencia óptica; AF: Angiografía de fluoresceína.										

Tabla 8. Resumen de resultados más relevantes de los artículos originales sobre eficiencia incluidos en la revisión

Referencia	Costes	Efectos	Coste-efecto	Conclusiones
Stein et al., (2013)	Modelo base con ranibizumab Láser: 20.013 L+T: 23.877 L+R: 58.257 DL+R: 61.424 Modelo base con bevacizumab Láser: 20.013 L+T: 23.877 L+B: 27.200 DL+B: 26.485	Modelo base con ranibizumab Láser: 10,41 L+T: 9,54 L+R: 10,83 DL+R: 10,99 Modelo base con bevacizumab Láser: 10,41 L+T: 9,54 L+B: 10,83 DL+B: 10,99	Modelo base con ranibizumab RCUI L+T vs.láser: estrategia dominada RCUI L+R vs. láser: 89.903 \$ RCUI DL+R vs. láser: 71.271 \$ Modelo base con bevacizumab RCUI L+T vs.láser: dominada RCUI L+B vs. láser: 17.111 \$ RCUI DL+B vs. láser: 11.138 \$	Los autores recomiendan el uso de bevacizumab como tratamiento de primera línea
Mitchell et al., (2012)	Coste incremental de ranibizumab monoterapia vs. laser monoterapia: 4.191 £ Coste incremental de ranibizumab combinado con láser vs. láser monoterapia: 4.695 £	AVAC incremental de ranibizumab monoterapia vs. laser monoterapia: 0,17 AVAC incremental de ranibizumab combinado con láser vs. láser monoterapia: 0,13	RCUI: Ranibizumab monoterapia vs. laser monoterapia: 24.028 £ RCUI: Ranibizumab combinado con láser vs. laser monoterapia: 36.106 £	Ranibizumab monoterapia se considera un tratamiento coste-efectivo en el tratamiento de la EMD en comparación al láser, con un umbral de 30.000 £
Smiddy (2012)	<i>Bevacizumab PACORES</i> Coste de un año: 2.490 \$ <i>Bevacizumab BOLT</i> Coste de un año: 4.135 \$ <i>Ranibizumab DRCR</i> Coste de un año: 21.265 \$ <i>Ranibizumab READ</i> Coste de un año: 21.709 \$	<i>Bevacizumab PACORES</i> Líneas ahorradas: 2,02 <i>Bevacizumab BOLT</i> Líneas ahorradas: 2,10 <i>Ranibizumab DRCR</i> Líneas ahorradas: 1,46 <i>Ranibizumab READ</i> Líneas ahorradas: 1,79	<i>Bevacizumab PACORES</i> Dólar por línea ahorrado: 1.233 \$ Dólar por línea/año ahorrada: 54 \$ Dólar por AVAC: 1.800 \$ <i>Bevacizumab BOLT</i> Dólar por línea ahorrado: 1.969 \$ Dólar por línea/año ahorrada: 106 \$ Dólar por AVAC: 3.533 \$ <i>Ranibizumab DRCR</i> Dólar por línea ahorrado: 11.372 \$ Dólar por línea/año ahorrada: 549 \$ Dólar por AVAC: 18.300 \$ <i>Ranibizumab READ</i> Dólar por línea ahorrado: 11.609 \$ Dólar por línea/año ahorrada: 561 \$ Dólar por AVAC: 18.700 \$	En vista a los resultados de eficacia obtenidos en los distintos ECA sobre ambos fármacos, recomiendan el uso de bevacizumab por ser un fármaco menos costoso

Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria

El laboratorio Roche[®] no proporcionó ninguna información acerca del uso de bevacizumab en el tratamiento del EMD.

El laboratorio Novartis[®], entre la documentación aportada, no incluyó ninguna evaluación económica. La única referencia expresa acerca de la eficiencia de ranibizumab en el tratamiento de esta patología fue haciendo mención a las recomendaciones hechas por otras agencias de evaluación. En concreto establecen que: “Las principales agencias de evaluación y comités de decisión han recomendado el uso de ranibizumab en EMD como alternativa coste-efectiva y reembolsada por los respectivos sistemas de salud”.

Posteriormente, también enviaron un documento con la identificación de la población para el análisis de impacto presupuestario de ranibizumab en Andalucía. El porcentaje de pacientes con DM lo situaron en un 8 %, siendo el porcentaje de individuos con afectación visual debida a EMD del 2 % de los diabéticos. Aplicando la tasa estimada de diagnóstico de EMD (89 % según sus datos internos), de seguimiento médico (67 %, porcentaje calculado) y el porcentaje de pacientes susceptibles de recibir tratamiento (85 %, estudio de mercado Amber) obtuvieron el número de pacientes tributarios para los tres años considerados en el análisis (2011, 2012 y 2013), situados alrededor de 5.300 pacientes cada año. Esta cifra fue traducida a número de ojos afectados (según los datos de RESTORE y DRRCR.net, el 22 % y el 24 % de los pacientes, respectivamente, tienen ambos ojos afectados), quedando una cifra de 6.600 ojos totales tributarios aproximadamente.

Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia de este informe y aplicada al SSPA

En vista a las conclusiones arrojadas en la primera parte de este informe, se ha realizado una descripción de los costes de las diferentes alternativas (ranibizumab y bevacizumab), así como una estimación del impacto económico de dichos tratamientos bajo la perspectiva del SSPA con un horizonte temporal de un año.

De forma general, los datos estimados sobre la prevalencia del EMD son variados entre la literatura. En el apartado de eficacia del presente informe se ha revisado la epidemiología de la enfermedad, tanto de la DM como del EMD.

El estudio epidemiológico de la DM encontrado en España más completo ha sido el de Soriguer *et al.*, (2012). En este trabajo se determinó una prevalencia global de DM ajustada por edad y sexo del 13,8 % en la población española (de la cual, el 6 % desconocía que tenía la enfermedad). En Andalucía, el Plan Integral de Diabetes 2009-2013 establece que en Andalucía esta cifra estaría alrededor de un 15 % de la población mayor de 18 años -datos sin publicar obtenidos del estudio de Soriguer *et al.* (2012)-.

Así, teniendo en cuenta los datos de población adulta^b en Andalucía a 1 de enero de 2013^c (www.ine.es), podemos establecer una prevalencia de diabetes en Andalucía en 2013 de alrededor de un millón de habitantes.

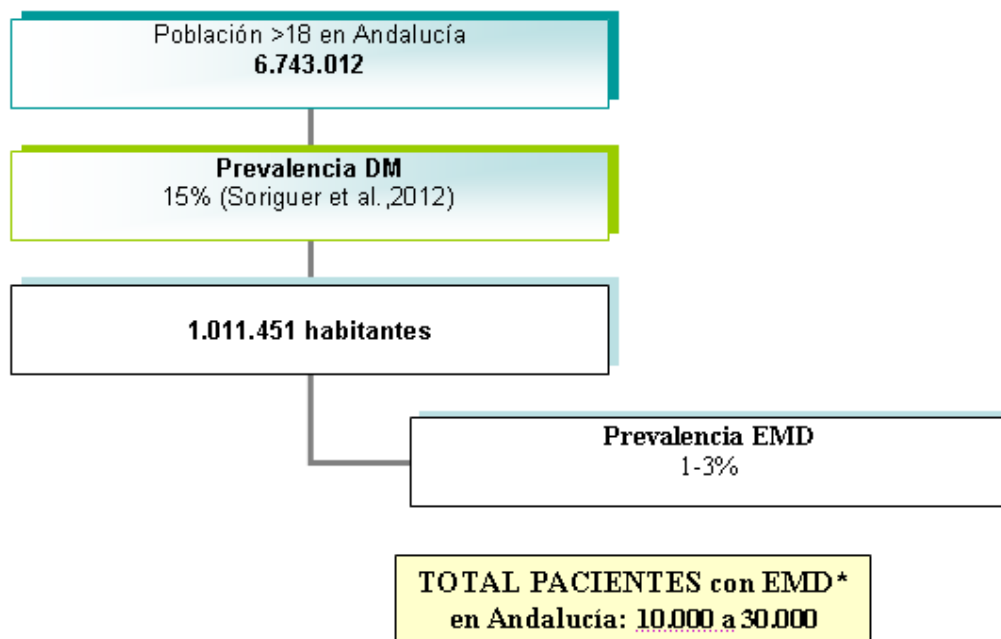
Los datos de prevalencia del EMD también han sido escasos y heterogéneos en la literatura, con una prevalencia que oscila entre el 1,4 y el 7,9 %. La única referencia expresa a

^b Se ha considerado únicamente la población adulta pues son los pacientes susceptibles de aplicarles el tratamiento.

^c 6.743.012 habitantes.

la prevalencia del EMCS ha sido el estudio de López *et al.*, (2002), que estimaron una prevalencia de EMCS del 1,5 % en la población estudiada. Por tanto, a efectos de análisis hemos considerado que la prevalencia del EMD con afectación central y pérdida de visión podría situarse alrededor del 1-3 % de pacientes diabéticos. Con estas cifras, los pacientes con EMD en Andalucía los estimamos en un intervalo de aproximadamente 10.000 a 30.000 pacientes. En la Figura 2 se resume esta información.

Figura 2. Identificación de la población de pacientes con EMD en Andalucía susceptibles de tratamiento



*Nos referimos a pacientes con EMD con afectación central y pérdida de visión.

*Asumiendo que cada paciente es tratado de un solo ojo.

Establecemos el supuesto de que los pacientes con EMD con afectación central y pérdida de visión son susceptibles de ser tratados con alguno de los dos fármacos anti-VEGF: ranibizumab o bevacizumab (Guía de Práctica Clínica de Manejo de las complicaciones oculares de la Diabetes. Retinopatía Diabética y Edema macular de la Sociedad Española de Retina y Vitreo. 2012).

Coste anual del tratamiento con ranibizumab

Ranibizumab, según información proporcionada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y confirmada por el propio laboratorio, es adquirido en presentaciones de 10 mg/ml 1 vial de 0,23 ml solución inyectable (2,3 mg) a un precio de 824,64 € (PVL -7,5 % descuento + 4 % IVA). Siguiendo la pauta posológica de ranibizumab en pacientes adultos con EMD de 0,5 mg inyectables, se asume que:

- Se obtienen 3 inyecciones a partir de un inyectable comercial (González-Andrades *et al.*, 2012): 274,88 €/inyección.
- Empleo de la presentación comercial sin elaborar fórmula magistral: 824,64 €.

Se ha considerado que el número de inyecciones suministradas a un paciente en un año está alrededor de 7 a 10 inyecciones anuales.

- 7 inyecciones: media de inyecciones ($7,67 \pm 0,60$ inyecciones) utilizadas en el ECA comparativo de ranibizumab vs. bevacizumab (Nepomuceno *et al.*, 2013).
- 10 inyecciones: el rango de inyecciones aplicadas en el resto de ECA que evaluaron ranibizumab vs. terapia estándar (láser o terapia simulada) de un año de duración estuvo alrededor de 7 (RESTORE) a 10 inyecciones (RESOLVE).

Teniendo en cuenta estos supuestos, el coste de tratamiento de un año de ranibizumab podría estar situado en un intervalo de 1.924,16 € a 8.246,40 €.

En la Tabla 9 se recogen estos datos.

Tabla 9. Coste de un año de tratamiento con ranibizumab			
Ranibizumab			
Presentación comercial	10 mg/ml 1 vial 0,23 ml solución inyectable (2,3 mg)		
Precio presentación comercial (PVL-7,5 % descuento + 4 % IVA)	824,64 €		
Fórmula magistral Supuesto: en la preparación, cada jeringa se carga con 0,06 ml. A partir de un vial se obtienen 3 inyecciones de la fórmula magistral. Se asume una pérdida en la preparación de 0,05 ml por vial (González-Andrades <i>et al.</i> 2012).	Jeringa intravítrea 0,5 mg/0,05 ml dosis a administrar		
Supuesto: obtención de tres inyecciones a partir de un inyectable comercial	274,88 €/inyección	Supuesto: Se utiliza para un paciente el inyectable comercial	824,64 €
N.º de inyecciones anuales			
Supuesto: 7 inyecciones/anuales	1.924,16 €	Supuesto: 7 inyecciones/anuales	5.772,48 €
Supuesto: 10 inyecciones/anuales	2.748,80 €	Supuesto: 10 inyecciones/anuales	8.246,40 €
Coste tratamiento/año	1.924,16 € a 8.246,40 €		

Coste anual del tratamiento con bevacizumab

Bevacizumab, según información proporcionada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, es adquirido en presentaciones de 25 mg/ml 4 ml solución vial (100 mg) a un precio (PVL -7,5 % descuento + 4 % IVA) de 329,75 €^d. Siguiendo la pauta recomendada de bevacizumab en pacientes adultos con EMD de 1,25 mg (0,05 ml) inyectables, preparados a partir del vial comercializado, se asume que cada jeringa se carga con 0,1 mL del vial quedando así una presentación de jeringa precargada con 2,5 mg/0,1 ml (para purga previa). Esto supone un coste de 8,24 € (obtención de 40 inyecciones de cada vial de 100 mg).

El número de inyecciones de bevacizumab en un año de tratamiento consideradas ha sido de 9 inyecciones [ECA directo Nepomuceno *et al.*, (2013)^e y ECA BOLT que evalúa bevacizumab vs. terapia estándar (láser)].

^d También puede adquirirse en presentaciones de 25 mg/ml 16 ml solución vial (400 mg) a un precio (PVL -7,5 % descuento + 4 % IVA) de 1.228,34 €, sin embargo, dada la gran cantidad de jeringas resultantes de esta presentación es poco viable adquirirlo para la mayoría de hospitales (a excepción de los hospitales de gran tamaño como el Hospital Virgen del Rocío).

^e Aunque la dosis administrada era 1,5 mg.

El coste anual del tratamiento con bevacizumab se estima en **74,16 €** La Tabla 10 recoge estos resultados.

Tabla 10. Coste de un año de tratamiento con bevacizumab	
Bevacizumab	
Presentación comercial	25 mg/ml 4 ml solución vial (100 mg)
Precio presentación comercial (PVL-7,5 % descuento +4 % IVA)	329,75 € (100 mg).
Fórmula magistral	Jeringa intravítrea 1,25 mg/0,05 ml dosis a administrar
Supuesto: Cada jeringa se carga con 2,5 mg/0,1 ml	8,24 €
N.º de inyecciones anuales: 9	
Coste tratamiento/año:	74,16 €

Impacto Económico en el SSPA

En la Tabla 11 se calcula el impacto económico anual de sustituir bevacizumab por ranibizumab en el tratamiento del EMD con afectación central y pérdida de visión.

Se establecen los siguientes supuestos:

- Todos los pacientes (100 %) en tratamiento con ranibizumab pasan a ser tratados con bevacizumab.
- El 50 % de los pacientes en tratamiento con ranibizumab pasan a ser tratados con bevacizumab.

El **modelo base** presenta las siguientes características:

Población: 10.000 a 30.000 pacientes.

Coste de un año de tratamiento de ranibizumab: 1.924,16 €

- Supuesto: obtención de tres inyecciones a partir de un inyectable comercial. 274,88 €.
- Supuesto: 7 inyecciones anuales.

Coste de un año de tratamiento con bevacizumab: 74,16 €.

- Supuesto: utilización de la presentación comercial de 25 mg/ml 4 ml solución vial (100 mg).
- Supuesto: Cada jeringa intravítrea se carga con 2,5 mg/0,1 ml.
- Supuesto: 9 inyecciones anuales.

Los resultados del modelo base establecen que la sustitución para el total de pacientes con EMD con afectación central y pérdida de visión al tratamiento con bevacizumab supondría un ahorro para el SSPA de 18 a 55 millones de euros, lo que corresponde a un 96,15 % de ahorro. Si únicamente la mitad de pacientes con EMD se cambiasen de tratamiento seguiría existiendo un ahorro de 9 a 27 millones de euros (48 % de ahorro).

Pacientes con EMD en Andalucía	Escenarios	Coste global		Variación económica entre escenarios	Porcentaje de ahorro para el SSPA
10.000 a 30.000	Sin cambios (todos los pacientes tratados con ranibizumab)	19.241.600 € a 57.724.800 €.		-	
	50 % a bevacizumab	370.800 € a 1.112.400 €	9.991.600 € a 28.974.800 €	Ahorro de 9.250.000 € a 27.750.000 €	48 %
	50 % ranibizumab	9.620.800 € a 28.862.400 €			
	100 % bevacizumab	741.600 € a 2.224.800 €		Ahorro de 18.500.000 € a 55.500.000 €	96,15 %

Se han llevado a cabo diferentes **análisis de sensibilidad univariantes** para analizar la influencia en el impacto económico de los diferentes supuestos establecidos en el modelo. En nuestro caso, al ser las diferencias de precio tan acusadas entre las dos opciones, independientemente de los supuestos establecidos, el cambio al tratamiento con bevacizumab siempre va a suponer un ahorro de costes para el sistema. La Tabla 12 recoge el cambio en las hipótesis del modelo con respecto al caso base y la Tabla 13 los resultados de los análisis de sensibilidad univariantes.

Hipótesis	Variable sometida a incertidumbre	Caso base	Supuestos
H ₁	Utilización del inyectable comercial de ranibizumab	Obtención de tres inyecciones a partir de un inyectable	Utilización de una sola inyección inyectable
H ₂	N.º de inyecciones de ranibizumab anuales	7 inyecciones/año	10 inyecciones/año

H ₁					
Sin cambios (todos los pacientes tratados con ranibizumab)	56.983.200 € a 173.174.400 €		-		
50 % a bevacizumab	370.800 € a 1.112.400 €	28.862.400 € a 87.699.600 €	Ahorro de 28.120.800 € a 85.474.800 €	49,35 %	
50 % ranibizumab	28.491.600 € a 86.587.200 €				
100 % bevacizumab	741.600 € a 2.224.800 €		Ahorro de 567.983.200 € a 170.949.600 €	99,68 %	
H ₂					
Sin cambios (todos los pacientes tratados con ranibizumab)	26.746.400 € a 82.464.000 €		-		
50 % a bevacizumab	370.800 € a 1.112.400 €	13.744.000 € a 42.344.400 €	Ahorro de 13.373.200 € a 40.119.600 €	50 %	
50 % ranibizumab	13.373.200 € a 41.232.000 €				
100 % bevacizumab	741.600 € a 2.224.800 €		Ahorro de 26.004.800 € a 80.239.200 €	97,30 %	

Discusión de eficiencia

Para aportar información acerca de la eficiencia de ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del EMD, se llevó a cabo una revisión de la literatura de contenido económico (análisis coste-efectividad incremental, análisis coste-utilidad incremental, análisis de coste o impacto presupuestario) así como un análisis de minimización de costes e impacto presupuestario en el SSPA.

Bajo los criterios establecidos, se localizaron 7 evaluaciones económicas, en concreto, un artículo de revisión, 3 IETS, 2 ACU y un ACE.

El único estudio localizado que llevó a cabo una evaluación económica de buena calidad que incluyó el fármaco bevacizumab como tratamiento del EMD ha sido el de Stein *et al.*, (2013). En este trabajo se realizó un análisis de coste-utilidad de diferentes tratamientos utilizados en pacientes con EMD. Los tratamientos incluidos fueron el láser focal, láser focal asociado a ranibizumab, láser focal asociado a bevacizumab, y láser focal asociado a inyecciones intravítreas de triamcinolona. Los autores concluyeron que, asumiendo que bevacizumab y ranibizumab tenían una eficacia similar en el tratamiento del EMD, bevacizumab intravítreo obtuvo los mejores resultados de eficiencia en comparación con el resto de tratamientos incluidos en el análisis ya que su coste era mucho más bajo. Estas conclusiones fueron discutidas por la industria farmacéutica debido principalmente a dos razones: la carencia de indicación de bevacizumab en el tratamiento de esta patología, y por la posibilidad de mayores eventos adversos de dicho fármaco. Sin embargo, los autores argumentaron que la evidencia acerca del mayor riesgo de eventos adversos era consecuencia del uso de bevacizumab para un uso sistémico, no por el empleo de inyecciones intravítreas (Stein *et al.*, 2013). Para darle una mayor robustez al modelo, los autores consideraron los posibles eventos adversos de ACV e IM en el modelo. Los resultados mostraron que, el riesgo relativo de ACV debería ser al menos un 1,5 % superior en los pacientes que reciben bevacizumab que aquellos que reciben ranibizumab, para que ranibizumab fuese una estrategia eficiente. Por tanto, en este trabajo se recomienda el uso de bevacizumab como primera línea de tratamiento.

El artículo de Smiddy (2012) también incluyó el tratamiento con bevacizumab en su trabajo, y ha sido por ello que lo hemos incluido en la revisión, aún careciendo de una calidad metodológica alta. En este trabajo se recomienda que, dado que ambos fármacos (ranibizumab y bevacizumab) parecen tener una eficacia similar, sería conveniente el uso de bevacizumab por ser el tratamiento menos costoso.

El resto de trabajos incluidos en la revisión únicamente evaluaron la eficiencia del tratamiento con ranibizumab vs. tratamiento con láser. En el informe de revisión de Virgili *et al.*, (2013), se incluyeron solo dos trabajos en la revisión sistemática que evaluaron la eficiencia de ranibizumab vs. láser. El trabajo de Mitchell *et al.*, (2012), que elaboraron un análisis de coste-utilidad de ranibizumab monoterapia o combinado con láser *versus* láser monoterapia, concluyeron que ranibizumab vs. láser era una estrategia coste-efectiva con una RCUI de 24.028 £/AVAC. Por último, el trabajo de Mitchell *et al.*, (2012) presenta un calidad metodológica alta según la escala de medición de calidad utilizada, si bien se debe considerar también que se trata de un trabajo financiado por la empresa comercializadora de ranibizumab

(Novartis). El NICE, sin embargo, en su informe de 2011 y tras valorar la información suministrada por el laboratorio, no recomendó el uso de ranibizumab para esta patología.

Posteriormente, el NICE emitió una revisión del anterior informe, evaluando el nuevo modelo emitido por la industria. En este caso, el NICE recomendó el uso de ranibizumab solo para el subgrupo de pacientes con un grosor macular central mayor de 400 micras.

Por último, SMC y el CDEC, ambos en 2012, también emitieron un informe evaluando los datos presentados por la industria a cada Agencia. Para ambas agencias, el modelo evaluado, aunque presentaba algunas limitaciones, lo consideraron adecuado y recomendaron el uso de ranibizumab en casos concretos, el SMC lo recomendó en pacientes con una agudeza visual de ≤ 75 letras, y el CDEC recomendó que se utilizase siempre que el uso del láser fuese también indicado y cuando la hemoglobina A1c fuese inferior a 11 %.

En definitiva, los resultados encontrados en la revisión de eficiencia, aunque escasos, indican que el tratamiento con bevacizumab es una estrategia que ahorra costes frente a ranibizumab, asumiendo que ambos tratamientos presentan una eficacia y seguridad similar.

La evaluación económica propia realizada ha sido un análisis de minimización de costes al considerar que los dos fármacos presentan similar eficacia y seguridad en el tratamiento del EMD. Se han considerado únicamente los costes farmacológicos de las dos opciones. Independientemente de los supuestos realizados en el modelo en cuanto a la forma de utilizar la presentación comercial de ranibizumab y el número de inyecciones anuales necesarias para cada tratamiento, bevacizumab es la opción más eficiente, con una diferencia con respecto a ranibizumab que puede oscilar entre 1.800 y 8.000 € anuales.

El análisis de impacto presupuestario ha estado condicionado por la escasez de datos relativos al porcentaje de pacientes susceptibles de ser tratados con anti-VEGF (pacientes con EMD con afectación central y disminución de la agudeza visual). Considerando que estos datos pueden estar en torno al 1 – 3 % de la población diabética, la población de estudio ha oscilado en un rango de 10.000 a 30.000 pacientes andaluces con EMD [Soriguer *et al.*, (2012) y Plan Integral de Diabetes en Andalucía]. Independientemente de los supuestos establecidos, la sustitución de la totalidad de pacientes susceptibles de tratamiento de ranibizumab a bevacizumab supondría un importante ahorro en el SSPA, desde 18 millones de euros (considerando que 10.000 personas son las afectadas con EMD y se obtienen tres inyecciones de ranibizumab a partir de un inyectable comercial) a 170 millones de euros (considerando que son 30.000 los pacientes con EMD y se utiliza el inyectable comercial de ranibizumab). Si solo en el 50 % de los pacientes se sustituyese ranibizumab por bevacizumab, el ahorro para el SSPA estaría situado alrededor de 9 a 80 millones de euros.

Conclusiones de eficiencia

- La evidencia relativa a la eficiencia de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento del EMD, aunque escasa, indica que bevacizumab es una estrategia más eficiente que ranibizumab pues a similar eficacia y seguridad, ésta reduce costes frente a ranibizumab.
- El análisis de minimización de costes señala que el ahorro de costes para el SSPA de bevacizumab frente a ranibizumab puede estar situado entre 1.800 y 8.000 € anuales por paciente.
- El análisis de impacto presupuestario indica que el ahorro para el SSPA de tratar a los pacientes con EMD con afectación central y pérdida de visión con bevacizumab es de, al menos, 18 millones de euros.

Referencias

- Andonegui, J. y Jiménez L. (2008). Edema macular diabético. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(3), 35-44.
- Arevalo, J., Lasave, A., Wu, L., Diaz-Llopis, M., Gallego-Pinazo R., Alezzandrini A., et al. (2013). Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Results of the Pan-merican Collaborative Retina Study Group at 24 Months. *Retina*, 33, 403-413.
- Anothaisintawee, T., Leelahavarong, P., Ratanapakorn, T. y Teerawattananon, Y. (2012). The use of comparative effectiveness research to inform policy decisions on the inclusion of bevacizumab for the treatment of macular diseases in Thailand's pharmaceutical benefit package. *ClinicoEconomics and Outcomes research*, 4, 361-374.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medicines Journal*, 308, 81-106.
- Azad, R., Sain, S., Sharma, Y. y Mahajan, D. (2012). Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman Journal of Ophthalmology*, 166-170.
- Azanza-Perea, J. y Garcia-Layana, A. (2012). Ranibizumab frente a bevacizumab. Consideraciones farmacológicas. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 87(1), 3-9.
- Bandello, F., Cunha Vaz, J., Chong N., Lang, G., Massin, P., Mitchell, P. et al. (2012). New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye*, 485-493.
- Biswas, P., Sengupta, S., Choudhary, R., Home, S., Paul, A. y Sinha, S. (2011). Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian Journal of Ophthalmology*, 59, 191-196.
- Blanco-Reina, E. (2012). En nombre de la Comisión de Farmacoterapéutica de la Sociedad Española de Farmacología (CFT-SEF). *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, 10 (1), 43 -49.
- Brazier, J., Rowen, D., Mavranouzouli, I., Tsuchiya, A., Young, T., Yang, Y. et al. (2012). Developing and testing methods for deriving preference-based measures of health from condition-specific measures (and other patient-based measures of outcome). *Health Technology Assessment*, 16(32), 1-114.
- Brown, D., Nguyen, Q., Marcus, D., Boyer, D., Patel, S., Fiener, L. et al. (2013). Long term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36 month results from two phase II trials. RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 120(10), 2013-2022.
- Browning, D.J., Glassman, A. R., Aiello, L. P., Beck, R.W., Brown, D.M., Fong, D.S., et al. (2007). Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114(3), 525-536.

- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E. y Walter, S. D. (1997). The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 683-691.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2012). Common Drug Review. CDEC Final recommendation. Ranibizumab [Internet]. Ottawa: CADTH.19.03.2012 [recuperado 2013 septiembre] de http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf
- Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. (2011). Statistical review(s) [Internet]. In: Ozurdex (dexamethasone implant). Company: Allergan, Inc. Application No. 22-315. Approval Date 6/17/2009. Silver Spring (MD): The Center; 2011 [recuperado 2012 abril]. (FDA drug approval package) de http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022315s000_StatR.pdf.
- Chakravarthy, U., Harding, S., Rogers, C., Downes, S., Lotery, A., Culliford, L., et al. (2013). Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*, 382(9900), 1258-1267. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
- Chhablani, J.K. (2011). Diabetic Macular Edema – Prognostic Factors. *Ophthalmologica*, 225(3), 185. doi:10.1159/000321636.
- Cruvinel-Isaac, D., Abud, M., Frantz, K., Rassi, A. y Avila, M. (2012). Comparing intravitreal triamcinolone acetate and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a randomized double-blind study. *Acta Ophthalmologica*, 90(1), 56-60.
- Dewan, V., Lambert, D., Edler, J., Kymes, S. y Apte, R.S. (2012). Cost effectiveness analysis of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 119(8), 1679-1684.
- Do, D., Nguyen, Q., Khwaja, A., Channa, R., Sepah, Y., Sophie, R. et al. (2013). Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study. 3 year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *The Journal of American Medical Association Ophthalmology*, 131(2), 139-145.
- Evers, S., Goossens, M., de Vet, H., van Tulder, M. y Ament, A. (2005). Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *International journal of technology assessment in health care*, 21(2), 240-245.
- Ficha técnica Lucentis®. (2012). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [recuperado 2012 diciembre] de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf
- Ford, J., Elders, A., Shyangdan, D., Royle, P. y Waugh N. (2012). The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *British Medical Journal*, 345, e5182. doi: 10.1136/bmj.e5182.
- Ford, J.A., Lois, N., Royle, P., Clar, C., Shyangdan, D. y Waugh, N. (2013). Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*, 3, e002269. doi:10.1136/bmjopen-2012-002269.
- Fortin, P., Mintzes, B., y Innes, M. (2012). A Systematic Review of Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 (Rapid Response Report: Peer-Reviewed Summary with Critical Appraisal) [recuperado 2012 diciembre] de: http://www.cadth.ca/media/pdf/RD0028_avastin_L3_e.pdf.

- Frampton, J. (2012). Ranibizumab In Diabetic Macular Oedema. *Drugs*, 72 (4), 509-523.
- González-Andrades, M., Muñoz-Ávila, J.I., Medarde-Caballero, C., Fernández-López C. y Damas-Alonso, M. (2012). A new fractioning process to decrease the price of ranibizumab. *Acta Ophthalmologica*, 90(8), 645-646.
- Goyal, S., LaValley, M. y Subramanian, M. (2011). Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 249, 15-27.
- Manejo de las complicaciones oculares de la Diabetes. Retinopatía Diabética y Edema macular. (2012). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vitreo. Disponible en www.serv.es
- Ho, A., Scott, I., Kim, S., Brown, G., Brown, M. y Ip, M. (2012). Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 119, 2179-2188.
- Hoaglin, D.C., Hawkins, N., Jansen, J.P., Scott, D. A., Itzler, R., Cappelleri, J.C. et al. (2011). Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value in health*, 14(4), 429-437.
- Ibañez, C., Pedros, C., Maciá, M.A., Torelló, J y Madurga, M. (2010). *Procedimientos de trabajo para la generación de señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano*. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo.
- Jansen, J., Fleurence, R., Devine, B., Itzler, R., Barrett, A., Hawkins, N. et al. (2011). Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in health*, 14(4), 417-428.
- Karim, R. y Tang, B. (2010). Use of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clinical ophthalmology*, 4, 493-517.
- Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. y DeMetes, D.L. (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 91, 1464-1474.
- Kodjikian, L., Souied, E., Mimoun, G., Mauget-Faÿsse, M., Behar-Cohen, F., Decullier, E. et al. (2013). Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*, 120, 2300-2309.
- Lang, G., Berta, A., Eldem, B., Simader, C., Sharp, D., Holz, F. et al. (2013). Two year safety and efficacy of ranibizumab 0,5 mg in diabetic macular edema. Interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 120(10), 2004-2012.
- Lim, J., Lee, H. y Shin, M. (2012). Comparison of Intravitreal Bevacizumab Alone or Combined with Triamcinolone versus Triamcinolone in Diabetic Macular Edema: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmologica*, 227, 100-106.
- Ortega, A., Fraga, M. D., Alegre, E., Puigventos, F., Porta, M. A., Ventayol, P. et al. (2014). A checklist for critical appraisal of indirect comparison. *International journal of clinical practice*, 68(10), 1181-1189.
- López, M.I., Diez, A., Velilla, S., Rueda, A., Álvarez, A. y Pastor, J.C. (2002). Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic epidemiology*, 9(3), 205-214.

- López-Gálvez, M.I. y García-Campos, J.M. (2012). De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular diabético. *Archivos de la sociedad española de oftalmología*, 8(1), 38-45.
- Martin, D., Maguire, M., Ying, G., et al for the CATT Research Group. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 364(20), 1897-1908.
- Martin, D., Maguire, M., Fine, S., Ying, G., Jaffe, G., Grunwald, J. et al. (2012). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 119(7), 1388-98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- Meads y Hyde. (2003). What is the cost of blindness? *British Journal of Ophthalmology*, 87, 1201-1204 doi:10.1136/bjo.87.10.1201.
- Mitchell, P., Annemans, L., Gallagher, M., Hasan, R., Thomas, S., Gairy, K. y Onwordi, H. (2012). Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *British journal of Ophthalmology*, 96(5), 688-693. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300726.
- Nepomuceno, A.B., Takaki, E., Paes de Almeida, F.P., Peroni, R., Cardillo, J.A., Siqueira, R.C. et al. (2013). A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for the Management of Diabetic Macular Edema. *American journal of ophthalmology*, 156, 502-510.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. NICE technology appraisal guidance 237. Recuperado de: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13125/55324/55324.pdf.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2013). Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema (rapid review of technology appraisal guidance 237). NICE technology appraisal guidance 274. Recuperado de: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-237-pdf>.
- Ollendorf, D., Migliaccio-Walle, K., Colby, J. y Pearson, S. (2012). Anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. Technology assessment report. Prepared for Medicare evidence development and coverage advisory committee (MEDCAC). Prepared by Institute for clinical and economic review (ICER). Recuperado de :<http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/downloads/id85TA.pdf>.
- O'Malley, P. (2012). Comparative effectiveness of anti-growth factor therapies for diabetic macular edema: summary of primary findings and conclusions. *Archives of internal medicine*, 172 (13), 1014-1015.
- Ortega-Eslava, A., Fraga-Fuentes, M. D., Alegre Del Rey, E. J. y Ventayol-Bosch, P. (2012). Comparaciones indirectas. *Farmacia Hospitalaria*, 36(4), 173-175.
- Otani, T., Kishi, S. y Maruyama, S. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 127, 688-693.
- Parravano, M., Menchini, F. y Virgili, G. (2009). Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub2.

Philips, Z., Ginnelly, L., Sculpher, M., Claxton, K., Golder, S., Riemsma R. et al. (2004). Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technology Assessment*, 8(36), 1-158.

Plan Integral de Diabetes (2º. 2009-2013) II Plan Integral de Diabetes de Andalucía: 2009-2013 / [autoría, Manuel Aguilar Diosdado et al.]. [Sevilla]: Consejería de Salud.

Proceso Asistencial Integrado Diabetes Mellitus. 1ª edición, marzo 2011. EDITA: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. ISBN: 978-84-694-2133-8. Deposito Legal: SE 3364-2011.

Rajendram, R., Fraser-Bell, S., Kaines, A., Michaelides, M., Hamilton, R. D., Esposti, S.D. et al. (2012). A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema. *Archives of ophthalmology*, 130(8), 972-979.

Roh, M. I., Kim, J. H. y Kwon, O.W. (2010). Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 224, 374-380.

Romero-Aroca, P., Fernández-Balart, J., Baget-Bernaldiz, M., Martínez-Salcedo, I., Méndez-Marín, I., Salvat-Serra, et al. (2009). Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *Journal of diabetes and its complications*, 23, 229-238.

Romero-Aroca, P. (2011). Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World journal of diabetes*, 2(6), 98-104.

Romero, P., Sagarra, R., Baget, M., Fernández, J. y Méndez I. (2010). Prevalence and Relationship Between Diabetic Retinopathy and Nephropathy, and its Risk Factors in the North-East of Spain, a Population-Based Study. *Ophthalmic Epidemiology*, 17(4), 251-265.

Royle, P., Cummins, E., Henderson, R., Lis, N., Shyangdan, D. y Waugh, N. (2011). Evidence Review: ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema (NICE report).

Schmucker, C., Ehlken, C., Agostini, H. T., Antes, G., Ruecker, G., Lelgemann, M. et al. (2012). A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus gold standard. *PLoS One*, 7(8), e42701.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2014). Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses. Randomised controlled trials [Internet]. Edinburgh: SIGN [recuperado 2013 mayo] de: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50annexc.pdf>.

Scottish Medicines Consortium. Re-submission. Ranibizumab, 10 mg/mL solution for injection (Lucentis®). (2012). SMC No. (711/11) [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium. [recuperado 2013 septiembre] de: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ranibizumab_Lucentis_Resubmission_FINAL_November_2012_for_website.pdf

Sharma, S., Johnson, D., Abouammoh, M., Hollands, S. y Brissette, A. (2012). Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Canadian journal of ophthalmology*, 275-279.

Smiddy, W. E. (2012). Clinical Applications of Cost Analysis of Diabetic Macular Edema Treatments. *Ophthalmology*, 119(12), 2558-2562. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.015

Smiddy, W. E. (2011). Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology*, 118(9), 827-833.

- Sobaci, G., Özge, G., Erdurman, C., Durukan, H.A. y Bayraktar, Z.M. (2012). Comparison of Grid Laser, Intravitreal Triamcinolone, and Intravitreal Bevacizumab in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, 227, 95-99.
- Song, F. (2009). What is indirect comparison? What is? Series. [recuperado 2011 febrero] de: [http://www.whatisseries.co.uk/whatis/pdfs/What is ind comp. pdf](http://www.whatisseries.co.uk/whatis/pdfs/What%20is%20ind%20comp.%20pdf).
- Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A. y Carmena, R. (2012). Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55, 88-93.
- Subramanian, M. L., Abedi, G., Ness, S., Ahmed, E., Fenberg, M. Daly, M. K. et al. (2010). Bevacizumab vs. ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye*, 24(11), 1708-1715.
- Stein, J.D., Newman-Casey, P.A., Kim, D. D., Nwanyanwu, K. H., Johnson, M. W. y Hutton, D. W. (2013). Cost-Effectiveness of Various Interventions for Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 120, 1835-1842.
- U.S. Preventive Services Task Force Procedure Manual. AHRQ Publication No. 08-05118-EF. (2008). [recuperado 2012 enero] de: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/methods/procmanual.htm>.
- Vila, L., Viguera, J. y Aleman, R. (2008). Retinopatía diabética y ceguera en España. Epidemiología y prevención. *Endocrinología y nutrición*, 55 (10), 459-475.
- Virgili, G., Parravano, M., Menchini, F. y Brunetti, M. (2012). Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12. Art. No.: CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub3.
- Wang, H., Sun, X., Liu, K. y Xu, X. (2012). Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Control Trials. *Current eye research*, 37(8), 661-670.
- Yau, J., Rogers, S., Kawasaki, R., Lamoureux, E., Kowalski, J. y Bek, T. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 355, 56-64.
- Yilmaz, T., Cordero-Coma, M., Gallagher, M. y Teasley, L. (2011). Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema. *Acta ophthalmologica*, 89, 709-717.
- Yilmaz, M.B., Teke, M.Y., Saritepe, S., Kara, C., Taskintuna, I. y Öztürk, F. (2012). Intravitreal Bevacizumab for Refractory Diabetic Macular Edema. *Retina-Vitreous*, 20, 265-272.
- Yuksel, E., Ozdek, S., Yuksel, N. y Hasanreisoglu, B. (2013). Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. doi: 10.1007/s10792-013-9758-y.
- Zechmeister-Koss, I. y Hui, M. (2012). Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *British journal of ophthalmology*. 2012;96,167e178.
- Zechmeister-Koss, I. y Hui, M. (2011). Anti-VEGF in diabetic macular oedema: a systematic review. Decision Support Dokument No. 43.2011. de: http://eprints.hta.lbg.ac.at/917/1/DSD_43_english.pdf
- Zhang, L., Su, K., Ma, J., Qiu, H. y Wei, X. (2013). Investigation on effects of intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide for diabetes macular edema. *International Eye Science*, 13(4), 798-780.

Zhang, Y., Ma, J., Meng, N., Li, H. y Qu, Y. (2013). Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: A meta-analysis. *Current Eye Research*, 38(5), 578-587.

Zehetner, C., Kirchmair, R., Huber, S., Kralinger, M.T. y Kieselbach, G.F. (2013). Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema *British journal of Ophthalmology*, 97, 454-459.

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda de estudios de eficacia y seguridad

- Estrategias de búsqueda de informes de agencias y revisiones sistemáticas

Embase

Embase Session Results (14 Mar 2013)

- #1 ranibizumab:ti OR bevacizumab:ti
- #2 'ranibizumab'/mj OR 'bevacizumab'/mj
- #3 #1 OR #2
- #4 'diabetic retinopathy'/dm_dt
- #5 'diabetic macular edema'/exp/dm_dt
- #6 #4 OR #5
- #7 macular:ti OR retin*:ti AND (edema:ti OR oedema:ti) AND diabet*:ti
- #8 #6 OR #7
- #9 #3 AND #8
- #10 #9 AND [embase]/lim
- #11 #10 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)
- #12 #10 AND [review]/lim
- #13 #11 OR #12

Medline

- 2 (ranibizumab or bevacizumab).ti,ab.
- 3 (ranibizumab or bevacizumab).rn.
- 4 exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
- 5 *Angiogenesis Inhibitors/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
- 6 or/2-5
- 7 Diabetic Retinopathy/dt [Drug Therapy]
- 8 Macular Edema/dt [Drug Therapy]
- 9 ((macular or retin*) and (edema or oedema) and diabet*).m_titl.
- 10 or/7-9
- 11 6 and 10

- 12 meta-analysis/
- 13 (metaanal* or meta anal*).ti.
- 14 meta analysis.pt.
- 15 "review".pt.
- 16 technical report.pt.
- 17 "review"/
- 18 (systematic adj1 (review* or overview*)).ti.
- 19 ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))).ti.
- 20 "letter".pt.
- 21 case reports.pt.
- 22 historical article.pt.
- 23 or/12-19
- 24 or/20-21
- 25 23 not 24
- 26 animals/ not humans/
- 27 25 not 26
- 28 11 and 27 (84)

Science Citation Index

- # 1 TI=bevacizumab OR TI=ranibizumab Databases=SCI-EXPANDED
Timespa n = Year to Date
- # 2 TI=diabet*
- # 3 #1 AND #2 5

Pubmed

- #1 Search ((bevacizumab[Title]) OR ranibizumab[Title]) AND "ahead of print"[Filter]
- #2 Search ((bevacizumab[Title]) OR ranibizumab[Title]) AND "in process"[Filter] 3
- #3 Search (#1) OR #2
- #4 Search diabet*[Title]
- #5 Search (#3) and #4 16

▪ **Estrategias de búsqueda de estudios primarios**

Embase

Embase Session Results (15 May 2013)

- #1 ranibizumab:ti OR bevacizumab:ti
- #2 'ranibizumab'/exp/mj OR 'bevacizumab'/exp/mj7936
- #3 #1 OR #2

- #4 'diabetic retinopathy'/exp/dm_dt
- #5 'diabetic macular edema'/exp/dm_dt
- #6 #4 OR #5
- #7 macular:ti OR retin*:ti AND (edema:ti OR oedema:ti) AND diabet*:ti
- #8 #6 OR #7
- #9 #3 AND #8
- #10 #9 AND [embase]/lim AND [2012-2013]/py
- #11 #10 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2012-2013]/py
- #12 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti AND [2012-2013]/py
- #13 #10 AND #12
- #14 control*:ab,ti OR prospectiv*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR retrospectiv*:ab,ti OR cohort*:ab,ti OR 'case control':ab,ti OR multicenter:ab,ti OR 'follow up':ab,ti AND [2012-2013]/py
- #17 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'case control study'/exp
- #18 #14 OR #17
- #19 #10 AND #18
- #20 #11 OR #13 OR #19
- #21 #20 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)

Medline

- 1 (ranibizumab or bevacizumab).ti,ab.
- 2 (ranibizumab or bevacizumab).rn.
- 3 exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
- 4 *Angiogenesis Inhibitors/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
- 5 or/1-4
- 6 Diabetic Retinopathy/dt [Drug Therapy]
- 7 Macular Edema/dt [Drug Therapy]
- 8 ((macular or retin*) and (edema or oedema) and diabet*).m_titl.
- 9 or/6-8
- 10 5 and 9

- 11 (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phase ii or clinical trial phase iii or clinical trial phase iv or comparative study or multicenter study or randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.
- 12 exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/
- 13 exp clinical trials as topic/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/
- 14 Placebos/
- 15 Research Design/
- 16 follow-up studies/
- 17 Prospective Studies/ or Retrospective Studies/ or Cohort Studies/ or Case-Control Studies/
- 18 (clin* adj5 trial*).ti,ab.
- 19 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj5 (blind* or mask*)).ti,ab.
- 20 placebo?.ti,ab.
- 21 random*.ti,ab.
- 22 (control* or prospectiv* or volunteer* or retrospectiv* or cohort? or case-control or multicenter).ti,ab.
- 23 or/11-22
- 24 animals/ not humans/
- 25 23 not 24
- 26 10 and 25
- 27 limit 26 to yr="2012 -Current"
- 28 limit 27 to (editorial or letter)
- 29 27 not 28 (97)

Science Citation Index

- # 1 Topic=((ranibizumab or bevacizumab)) OR Title=((ranibizumab or bevacizumab))
- # 2 Title=(((macular or retin*) and (edema or oedema) and diabet*))
- # 3 #2 AND #1
- # 4 #2 AND #1 Refined by: Document Types=(ARTICLE)
- # 5 #2 AND #1 Refined by: Document Types=(ARTICLE) AND Publication Years=(2013 OR 2012) 40

Anexo II. Escalas de evaluación de la calidad de los estudios de eficacia y seguridad

Guía SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados Nepomuceno <i>et al.</i> , 2013			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes)	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: La asignación fue aleatoria. En 15 pacientes se asignaron ambos tratamientos, uno en cada ojo. En este caso se especifica que si ambos ojos eran elegibles para tratamiento, un ojo recibía el tratamiento aleatorizado mediante una secuencia generada por ordenador y el ojo contralateral recibía el otro agente anti-VEGF al día siguiente. El hecho de que ambos ojos sean elegibles implica ciertas limitaciones o consideraciones en los resultados obtenidos			
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización.	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: No se menciona.			
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: Es doble ciego			
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: Se muestran las características basales de los pacientes. Se indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a agudeza visual y grosor macular central basal entre ambos grupos.			
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: No se indica en base a qué criterio (clínico) se realizaba tratamiento de rescate con láser o con el fármaco inicial al que fueron asignados			
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			

Guía SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados Nepomuceno <i>et al.</i> , 2013			
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: De los 48 pacientes incluidos en el estudio se perdieron 3 en el seguimiento para evaluar la eficacia.	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Se explicitan las causas de las pérdidas y se excluyen a esos pacientes de los análisis de resultados de eficacia por lo tanto dan los resultados por tratamiento, no por intención de tratar.	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: El estudio es unicéntrico. El tamaño muestral es pequeño	
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO			
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, ó -.	+	
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	No se informa acerca del método usado para garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización, por lo que en el caso de que el método no sea adecuado podría producirse un sesgo de selección. Sin embargo, al menos en las características basales recogidas en la tabla de características basales parece que ambos grupos de tratamiento son comparables. En los pacientes que se administran ambos tratamientos (uno en cada ojo) puede existir efecto cruzado de cada fármaco. No se puede evaluar la seguridad en cuanto a EA sistémicos de estos pacientes. Podría haber riesgo de "sesgo de confusión".	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí, para la variable principal Aunque el tamaño muestral es pequeño	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio son similares a la población europea.	

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Virgili <i>et al.</i> , (2013)	
Sección 1: VALIDEZ INTERNA	
<i>En una revisión sistemática adecuadamente realizada</i>	<i>Los criterios se cumplen:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Adecuadamente</i> ▪ <i>Parcialmente</i> ▪ <i>No se cumple adecuadamente</i> ▪ <i>No indicado</i> ▪ <i>No aplicable</i>
1.1	<p>¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pacientes:</i> con RD y EMDCS ▪ <i>Intervención:</i> fármacos anti-VEGF ▪ <i>Comparador:</i> otro tratamiento, tratamiento simulado, no tratamiento. ▪ <i>Resultados:</i> eficacia y seguridad ▪ <i>Diseño:</i> ECA para evaluar eficacia y seguridad
1.2	<p>¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de las bases de datos donde han realizado la búsqueda bibliográfica: ▪ Se realizaron búsquedas en las bases de datos: cochrane central register of controlled trials (central) 2012, parte de The cochrane library, MEDLINE, EMBASE, LILACS, metaregistro de ECA, clinicaltrials.gov, ICTRP. <p>También se realizó búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes</p> <p>Período de inclusión: hasta junio de 2012.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los criterios de inclusión: Ver apartado anterior. ▪ Descripción de los criterios de exclusión: Ver apartado anterior. ▪ Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: Herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de la Cochrane. ▪ Descripción del proceso de selección de estudios: Dos autores revisaron independientemente los estudios. En primer lugar se seleccionaron por título y abstract. Otros se revisaron a texto completo. Desacuerdos entre los dos autores se resolvieron mediante un tercer evaluador. Los resultados de los estudios fueron extraídos independientemente por dos autores. Uno de ellos introdujo los datos en el programa Rev Man 2011 y el otro autor los revisó. <p>Comentarios: Se cumple adecuadamente</p>
1.3	<p>¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Se describen las estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas? Si ▪ ¿Se indica que se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes? Si ▪ ¿Se indica que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos? Si
1.4	<p>¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los ECA se evaluó utilizando el método descrito en el Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention. Cada parámetro de los estudios se clasifican según bajo, alto riesgo de sesgo o confuso. ▪ ¿Se indica si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente? Los estudios no fueron enmascarados ▪ ¿Se describe la concordancia entre evaluadores? No se explicita. Cuando no había concordancia se recurría a un tercer evaluador. ▪ ¿Se indica la participación de un tercer evaluador en caso de discrepancias? Sí

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Virgili <i>et al.</i> , (2013)		
11.5	<p>¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)</p>	<p>Se evaluó la heterogeneidad clínica analizando las características de los estudios y se valoró la heterogeneidad estadística empleando el test de Chi² y el valor I² si era posible realizar metanálisis de tres o más estudios. Valores de más de 50 % se consideró heterogeneidad sustancial. Como fuentes de heterogeneidad se consideraron aquellas relacionadas con el diseño del estudio, como estudios pareados (si se aleatoriza un ojo de un paciente a un tratamiento y el otro ojo al tratamiento alternativo) vs. estudios que incluyen solo un ojo de cada paciente. Se valoran otros motivos de heterogeneidad clínica que habrían de ser valorados; tipo de diabetes, nivel de agudeza visual basal, duración de la diabetes. Se realizan análisis de sensibilidad, para determinar el impacto de excluir los estudios con ojos en vez de pacientes, como unidad de análisis.</p>
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	<p>Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -</p>	<p>Sesgo de Publicación: Sesgo de Localización: Sesgo de base de datos: Sesgo de citación: Sesgo de publicación múltiple: Sesgo de inclusión:</p>
2.2	<p>En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?</p>	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	<p>¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?</p>	ECA para la evaluación de la eficacia y seguridad
3.2	<p>¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación</p>	Sí

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Ollendorf <i>et al.</i> , (2012)		
<i>En una revisión sistemática adecuadamente realizada</i>		<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Adecuadamente</i> ▪ <i>Parcialmente</i> ▪ <i>No se cumple adecuadamente</i> ▪ <i>No indicado</i> ▪ <i>No aplicable</i>
1.1	<p>¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pacientes:</i> con EMD focal o difuso y EMDCS ▪ <i>Intervención:</i> tratamiento con, al menos, un antiVEGF ▪ <i>Comparador:</i> otro fármaco Anti-VEGF. O tratamiento con terapia estándar ▪ <i>Resultados:</i> eficacia y seguridad ▪ <i>Diseño:</i> ECA para evaluar eficacia y seguridad y estudios observacionales para evaluar seguridad

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Ollendorf <i>et al.</i> , (2012)		
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de las bases de datos donde han realizado la búsqueda bibliográfica: Se realizaron búsquedas en Medline, Embase y en el registro central de ECA de la Cochrane hasta diciembre de 2011. También se realizó búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Período de inclusión: hasta diciembre de 2011. ▪ Descripción de los criterios de inclusión: Ver apartado anterior. ▪ Descripción de los criterios de exclusión: Ver apartado anterior. ▪ Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: metodología empleada por U.S. Preventive Services Task Force. ▪ Descripción del proceso de selección de estudios: Dos autores revisaron independientemente los estudios. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso. Los resultados de los estudios fueron extraídos independientemente por dos autores. <p>Comentarios: Se cumple adecuadamente</p>
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Se describen las estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas? Si ▪ ¿Se indica que se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes? Si ▪ ¿Se indica que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos? Sí
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La calidad metodológica de los ECA se evaluó utilizando el método descrito en el U.S. Preventive Services Task Force. Los ECA se clasificaron como de calidad buena, aceptable o baja. ▪ ¿Se indica si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente? No se indica. ▪ ¿Se describe la concordancia entre evaluadores? No se explicita. Cuando no había concordancia se establecía mediante el consenso. ▪ ¿Se indica la participación de un tercer evaluador en caso de discrepancias? No.
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	<p>Se evaluó la heterogeneidad clínica analizando las características de los estudios. No se valoró la heterogeneidad estadística. Se asumió que los estudios eran suficientemente comparables desde el punto de vista clínico como para metanalizar los resultados.</p> <p>Se justificó el no emplear el método de comparaciones mixtas de tratamiento. Se realizaron metanálisis directos mediante el software <i>Rev Man</i> 5.1 (no se indicó el valor de I^2 de heterogeneidad) y comparaciones indirectas mediante el método de Bucher <i>et al.</i>, (1997)</p> <p>Se realizan análisis de sensibilidad, para determinar la fortaleza de los resultados, modificando los criterios de inclusión de los estudios: incluyendo todos los grupos control, incluyendo ECA de baja calidad, incluyendo todos los ECAs que cumplieran ambos criterios.</p>

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Ollendorf <i>et al.</i> , (2012)		
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala:++, +, ó -	Sesgo de Publicación: Sesgo de Localización: Sesgo de base de datos: Sesgo de citación: Sesgo de publicación múltiple: Sesgo de inclusión:
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECA para la evaluación de la eficacia y seguridad y estudios observacionales para evaluación complementaria de la seguridad.
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación	Sí

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Ford <i>et al.</i> , (2012)		
Sección 1: VALIDEZ INTERNA		
	<i>En una revisión sistemática adecuadamente realizada</i>	<i>Los criterios se cumplen:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Adecuadamente</i> ▪ <i>Parcialmente</i> ▪ <i>No se cumple adecuadamente</i> ▪ <i>No indicado</i> ▪ <i>No aplicable</i>
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pacientes:</i> con EMD ▪ <i>Intervención:</i> bevacizumab o ranibizumab ▪ <i>Comparador:</i> Se exclúan los estudios con brazo comparador tratamiento quirúrgico (cirugía de cataratas). ▪ <i>Resultados:</i> Eficacia (variable principal: pacientes con ganancia ≥ 2 líneas, variables secundarias: cambio medio en agudeza visual logMAR, cambio en grosor macular central y eventos adversos). ▪ <i>Diseño:</i> ECA
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de las bases de datos donde han realizado la búsqueda bibliográfica: Se realizaron búsquedas en Medline, Embase, el registro central de ECA de la Cochrane, clinical trials.gov y el registro de la Unión Europea de ensayos clínicos, hasta septiembre de 2011. También se revisaron los <i>abstracts</i>. No se indica si se realizó búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Período de inclusión: hasta septiembre de 2011. ▪ Descripción de los criterios de inclusión: ver apartado anterior. ▪ Descripción de los criterios de exclusión: ver apartado anterior. Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de la Cochrane. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción del proceso de selección de estudios: Dos autores seleccionaron y revisaron independientemente los estudios. Si era necesario, se recurría a un tercer autor. Comentarios: Se cumple adecuadamente

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) Ford <i>et al.</i> , (2012)		
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Se describen las estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas? Sí ▪ ¿Se indica que se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes? No ▪ ¿Se indica que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos? Sí
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El riesgo de sesgo de los ECA se evaluó utilizando el método descrito en el Cochrane. Los ECA se clasificaron según riesgo bajo, medio o alto para cada tipo de sesgo. ▪ ¿Se indica si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente? No se indica. ▪ ¿Se describe la concordancia entre evaluadores? Si los dos autores coincidían, no era necesario consultar a un tercer evaluador. ▪ ¿Se indica la participación de un tercer evaluador en caso de discrepancias? No.
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	<p>Tras la extracción de datos y la valoración del riesgo de sesgo de los ECAs se realizaron metanálisis de la evidencia directa para cada variable. Se empleó el <i>software Review Manager</i>. Se valoró la heterogeneidad estadística y la potencial inconsistencia en las comparaciones indirectas.</p> <p>Posteriormente se realizaron las comparaciones indirectas de bevacizumab 1,25 mg vs. ranibizumab 0,5 mg a través del comparador común fotocoagulación con láser, empleando el software <i>WinBUGS Bayesian Markov chain Monte Carlo</i>. El resultado se interpretó como "no significativo" si el IC95 % incluía el valor de 1 para OR y el valor de 0 para diferencia de medias. Se emplearon ECA que tuvieran un comparador común, el cual podría usarse para conectar los distintos ECA. En los ECA incluidos para las comparaciones indirectas se valoró la similitud, según los criterios: características basales de la población, brazo comparador empleado, variables evaluadas y tiempo de seguimiento de los ECA. Se elaboró una red de evidencia metodológicamente apta tras valorar la similitud de los ECA.</p>
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	<p>Sesgo de Publicación: Sesgo de Localización: Sesgo de base de datos: Sesgo de citación: Sesgo de publicación múltiple:</p> <p>Sesgo de inclusión:</p>
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECA para la evaluación de la eficacia y seguridad.
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación	Sí. Los resultados sugieren que no se observan diferencias en la eficacia entre bevacizumab y ranibizumab. Los IC amplios indican que no puede excluirse la posibilidad de que cada uno de los fármacos sea superior.

El SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye 5 ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos).

Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- ++: Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- +: Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- : Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

La calidad de la evidencia de los estudios de comparaciones indirectas se evaluó con el *checklist* de comparaciones indirectas elaborado por el grupo GENESIS que está estructurado en dos partes. La primera consta de tres preguntas de eliminación basadas en la justificación de las comparaciones indirectas, la adecuación del método utilizado y la exhaustividad de la búsqueda bibliográfica. En la segunda parte se analiza el estudio, incidiendo en los distintos aspectos metodológicos del mismo, mediante preguntas de detalle, con 17 ítems. Cada uno de ellos se puntuará como fiabilidad alta, aceptable, dudosa o baja. Si alguno de los ítems es de fiabilidad baja, se debe cuestionar si se deben considerar los resultados del estudio en cuestión.

De forma global, se valora la validez interna del estudio mediante criterios de selección y calidad de los ECA incluidos, la similitud de los ECA incluidos (en cuanto al grupo comparador empleado, variable evaluada, similitud clínica en las características basales de los pacientes y similitud en la metodología empleada en los ensayos) y el método empleado en las comparaciones ajustadas (método de Bucher, *mixed treatment comparisons*, *network metanalysis*). Asimismo, se valora la validez externa o aplicabilidad de los resultados obtenidos.

Evaluación de la calidad de estudios de comparaciones indirectas						
Preguntas de eliminación: ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?						
1. ¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)?		SÍ			NO	NO SÉ
2. ¿El método de CI es apropiado?		SÍ			NO	NO SÉ
3. ¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes?		SÍ			NO	NO SÉ
Preguntas de detalle						
ITEM	OPCIONES	Virgili <i>et al.</i> , (2013)	Ollendorf <i>et al.</i> , (2012)	Ford <i>et al.</i> , (2012)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
COMPARADOR COMÚN Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre A y B?	1	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza de la diferencia estimada son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados porque generalmente se hace poco caso de los IC.
	2				Fiabilidad DUDOSA	
	Más de 2				Fiabilidad BAJA	
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes?	Si, cumple todo	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	No se cumple totalmente pero se especifica el sesgo y como puede afectar				Fiabilidad ACEPTABLE	
	No se cumple ni se indica el sesgo				Fiabilidad BAJA	
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS PARA LA COMPARACIÓN ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Sí, cumple todo			X	Fiabilidad ALTA	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados.
	Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable	X	X		Fiabilidad ACEPTABLE	
	No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante)				Fiabilidad BAJA	

VARIABLE COMÚN ¿Se utiliza la misma variable definida de la misma forma (incluyendo mismo horizonte temporal) y presentada de la misma forma?	Sí	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Comparar distintas variables o medidas en tiempos distintos, puede condicionar totalmente los resultados.
	No, pero la diferencia entre ambas variables es muy poco relevante				Fiabilidad DUDOSA	
	No				Fiabilidad BAJA	
RELEVANCIA DE LA VARIABLE La variable elegida para la comparación, ¿es clínicamente la más relevante posible? ¿es la variable principal de los estudios?	Sí, es la más relevante y es la variable principal	X	X	X	Fiabilidad ALTA	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna.
	Es la más relevante, pero no la principal de los estudios				Fiabilidad ACEPTABLE	
	No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone				Fiabilidad DUDOSA	
	Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente				Fiabilidad BAJA	
SIMILITUD CLÍNICA, SIMILITUD DE PACIENTES INCLUIDOS Mirar los estudios que se combinan: ¿los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio: ¿eran comparables?	Sí, con diferencias muy poco relevantes				Fiabilidad ALTA	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos, similares. Esto puede paliarse parcialmente al utilizar una comparación ajustada por el grupo control.
	Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.	X	X	X	Fiabilidad ACEPTABLE	
	Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.				Fiabilidad BAJA	
COMPARADOR COMUN El comparador común, ¿está usado en la misma posología y con la misma duración del tratamiento?	Sí			X	Fiabilidad ALTA	La combinación de estudios con comparadores comunes que no son realmente iguales compromete totalmente la validez de la comparación.
	Existen diferencias con muy poca influencia potencial en el resultado	X	X		Fiabilidad ACEPTABLE	
	Existen diferencias relevantes				Fiabilidad BAJA	

RESULTADO DEL GRUPO CONTROL ¿Es similar en los estudios que se combinan?	Sí. O no existen diferencias, o claramente carecen de relevancia clínica.	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Para poder combinar los estudios, el resultado del grupo control debería ser similar. No obstante, si las poblaciones son comparables, una diferencia en el grupo control puede paliarse por un análisis ajustado por el resultado del control.
	No. Existen diferencias que podrían ser clínicamente relevantes, pero resultan aceptables				Fiabilidad ACEPTABLE	
	No. Existen diferencias que ponen en evidencia que las poblaciones y/o la intervención y/o la medida de resultados probablemente presentan diferencias importantes.				Fiabilidad BAJA	
CALIDAD DE LOS ESTUDIOS COMBINADOS ¿Cuál es la calidad/validez interna de los estudios combinados? ¿Se dan los resultados de los estudios individuales (la transparencia es imprescindible para valorar la aplicabilidad)?	Los estudios que se combinan tienen baja probabilidad de sesgos, y son ensayos clínicos bien diseñados, o meta-análisis directos de ensayos clínicos homogéneos	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Los estudios observacionales tienen <i>per se</i> , una elevada probabilidad de sesgos. Combinarlos, además, con un comparador común, los multiplica y condiciona una baja validez interna. La transparencia en los estudios de partida es imprescindible para valoración de la comparación indirecta (se deberían dar no solo los valores relativos sino también los datos reales).
	Los estudios que se combinan incluyen algún estudio de cohortes con baja probabilidad de sesgos. Pero existe al menos un ensayo clínico bien diseñado de cada fármaco que se compara, y el peso de los estudios de cohortes (en nº de pacientes) no supera al de los ensayos clínicos para cada fármaco.				Fiabilidad DUDOSA	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores				Fiabilidad BAJA	
TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS En los estudios que se han combinado, ¿las pérdidas son similares y aceptables? ¿Se trataban de la misma manera? ¿El tipo de análisis es el mismo (per protocol, ITT)?	Sí, cumple todo, o bien existen diferencias irrelevantes	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Un tratamiento distinto de los pacientes que abandonan el estudio, si éstos son numerosos, puede condicionar en gran medida los resultados. Puede paliarse parcialmente mediante el análisis ITT.
	Falta información, o bien existen diferencias relevantes en alguno de estos ítems, pero no anulan completamente la validez de la comparación. Sin embargo, el análisis es ITT en todos los estudios que se combinan.				Fiabilidad DUDOSA	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores				Fiabilidad BAJA	

FIABILIDAD DE LOS DATOS DE PARTIDA ¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación/manipulación previa?	Los datos coinciden con los publicados	X	X	X	Fiabilidad ALTA	La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
	No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente				Fiabilidad BAJA	
AJUSTE POR GRUPO CONTROL ¿Se trata de una comparación ajustada por el grupo control (método de Bucher, Network meta-análisis, etc.)?	Sí	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Es imprescindible tener en cuenta los resultados en los grupos control para poder comparar los tratamientos.
	No				Fiabilidad BAJA	
ANÁLISIS DE DATOS/ESTADÍSTICO El análisis ¿es adecuado? ¿Son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad ¿es adecuado?	Sí (Si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables)	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea.
	No				Fiabilidad BAJA	
SIMILITUD DE LOS ESTUDIOS ¿Se detecta alguna otra característica diferencial de los estudios que se combinan, que haga inaceptable la comparación de los resultados?	No			X	Fiabilidad ALTA	Puede haber otras causas de heterogeneidad específicas, no incluidas en ítems anteriores, que dificulten la comparabilidad de los distintos estudios utilizados.
	Se han detectado otras diferencias entre los estudios, pero no condicionan los datos de forma relevante	X	X		Fiabilidad ACEPTABLE	
	Se ha detectado alguna diferencia que condiciona ampliamente los datos y hace incomparables los resultados de los estudios.				Fiabilidad DUDOSA	
	Sí				Fiabilidad BAJA	
¿EXISTE INCONSISTENCIA? Si hay comparaciones directas ¿Se observan diferencias en las estimaciones de los efectos de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas?	No	X	X	X	Fiabilidad ALTA	
	Sí				Fiabilidad BAJA	

APLICABILIDAD Y VALIDEZ EXTERNA ¿Las conclusiones se deducen de los resultados? ¿Se pueden generalizar estos resultados a nuestra población?	Si	X	X	X	Fiabilidad ALTA	
	No				Fiabilidad BAJA	
CONFLICTO DE INTERESES ¿Existe declaración de conflicto de intereses?	Está declarado el conflicto de intereses y no se observa manipulación	X	X	X	Fiabilidad ALTA	Una comparación indirecta está sometida a un riesgo de sesgos y manipulaciones, se debe valorar si el conflicto de intereses ha incluido en la comparación
	Falta declaración de intereses o se observa manipulación ligada al conflicto de intereses.				Fiabilidad BAJA	

Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios de eficacia y seguridad

Motivos de exclusión de los estudios secundarios: revisiones sistemáticas y metanálisis

▪ Artículos excluidos por título y resumen

Motivo de exclusión	n
Otro objetivo (otra patología ocular, otro fármaco: esteroide, anti-VEGF, tratamiento quirúrgico)	2 + 2 + 43 = 47
Otros diseños (revisión narrativa, editorial)	1 + 57 = 58

▪ Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
Ford <i>et al.</i> , (2013)	Revisión sistemática realizada con búsqueda bibliográfica hasta julio de 2012. Se realiza un análisis cualitativo de los ECA de ranibizumab y bevacizumab. No realizan metanálisis para ninguno de los ECA de bevacizumab. No hace comparaciones indirectas.
Anothaisintawee <i>et al.</i> , (2012)	Informe para la toma de decisiones para el gobierno tailandés sobre la eficacia de ranibizumab y bevacizumab en patologías oculares; DMAE, EMD y oclusión de la vena retiniana. Búsqueda bibliográfica realizada hasta diciembre de 2011. Se realiza revisión sistemática. Se hace metanálisis para los ECA de bevacizumab vs. láser. No se metanalizan los ECAs de ranibizumab vs. láser. Posteriormente se hacen comparaciones indirectas. No se incluyen los ECA de ranibizumab y bevacizumab vs. terapia simulada.
Fortin <i>et al.</i> , (2012)	Informe de CADTH. Se realiza revisión sistemática con metanálisis para los ECA que evalúan bevacizumab en el EMD. Búsqueda bibliográfica realizada hasta mayo de 2012.
Wang <i>et al.</i> , (2012)	Revisión sistemática y metanálisis de ranibizumab. Búsqueda hasta agosto 2011, no incluye ECA RIDE y RISE.
Frampton <i>et al.</i> , (2012)	No cumple todos los criterios para ser revisión sistemática. Búsqueda hasta febrero de 2012. No se realiza metanálisis.
Ho <i>et al.</i> , (2012)	Revisión sistemática de ranibizumab y bevacizumab realizada con búsqueda bibliográfica hasta septiembre de 2011. No se incluye metanálisis ni comparaciones indirectas.
Zechmeister <i>et al.</i> , (2012)	Revisión sistemática sin metanálisis de ranibizumab y bevacizumab, con búsqueda bibliográfica realizada hasta enero de 2011.
O'Malley (2012)	Editorial en el que se comenta informe elaborado por Ollendorf <i>et al.</i> , 2012
Goyal <i>et al.</i> , (2011)	Revisión sistemática y metanálisis de bevacizumab con búsqueda bibliográfica hasta junio de 2009.
Yilmaz <i>et al.</i> , (2011)	Revisión sistemática sin metanálisis. Búsqueda bibliográfica realizada hasta diciembre de 2009 para ECA de bevacizumab únicamente para el tratamiento de EMD primario, no refractario y resultados a corto plazo (seis y 12 semanas).
Karim <i>et al.</i> , (2010)	Revisión sistemática con metanálisis (búsqueda bibliográfica hasta octubre 2008). Se metanalizan juntos los resultados de los ECA de bevacizumab y pegaptanib.
Parravano <i>et al.</i> , (2009)	Versión anterior del informe de evaluación realizado por la Cochrane. Se incluye búsqueda bibliográfica hasta abril de 2009, por lo que incluye ECA de bevacizumab pero no de ranibizumab (aun no estaba autorizado).

Motivos de exclusión de los estudios primarios

▪ Artículos excluidos por título y resumen

Motivo de exclusión	n
Estudios ya revisados en búsqueda inicial de revisiones sistemáticas	21
Otro objetivo (otra patología ocular, otro fármaco: esteroide, anti-VEGF, tratamiento quirúrgico, variables resultado relacionadas con niveles plasmáticos de diversas moléculas, alteraciones funcionales y morfológicas)	77
Otros diseños (revisión narrativa, caso clínico, estudios observacional sin resultados de seguridad)	4
Otro tema	3
Estudio observacional para seguridad con n < 50	5
ECA con fármaco anti-VEGF en ambos brazos	2
ECA ya incluido en revisión de Virgili <i>et al.</i> , (2013)	3
Duplicados indexados de forma diferente	2
Abstract	1

▪ Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
Do <i>et al.</i> , (2013)	Extensión del ECA READ, con seguimiento de 36 meses. A partir del sexto mes, los pacientes del grupo tratamiento con láser podían recibir ranibizumab si CMT \geq 250 micras, por lo cual los tres brazos del ECA recibían ranibizumab.
Azad <i>et al.</i> , (2012)	ECA monocéntrico de 60 pacientes (20 pacientes en cada grupo) que evalúa el tratamiento de bevacizumab 1,25 mg vs. triamcinolona 4 mg vs láser en el EMD refractario difuso. Seguimiento de 6 meses. A los meses 1, 3 y 6 se realizaba la evaluación del tratamiento. Cada grupo recibía retratamiento (con tratamiento inicial) según protocolo. Los resultados proporcionados comparan, para cada grupo de tratamiento, valores pre y post intervención. No se establecen comparaciones entre los distintos grupos de tratamiento evaluados.
Lim <i>et al.</i> , (2012)	ECA monocéntrico de 111 ojos de 105 pacientes que evalúa el tratamiento de bevacizumab 1,25 mg vs. bevacizumab 1,25 mg asociado a triamcinolona 2 mg vs. triamcinolona 2 mg en el EMD sin tratamiento previo. Seguimiento final de 12 meses. Para los tres grupos se ofreció retratamiento con bevacizumab si CMT \geq 300 micras.
Zhang Y <i>et al.</i> , (2013)	Revisión sistemática con metanálisis para los estudios que evalúan tratamiento con bevacizumab vs. triamcinolona. Se incluyeron ECA, estudios observacionales y series de casos. En todos ellos se administró una sola dosis de bevacizumab vs. una dosis de triamcinolona.
Zhang L <i>et al.</i> , (2013)	El resumen del artículo indicaba que es un estudio aleatorizado para los grupos de tratamiento bevacizumab 1,25 mg asociado a triamcinolona 2 mg vs. triamcinolona 2 mg vs. láser en el EMD. No se indica el número de inyecciones administradas. Seguimiento de 6 meses. El texto completo del artículo está escrito en chino.
Cruvinel <i>et al.</i> , (2012)	ECA en 11 pacientes (22 ojos) que evaluó el efecto de una inyección de 4 mg de triamcinolona vs. bevacizumab 1,25 mg. Cada paciente recibía ambos tratamientos, uno en cada ojo. Seguimiento de 6 meses.
Sharma <i>et al.</i> , (2012)	Estudio retrospectivo monocéntrico de cohortes tratadas con ranibizumab y bevacizumab para diversas patologías oculares. Se describen eventos adversos producidos tras la administración de bevacizumab para el tratamiento del EMD en tres pacientes.
Sobaci <i>et al.</i> , (2012)	Estudio retrospectivo que evaluó tres cohortes de pacientes tratados durante un año con láser, bevacizumab o triamcinolona (estudios de casos controles pareados). Cada cohorte se compuso por 42 ojos (126 ojos en total). No se indicó a qué grupo de tratamiento correspondían los eventos adversos recogidos (aumento presión intraocular).
Yilmaz <i>et al.</i> , (2012)	Serie de casos prospectiva de 89 ojos (62 pacientes) tratados con bevacizumab. El periodo de seguimiento era de 12 semanas.

Anexo IV. Estudio de Virgili *et al.*, (2013). *The Cochrane Collaboration*. Metanálisis de comparaciones directas

Anti-VEGF con respecto a tratamiento con láser

Dos ECA evaluaron el tratamiento con ranibizumab (RESTORE y READ2, con un total de 300 pacientes) y dos ECA evaluaron el tratamiento con bevacizumab [BOLT y Soheilian *et al.*, (2009, 2012), con un total de 167 pacientes] con respecto al tratamiento con láser.

Para el ECA Soheilian *et al.*, (2012), a pesar de que indicó un número inusualmente bajo de inyecciones de bevacizumab administradas a los pacientes ($3,1 \pm 1,6$, en dos años), los resultados fueron comparables a los demás estudios.

Resultados tras un año de seguimiento

Ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual

En los metanálisis de ranibizumab y de bevacizumab se observó mejora de visión estadísticamente significativa (más del doble) en comparación con fotocoagulación con láser, para las variables ganancia de \geq dos y \geq tres líneas de agudeza visual en el primer año.

Ganancia \geq dos líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	READ2*	17/37	2/38	8,73 (2,17a 35,17)
	RESTORE	43/115	17/110	2,42 (1,47 a 3,98)
Subtotal		152	148	3,06 (1,93 a 4,87)
Heterogeneidad	Chi ² = 3,04 gl = 1, p = 0,08, I ² = 67 %			
*=datos para 6 meses de seguimiento.				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	BOLT	13/42	3/38	3,92 (1,21a 12,71)
	Soheilian*	16/44	6/43	2,61 (1,13 a 6,03)
Subtotal		86	81	3,06 (1,54 a 6,05)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,31 gl = 1, p = 0,58, I ² = 0 %			
*=datos para 9 meses de seguimiento.				

Ganancia \geq tres líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	READ2*	8/37	0/38	17,45 (1,04 a 291,82)
	RESTORE	26/115	9/110	2,76 (1,36 a 5,63)
Subtotal		152	148	3,51 (1,78 a 6,92)
Heterogeneidad	Chi ² = 1,68, gl = 1, p = 0,19, I ² = 40 %			
*=datos para 6 meses de seguimiento.				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	BOLT	5/42	2/38	2,26 (0,47a 10,98)
	Soheilian	16/44	6/43	2,61 (1,13 a 6,03)
Subtotal		86	81	2,52 (1,20 a 5,29)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,02, gl = 1, p = 0,88, I ² = 0 %			

Pérdida de dos y tres líneas de agudeza visual

En los metanálisis de ranibizumab y bevacizumab se observó reducción del riesgo de pérdida de visión estadísticamente significativo (al menos en dos tercios) en comparación con fotocoagulación con láser.

Únicamente se disponían de los resultados del ECA RESTORE para ranibizumab. Para los metanálisis realizados para bevacizumab no se observó heterogeneidad entre estudios.

Pérdida de ≥ dos líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n n total)	Fotocoagulación (eventos/n n total)	RR (IC 95 %)
	RESTORE	4/115	14/110	0,27 (0,09 a 0,80)
Subtotal		115	110	0,27 (0,09 a 0,80)
Heterogeneidad	No aplicable			
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n n total)	Fotocoagulación (eventos/n n total)	RR (IC 95 %)
	BOLT	2/42	12/38	0,15 (0,04 a 0,63)
	Soheilian*	2/44	8/43	0,24 (0,05 a 1,09)
Subtotal		86	81	0,19 (0,07 a 0,52)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,21, gl = 1, p = 0,65, I ² = 0 %			
* = datos para 9 meses de seguimiento.				

Pérdida de ≥ tres líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RESTORE	1/115	9/110	0,11 (0,01 a 0,83)
Subtotal		115	110	0,11 (0,01 a 0,83)
Heterogeneidad	No aplicable			
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	BOLT	1/42	10/38	0,09 (0,01 a 0,67)
	Soheilian*	2/44	8/43	0,24 (0,05 a 1,09)
Subtotal		86	81	0,16 (0,05 a 0,51)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,63, gl = 1, p=0,43, I ² = 0 %			
* = datos para 9 meses de seguimiento.				

Cambio medio en agudeza visual

En el metanálisis realizado con los ECA de ranibizumab se obtuvo un cambio medio en la agudeza visual estadísticamente significativo de -0,1 logMAR (menos de una línea ETDRS) con respecto a fotocoagulación. Para bevacizumab se obtuvo un cambio medio en la agudeza visual, estadísticamente significativo de -0,2 logMAR (más de dos líneas ETDRS) con respecto a fotocoagulación con láser.

Para los metanálisis realizados para ranibizumab y bevacizumab no se observó heterogeneidad entre estudios.

Diferencia media en logMAR agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	READ2*	37	38	-0,080 (-0,17 a 0)
	RESTORE	115	110	-0,11 (-0,15 a -0,07)
Subtotal		152	148	-0,10 (-0,14 a -0,07)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,21, gl = 1, p = 0,65, I ² = 0 %			
*=datos para 6 meses de seguimiento.				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	BOLT	42	38	-0,20 (-0,30 a -0,11)
	Soheilian	43	42	-0,19 (-0,32 a -0,06)
Subtotal		85	80	-0,20 (-0,28 a -0,12)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,03, gl = 1, p = 0,86, I ² = 0 %			

Reducción del grosor macular central

Para ranibizumab, la reducción del grosor central de retina también fue estadísticamente significativa con respecto a fotocoagulación. En el metanálisis realizado con los ECA de bevacizumab se obtuvo una reducción del grosor macular central estadísticamente significativa con respecto a fotocoagulación con láser. No se observó heterogeneidad entre los estudios de bevacizumab.

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	RESTORE	115	110	-57,40 (-89,86 a -24,94)
Subtotal		115	110	-57,40 (-89,86 a -24,94)
Heterogeneidad	No aplicable			
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	BOLT	42	38	-62 (-127,71 a 3,71)
	Soheilian	43	42	-34 (-81,51 a 13,51)
Subtotal		85	80	-43,61 (-82,11a -5,11)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,46, gl = 1, p = 0,50, I ² = 0 %			

Resultados tras dos años de seguimiento

Solo se obtuvieron resultados del ECA de Bevacizumab Soheilian *et al.*, 2012. Las variables evaluadas fueron cambio medio de agudeza visual y reducción del grosor macular central OCT.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con bevacizumab y fotocoagulación.

Diferencia media en logMAR agudeza visual a los dos años				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	Soheilian	39	38	-0,07 (-0,23 a 0,09)

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT a los dos años				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	Soheilian	39	38	-26 (-81,03 a 29,03)

Calidad de la evidencia de los ECA empleados en los metanálisis

La calidad global de los estudios fue moderada. El riesgo de sesgo fue bajo para la mayoría de los estudios de los que se obtuvieron los resultados para la variable principal a un año.

Para ranibizumab, el ECA READ2 se consideró de calidad dudosa y no proporcionó resultados para las variables "pérdida de visión" aunque el peso global en el metanálisis era mayor para el ECA RESTORE.

Para bevacizumab, en el ECA Soheilian *et al.*, (2012) se observó desequilibrio en la agudeza visual basal para los grupos bevacizumab y láser y se incluyeron en el análisis ambos ojos del 16 % de los pacientes.

Anti-VEGF con respecto a tratamiento terapia simulada

Un ECA evaluó ranibizumab (RESOLVE, 151 pacientes) con resultados a un año. El ECA RISE-RIDE proporcionó resultados entre ranibizumab mensual y terapia simulada a dos años de seguimiento.

Para bevacizumab, el ECA de Ahmadiéh *et al.*, (2008), proporcionó resultados de agudeza visual media tras seis meses de seguimiento.

Resultados tras un año de seguimiento

Ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual

Únicamente se disponían de los resultados del ECA RESOLVE para ranibizumab. Se observó una mejora mayor del doble en ganancia de agudeza visual con respecto a terapia simulada, diferencia estadísticamente significativa.

Ganancia \geq dos líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RESOLVE	62/102	9/49	3,31 (1,80 a 6,09)
Subtotal		102	49	3,31 (1,80 a 6,09)
Heterogeneidad	n.a.			

Ganancia \geq tres líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RESOLVE	33/102	5/49	3,17 (1,32 a 7,62)
Subtotal		102	49	3,17 (1,32 a 7,62)
Heterogeneidad	n.a.			

Pérdida de dos y tres líneas de agudeza visual

Únicamente se disponían de los resultados del ECA RESOLVE para ranibizumab. Se observó reducción del riesgo de pérdida de visión (menos de la mitad) estadísticamente significativo con respecto a terapia simulada.

Pérdida de \geq dos líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RESOLVE	5/102	12/49	0,20 (0,07 a 0,54)
Subtotal		102	49	0,20 (0,07 a 0,54)
Heterogeneidad	n.a.			

Pérdida de \geq tres líneas de agudeza visual en el primer año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RESOLVE	3/102	10/49	0,14 (0,04 a 50)
Subtotal		102	49	0,14 (0,04 a 50)
Heterogeneidad	n.a.			

Cambio medio en agudeza visual

Para ranibizumab, el cambio medio en agudeza visual visual, con respecto a terapia simulada, fue de -0,23 logMAR (ligeramente superior a 2 líneas ETDRS), diferencia estadísticamente significativa.

Para bevacizumab, el cambio medio en agudeza visual visual, con respecto a terapia simulada, fue de -0,15 logMAR (1,5 líneas ETDRS), diferencia estadísticamente significativa.

Diferencia media en logMAR agudeza visual tras seis-doce meses				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Terapia simulada (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	RESOLVE	102	49	-0,23 (-0,32 a -0,15)
Subtotal		102	49	-0,23 (-0,32 a -0,15)
Heterogeneidad	na			
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Terapia simulada (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	Ahmadieh	41	37	-0,15 (-0,26 a -0,04)
Subtotal		41	37	-0,15 (-0,26 a -0,04)
Heterogeneidad	na			

Reducción del grosor macular central

Para ranibizumab y bevacizumab se obtuvo una reducción del grosor macular central estadísticamente significativa con respecto a terapia simulada.

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT tras seis-doce meses				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Terapia simulada (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	RESOLVE	102	49	-145,80(-196,12 a -95,48)
Subtotal		102	49	-145,80(-196,12 a -95,48)
Heterogeneidad	na			
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Terapia simulada (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	Ahmadieh	41	37	-130,60(-187,27 a -73,93)
Subtotal		41	37	-130,60(-187,27 a -73,93)
Heterogeneidad	na			

Resultados tras dos años de seguimiento

Solo se obtuvieron resultados de los ECA de ranibizumab RISE-RIDE, en los que se evaluó el tratamiento mensual con ranibizumab durante 24 meses.

Ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual

Ranibizumab consiguió una mejora mayor del doble en ganancia de agudeza visual con respecto a terapia simulada, diferencia estadísticamente significativa.

Ganancia \geq dos líneas de agudeza visual en el segundo año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RISE-RIDE	160/252	71/257	2,30 (1,85 a 2,86)
Subtotal		252	257	2,30 (1,85 a 2,86)
Heterogeneidad	n.a.			

Ganancia \geq tres líneas de agudeza visual en el segundo año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RISE-RIDE	107/252	39/257	2,80 (2,03 a 3,86)
Subtotal		252	257	2,80 (2,03 a 3,86)
Heterogeneidad	n.a.			

Pérdida de dos y tres líneas de agudeza visual

Se observó reducción del riesgo de pérdida de visión (menos de la mitad) estadísticamente significativo con respecto a terapia simulada.

Pérdida de \geq dos líneas de agudeza visual en el segundo año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RISE-RIDE	9/252	39/257	0,23 (0,11 a 0,47)
Subtotal		252	257	0,23 (0,11 a 0,47)
Heterogeneidad	n.a.			

Pérdida de \geq tres líneas de agudeza visual en el segundo año				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Terapia simulada (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	RISE-RIDE	7/252	24/257	0,30 (0,13 a 0,68)
Subtotal		252	257	0,30 (0,13 a 0,68)
Heterogeneidad	n.a.			

Cambio medio en agudeza visual

Para ranibizumab, el cambio medio en agudeza visual, con respecto a terapia simulada fue de -0,19 logMAR, diferencia estadísticamente significativa.

Diferencia media en logMAR agudeza visual a dos años				
RANIBIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Terapia simulada (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	RISE-RIDE	252	257	-0,19 (-0,23 a -0,14)
Subtotal		252	257	-0,19 (-0,23 a -0,14)
Heterogeneidad	na			

Calidad de la evidencia

La calidad global de los estudios fue moderada.

El riesgo de sesgo fue moderado para la mayoría de los ítems en el ECA RESOLVE (resultados a un año de seguimiento).

Los ECA RISE y RIDE proporcionaron resultados detallados únicamente a los dos años. Por otra parte el hecho de la administración fija mensual de ranibizumab y el impacto de incluir los resultados de este régimen de tratamiento en los resultados principales a un año sería difícil de predecir.

El ECA de Ahmadiéh *et al.*, (2008), proporcionó únicamente resultados sobre agudeza visual media a los seis meses.

Anti-VEGF asociado a láser con respecto a tratamiento láser

Tres estudios evaluaron el efecto de ranibizumab asociado a la administración de fotocoagulación de forma temprana (RESTORE, READ2 y DRCRnet: 786 pacientes) o ranibizumab asociado a fotocoagulación diferida (otro brazo de DRCRnet con 188 pacientes), comparado con la administración de fotocoagulación temprana.

Ninguno de los ECA de bevacizumab incluía un brazo de tratamiento con el regimen descrito.

Resultados tras un año de seguimiento

Ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual

En los metanálisis de ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser se observó ganancia de visión estadísticamente significativa en comparación con fotocoagulación con láser, para las variables ganancia de \geq dos y \geq tres líneas de agudeza visual en el primer año.

Ganancia de \geq dos líneas de agudeza visual tras seis-doce meses				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	95/187	81/293	1,84 (1,46 a 2,32)
	READ2*	12/40	2/38	5,70 (1,36 a 23,81)
	RESTORE	51/118	17/110	2,80 (1,72 a 4,54)
Subtotal		345	441	2,14 (1,38 a 2,64)
Heterogeneidad	Chi ² = 4,61 gl = 2, p = 0,10, I ² = 57 %			
* = datos para 6 meses de seguimiento.				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	88/188	81/293	1,69 (1,33 a 2,15)
Subtotal		188	293	1,69 (1,33 a 2,15)
Heterogeneidad	na			

Ganancia de \geq tres líneas de agudeza visual tras seis-doce meses				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	57/187	43/293	2,08 (1,46 a 2,95)
	READ2*	3/40	0/38	6,66 (0,36 a 124,77)
	RESTORE	27/118	9/110	2,80 (1,38 a 5,68)
Subtotal		345	441	2,29 (1,67 a 3,13)
Heterogeneidad	Chi ² = 1,11 gl = 2, p = 0,57, I ² = 0 %			
*=datos para 6 meses de seguimiento.				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	52/188	43/293	1,88 (1,31 a 2,70)
Subtotal		188	293	1,88 (1,31 a 2,70)
Heterogeneidad	na			

Pérdida de dos y tres líneas de agudeza visual

Se observó reducción del riesgo de pérdida de visión (menos de la mitad) estadísticamente significativo con respecto a fotocoagulación con láser.

Pérdida de \geq dos líneas de agudeza visual en un año				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	6/187	39/293	0,24 (0,10 a 0,56)
	RESTORE	5/118	14/110	0,33 (0,12 a 0,89)
Subtotal		305	403	0,27 (0,14 a 0,51)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,24, gl = 1, p = 0,62, I ² = 0 %			
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	6/188	39/293	0,24 (0,10 a 0,56)
Subtotal		188	293	0,24 (0,10 a 0,56)
Heterogeneidad	na			

Pérdida de ≥ tres líneas de agudeza visual en un año				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	3/187	23/293	0,20 (0,060 a 0,67)
	RESTORE	4/118	9/110	0,41 (0,13 a 1,31)
Subtotal		305	403	0,29 (0,13 a 0,67)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,73, gl = 1, p = 0,39, I ² = 0 %			
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	4/188	23/293	0,27 (0,10 a 0,77)
Subtotal		188	293	0,27 (0,10 a 0,77)
Heterogeneidad	na			

Cambio medio en agudeza visual

Para ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser, el cambio medio en la agudeza visual, estadísticamente significativo, con respecto a fotocoagulación con láser, fue -0,1 logMAR y y -0,12 logMAR (aproximadamente se ganó una línea ETDRS en la asociación ranibizumab fotocoagulación).

Diferencia media en logMAR agudeza visual tras seis-doce meses				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	187	293	-0,12 (-0,16 a-0,08)
	READ2*	40	37	-0,05 (-0,13-0,03)
	RESTORE	118	110	-0,10 (-0,14 a-0,06)
Subtotal		345	440	-0,10 (-0,13 a-0,07)
Heterogeneidad	Chi ² = 2,26, gl = 2, p = 0,32, I ² = 11 %			
*=datos para 6 meses de seguimiento.				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	188	293	-0,12(-0,17 a-0,07)
Subtotal		188	293	-0,12(-0,17 a-0,07)
Heterogeneidad	na			

Reducción del grosor macular central

Para ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser, la reducción del grosor central de retina fue estadísticamente significativa con respecto a fotocoagulación.

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT en un año				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	171	271	-29,00 (-55,40 a -2,60)
	RESTORE	118	110	-67,00 (-99,20 a -34,80)
Subtotal		289	381	-44,28 (-64,69 a -23,86)
Heterogeneidad	Chi ² = 3,20, gl = 1, p = 0,07, I ² = 69 %			
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación diferida (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	175	271	-35,00 (-62,00 a -8,00)
Subtotal		175	271	-35,00 (-62,00 a -8,00)
Heterogeneidad	na			

Resultados tras dos años de seguimiento

Los resultados provienen del ECA DRCRnet (Elman *et al.*, 2011).

Ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual

Se observó ganancia de visión estadísticamente significativa a favor de los grupos ranibizumab asociado a láser vs. láser.

Ganancia de ≥ dos líneas de agudeza visual en dos años				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	60/136	65/211	1,43 (1,09 a 1,89)
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	68/139	65/211	1,59 (1,22 a 2,07)

Ganancia de ≥ tres líneas de agudeza visual en dos años				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	39/136	37/211	1,64 (1,10 a 2,43)
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	39/139	37/211	1,60 (1,08 a 2,38)

Pérdida de dos y tres líneas de agudeza visual

Se observó reducción del riesgo de pérdida de visión con respecto a fotocoagulación con láser. En concreto, no hubo diferencias estadísticamente significativas para la comparación ranibizumab asociado a láser temprano y se observaron diferencias estadísticamente significativas para la comparación con el brazo ranibizumab asociado a láser diferido.

Pérdida de \geq dos líneas de agudeza visual en dos años				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	10/136	27/211	0,57 (0,29 a 1,15)
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	4/139	27/211	0,22 (0,08 a 0,63)

Pérdida de \geq tres líneas de agudeza visual en dos años				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	6/136	21/211	0,44 (0,18 a 1,07)
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación temprana (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	DRCRnet	3/139	21/211	0,22 (0,07 a 0,71)

Cambio medio en agudeza visual

Para ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser, el cambio medio en la agudeza visual, estadísticamente significativo con respecto a fotocoagulación con láser fue -0,08 logMAR y -0,12 logMAR (aproximadamente se ganó una línea ETDRS en la asociación ranibizumab fotocoagulación).

Diferencia media en logMAR agudeza visual a dos años				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	136	211	-0,08 (-0,14 a -0,02)
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	139	211	-0,12 (-0,18 a -0,06)

Reducción del grosor macular central

Para ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a fotocoagulación.

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT a dos años				
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación temprana	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	136	211	-3,00 (-35,91 a 29,91)
RANIBIZUMAB Asociado a fotocoagulación tardía	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación temprana (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	DRCRnet	136	211	-12,00 (-43,33 a 19,33)

Calidad de la evidencia

La calidad global de los ECA valorados fue moderada.

Anexo V. Actualización de la revisión sistemática Cochrane. Ensayos clínicos aleatorizados publicados de 2012 a 2013.

Se incluyó un ECA que cumplía los criterios de inclusión de la revisión sistemática:

- ECA bevacizumab: BOLT (Rajendram *et al.*, 2012).

En la extensión del estudio se presentan los resultados del ECA BOLT tras dos años de seguimiento.

Pacientes que completaron el seguimiento a 24 meses: Quince pacientes no se incluyeron en los resultados a dos años. Seis pacientes discontinuaron en el brazo de tratamiento con bevacizumab y 13, en el brazo comparador de tratamiento con láser. De éstos, un paciente del grupo bevacizumab y tres pacientes del grupo tratamiento con láser proporcionaron datos aplicables para los resultados a dos años de seguimiento. Se realizó análisis por ITT. Por lo tanto, se evaluaron 37 pacientes en el grupo de tratamiento con bevacizumab y 28 pacientes en el grupo de tratamiento con fotocoagulación.

Resultados de eficacia

A continuación se indican los resultados de las variables de eficacia y se comparan con los resultados obtenidos a 12 meses (Michaelides *et al.*, 2010) previamente indicados en el informe (apartado “Revisión sistemática y metanálisis de ECA. Estudio de Virgili *et al.*, 2013”).

Ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual

Se observa que, con seguimiento de dos años, se mantienen las diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento, a favor del grupo tratado con bevacizumab, para la ganancia de dos y tres líneas de agudeza visual.

Ganancia \geq dos líneas de agudeza visual en el primer y segundo año				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	BOLT 12 meses	13/42	3/38	3,92(1,21 a 12,71)
	BOLT 24 meses	18/37	2/28	6,81(1,72 a 26,96)*

*=RR obtenido con calculadora SIGN.

Ganancia \geq tres líneas de agudeza visual en el primer y segundo año				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (eventos/n total)	Fotocoagulación (eventos/n total)	RR (IC 95 %)
	BOLT 12 meses	5/42	2/38	2,26 (0,47 a 10,98)
	BOLT 24 meses	12/37	1/28	9,08 (1,25 a 65,78)*

*=RR obtenido con calculadora SIGN.

Cambio medio en agudeza visual

Se observa que, con seguimiento de dos años, se mantienen las diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento, a favor del grupo tratado con bevacizumab, para la diferencia media en logMAR.

Diferencia media en logMAR agudeza visual en el primer y segundo año				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	BOLT 12 meses	42	38	-0,20 (-0,30 a -0,11)
	BOLT 24 meses	37	28	-0,18 (-0,28 a -0,08)*

*=Los resultados originales del ECA BOLT 24 meses estaban expresados como cambio medio en letras ETDRS. Se convirtieron en valores de logMAR y se calculó la diferencia de media entre el grupo tratamiento y el grupo control con el software Revman 5.2.

Reducción del grosor macular central

Se observa que, con seguimiento de dos años se mantiene la tendencia observada a 12 meses y tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT en el primer y segundo año				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	BOLT 12 meses	42	38	-62 (-127,71 a 3,71)
	BOLT 24 meses	37	28	-28 (-96,97 a 40,97)*

*=Diferencia de medias calculada con software Revman 5.2.

Por lo tanto, para todas las variables evaluadas se mantenía la tendencia observada previamente a 12 meses de seguimiento. Se observa que los beneficios obtenidos en la eficacia vs. grupo láser se mantienen tras dos años de seguimiento.

Metanálisis de Resultados de tratamiento con bevacizumab a dos años de seguimiento

Con el objetivo de completar los resultados del apartado "Revisión sistemática y metanálisis de ECA. Estudio de Virgili *et al.*, (2013)", a continuación se realizan metanálisis (empleando el software Revman 5.2) y se completan los resultados de eficacia a dos años para el tratamiento con bevacizumab.

Se han metanalizado los resultados de los ECA Soheilian y BOLT, a 24 meses de seguimiento.

Las variables evaluadas fueron cambio medio de agudeza visual logMAR y reducción del grosor macular central OCT.

Cambio medio en agudeza visual

En el metanálisis realizado con los ECA de bevacizumab se obtuvo un cambio medio en la agudeza visual, estadísticamente significativo de -0,15 logMAR (1,5 líneas ETDRS) con respecto a fotocoagulación con láser.

Para los metanálisis realizados para bevacizumab no se observó heterogeneidad entre estudios.

Diferencia media en logMAR agudeza visual a los dos años				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	BOLT	37	28	-0,18 (-0,28 a -0,08)
	Soheilian	39	38	-0,07 (-0,23-0,09)
Subtotal		76	66	-0,15 (-0,23 a -0,07)
Heterogeneidad	Chi ² = 1,41, gl = 1, p = 0,23, I ² = 29 %			

Reducción del grosor macular central

En el metanálisis realizado con los ECA de bevacizumab no se observó reducción del grosor macular central estadísticamente significativa con respecto a fotocoagulación con láser.

Para los metanálisis realizados para bevacizumab no se observó heterogeneidad entre estudios.

Diferencia media en el cambio de grosor macular central OCT a los dos años				
BEVACIZUMAB	ECA	antiVEGF (n total)	Fotocoagulación (n total)	Diferencia media (IC 95 %)
	BOLT	37	28	-28 (-96,97 a 40,97)
	Soheilian	39	38	-26 (-81,03 a 29,03)
Subtotal		76	66	-26,78 (-69,79 a 16,24)
Heterogeneidad	Chi ² = 0,00, gl = 1, p = 0,96, I ² = 0 %			

Número de inyecciones intraoculares administradas

El número de inyecciones administradas de bevacizumab fue 4 (mediana) en el segundo año. Para los dos años fueron un total de 13 (11-15). Por lo tanto, en el segundo año se administran menos inyecciones de bevacizumab que en el primero. El número de tratamiento con láser fue 1 (mediana) en el segundo año. Para los dos años fueron un total de 4 (3-5).

Eventos adversos**Eventos adversos oculares**

No se observó ningún caso de endoftalmitis ni de desprendimiento de retina (al igual que tras el primer año de seguimiento).

Eventos tromboembólicos arteriales

Hubo un infarto de miocardio con recuperación completa en el grupo de tratamiento con bevacizumab. Para el global de eventos tromboembólicos arteriales no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. (Al igual que tras el primer año de seguimiento).

Se describió un infarto de miocardio fatal en el grupo de tratamiento con bevacizumab (no se había descrito ninguno tras el primer año de seguimiento).

Tasa de Eventos tromboticos arteriales y RR en ECA de bevacizumab				
Estudio	Seguimiento	Bevacizumab	Comparador	RR (IC 95 %)
BOLT	1 año	0/42	Láser 1 ictus/38	0,30 (0,01 a 7,21)
	2 años	1 infarto miocardio menor/42	Láser 1ictus/38	0,90 (0,06 a 13,97)*
	2 años	1 infarto de miocardio fatal/42	Láser 0/38	

*=RR obtenido con calculadora SIGN.

Mortalidad global

Tras dos años de seguimiento no se describió ninguna muerte para ninguno de los dos grupos de tratamiento, al igual que sucedió en el seguimiento tras el primer año.

Anexo VI. Actualización del informe de evaluación de Ollendorf *et al.*, (2012). Estudios observacionales publicados de 2012 a 2013.

Se incluyeron dos estudios observacionales que evaluaron la seguridad de bevacizumab en pacientes tratados para EMD (Arevalo *et al.*, 2013) y (Yuksel *et al.*, 2013). No se localizó ningún estudio observacional que evaluara resultados de seguridad de ranibizumab.

El estudio de Arevalo *et al.*, (2013) era de intervención, retrospectivo, multicéntrico, en el que se analizaron pacientes consecutivos con diagnóstico de EMD difuso tratados con bevacizumab (1,25 mg o 2,5 mg) o con bevacizumab (1,25 mg o 2,5 mg) asociado a láser. Se realizaba retratamiento de los pacientes si se consideraba que la enfermedad había recurrido. El seguimiento de los pacientes fue de 24 meses. El número total de inyecciones fue $5,8 \pm 3,2$ en el grupo de tratamiento con bevacizumab y $6,2 \pm 4,9$ en el grupo bevacizumab asociado a láser.

El estudio de Yuksel *et al.*, (2013) era un estudio retrospectivo de series de casos de pacientes con EMD refractario tratados con bevacizumab 1,25 mg. Se realizaba retratamiento de los pacientes si se consideraba que la enfermedad había recurrido. El seguimiento medio fue de 10 meses. El número medio de inyecciones administradas fue $2,01 \pm 1,06$.

Los resultados relacionados con los eventos adversos observados en los dos estudios son los siguientes.

Eventos adversos oculares: No se describió ningún evento adverso ocular. No se describió ningún caso de endoftalmitis para ninguno de los grupos tratados con bevacizumab.

Eventos adversos no oculares: No se describió ningún caso de evento adverso sistémico.

No se indicó ningún resultado relativo a **mortalidad** en ninguno de los estudios observacionales.

Actualización. Eventos adversos en estudios observacionales														
Estudio, año	Tipo estudio	Comparador	Poblacion seguridad	Tiempo (meses)	Mortalidad n (%)	Endoftalmitis n (%)	EAG oculares totales n (%)	Ictus n (%)	Infarto miocardio n (%)	EA cardiovascular n (%)	EAG no oculares totales n (%)	EA oculares totales n (%)	EA no oculares totales n (%)	Retirada de pacientes n (%)
Arevalo, (2013)	Cohorte retrospectiva	Bevacizumab 1,25 mg, 2,5 mg	141 ojos, 120 pac (75 ojos y 66 ojos)	24	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
			157 ojos, 104 pac (96 ojos y 61 ojos)	24	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
		Láser	120 ojos, 94 pac	24	ni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na
Yuksel, (2013)	Series de casos retrospectivas	Bevacizumab 1,25 mg	71 ojos, 59 pac			0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	na

Anexo VII. Estudios en desarrollo

Estudios localizados en la base de datos de *clinicaltrials.gov* que cumplen los criterios de selección de la revisión sistemática. Resultados obtenidos del informe de evaluación de la Cochrane de Virgili *et al.*, (2013). Búsqueda realizada hasta junio de 2012:

- Se han localizado ECA comparativos head to head ranibizumab vs. bevacizumab (búsqueda actualizada hasta septiembre de 2013):
 - NCT01487629: Bevacizumab 1,5 mg vs. Ranibizumab 0,5 mg en el tratamiento del EMD (IBERA-DME) (n = 53). Fecha estimada de finalización de recogida de datos para evaluar la variable principal: Septiembre 2012. Organismo financiador: University of Sao Paulo. (Información actualizada por última vez en diciembre de 2011). Los primeros resultados se han publicado en agosto de 2013 (Nepomuceno *et al.*, 2013).
 - NCT01627249: Estudio de eficacia comparada de aflibercept 2 mg, bevacizumab 1,25 mg y ranibizumab 0,3 mg for DME (Protocol T) (n = 660). Actualmente se están reclutando pacientes. Fecha estimada de finalización de recogida de datos para evaluar la variable principal: Enero 2015. Organismo financiador: *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*.
 - NCT01610557: Estudio que compara anti-VEFG en el tratamiento del EMD (CADME). Brazo de tratamiento de ranibizumab y bevacizumab, según el momento del estudio vs. tratamiento con bevacizumab (n = 60). Actualmente se están reclutando pacientes. Fecha estimada de finalización de recogida de datos para evaluar la variable principal: Agosto 2014. Organismo financiador: *National Eye Institute (NEI)*.
 - NCT01635790: Comparación de la eficacia y coste de bevacizumab 1,25 mg vs. ranibizumab 0,5 mg en pacientes con EMD (BRDME) (n = 246). Actualmente se están reclutando pacientes. Fecha estimada de finalización de recogida de datos para evaluar la variable principal: Junio 2016. Organismo financiador: *Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam*.
 - NCT00545870: Comparación de la eficacia de bevacizumab vs. ranibizumab en pacientes con EMD persistente o neovascularización persistente activa tras fotocoagulación con láser (n = 60). Actualmente se suspendido el estudio. Fecha estimada de finalización de recogida de datos para evaluar la variable principal: Septiembre 2012. *Organismo financiador: Medical University of Vienna*.
- Se han localizado ECA que evalúan ranibizumab:
 - Comparativo ranibizumab vs. láser: NCT00387582, NCT00901186.
 - Comparativo dos brazos de tratamiento con ranibizumab: NCT01112085 (MINIMA-2: ranibizumab 0,05 mg vs. ranibizumab 0,5 mg).
 - Comparativo distintos regímenes de tratamiento con ranibizumab 0,5 mg: NCT01171976 (RETAIN), NCT01476449.
 - Comparativo distintos regímenes de tratamiento con ranibizumab 0,3 mg: NCT01552408 (ranibizumab 0,3 mg vs. ranibizumab 0,3 mg asociado a láser panretinal). Dos regímenes de ranibizumab 0,3 mg, administración durante 6 o 12 meses tras haber recibido tratamiento con bevacizumab (NCT01845844: ROTATE).

- Comparativo ranibizumab asociado a láser vs. ranibizumab vs. láser: NCT00989989 (REVEAL).
- Comparativo ranibizumab asociado a láser vs. láser: NCT01112085 (RELATION).
- Evaluación del tratamiento con ranibizumab asociado a láser: NCT01223612 (LUCIDATE).
- Se han localizado ECA que evalúan bevacizumab:
 - Comparativo láser vs. triamcinolona vs. bevacizumab: NCT00997191 (IBeTA).
 - Comparativo triamcinolona asociada a láser vs. bevacizumab asociado a láser vs. láser: NCT01572350.
 - Comparativo entre bevacizumab y dexametasona intravítreas. (NCT01787669: SwitchDMO).

Anexo VIII. Agudeza visual. Unidades e intervalos

Intervalo (ICD-9-CM)		Equivalencias		Fracciones Snellen (numerador=distancia del test)		Requerimiento de magnificación		Puntuación de AV (letras)
		Decimal	US	6m (británico)	4m (ETDRS)	MAR (1/V)	Log MAR	
(cercano) Visión normal	Vision normal	1,6	20/12,5	6/3,8	4/2,5	0,63	-0,2	110
		1,25	20/16	6/4,8	4/3	0,8	-0,1	105
		1,0	20/20	6/6	4/4	1,0	0	100
		0,8	20/25	6/7,5	4/5	1,25	+0,1	95
	Leve pérdida de visión	0,63	20/32	6/9,5	4/6,3	1,6	0,2	90
		0,5	20/40	6/12	4/8	2,0	0,3	85
		0,4	20/50	6/15	4/10	2,5	0,4	80
		0,32	20/63	6/19	4/12,5	3,2	0,5	75
Visión baja	Moderada pérdida	0,25	20/80	6/24	4/16	4,0	0,6	70
		0,20	20/100	6/30	4/20	5,0	0,7	65
		0,16	20/125	6/38	4/25	6,3	0,8	60
		0,125	20/160	6/48	4/32	8,0	0,9	55
	Grave pérdida	0,10	20/200	6/60	4/40	10	1,0	50
		0,08	20/250	6/75	4/50	12,5	1,1	45
		0,063	20/320	6/95	4/63	16	1,2	40
		0,05	20/400	6/120	4/80	20	1,3	35
	Profunda pérdida	0,04	20/500	6/150	4/100	25	1,4	30
		0,03	20/630	6/190	4/125	32	1,5	25
		0,025	20/800	6/240	4/160	40	1,6	20
		0,02	20/1000	6/300	4/200	50	1,7	15
(cercano) Ceguera	Cercano a la ceguera	0,016	20/1250	6/380	4/250	36	1,8	10
		0,0125	20/1600	6/480	4/320	80	1,9	5
		0,01	20/2000	6/600	4/400	100	2,0	0
		-	-	-	-	-	-	-
	Ceguera	Sin percepción de luz						

Conversión de logMAR a puntuación de agudeza visual (escala de letras):
Puntuación de letras=100-(50*logMAR).

En el test Snellen, la agudeza visual se expresa como una fracción, donde el numerador es la distancia en pies que separa el paciente de la tabla con letras (generalmente 20 pies, equivalentes a 6 metros), y el denominador indica la distancia a la que un individuo con visión normal puede leer la última línea que el paciente alcanza a leer correctamente. Una puntuación de 20/20, por tanto, se considera visión normal, mientras que 20/40, por ejemplo, indica que la línea que un paciente lee correctamente a los 20 pies puede ser leída por una persona con visión normal desde 40 pies de distancia. La ceguera legal se establece a partir de una puntuación en el test Snellen de 20/200.

El test ETDRS establece tres categorías de visión de acuerdo con la cantidad de letras que el individuo puede leer correctamente en un panel de 100 letras:

- Buena visión: 70-100 letras, equivalentes a > 20/20 – 20/40 en el test Snellen.
- Visión moderada: 50-65 letras, equivalentes a 20/50 – 20/100 en el test Snellen.
- Visión pobre o muy pobre: < 50 letras, equivalentes a 20/100 – < 20/400 en el test Snellen.

Anexo IX. Uso de fármacos en condiciones *off-label*. Indicación fuera de ficha técnica.

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa, una vez ha sido evaluada y aprobada por las autoridades sanitarias. La información que contiene debe ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro. Por lo tanto, el uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente.

Sin embargo, cuando se prescribe fuera de lo contemplado en ficha técnica, puede darse la circunstancia de que exista evidencia sólida que garantice la eficacia y la seguridad de este uso, o puede no darse. Es decir, en un uso fuera de indicación no existe la garantía del aval de la agencia reguladora que emitió la ficha técnica y, por tanto, la garantía de la eficacia y seguridad del uso del medicamento tiene que venir de otras fuentes. Estas fuentes son las distintas estructuras de los servicios sanitarios que analizan la evidencia y emiten recomendaciones. Pueden ser a nivel general o para un determinado centro.

Si un medicamento solo pudiera utilizarse, sin excepciones, en las indicaciones terapéuticas recogidas en su ficha técnica sería necesaria una continua actualización de la misma con la información aportada por los estudios que se realizan tras la autorización. Esto sucede en la práctica para unos medicamentos si y no para otros, para algunas indicaciones si y no para otras, dependiendo de diversas consideraciones a veces más de tipo comercial que científico. En la práctica, pueden darse modificaciones de la ficha técnica varias veces al año o ninguna durante muchos años. A día de hoy, las agencias tienen un papel muy limitado para actualizar las indicaciones una vez que el fármaco está en el mercado, circunscribiéndose en general su papel a modificaciones relacionadas con problemas o nuevos datos de seguridad (por ejemplo incluyendo en las fichas restricciones de uso ante algún evento adverso). Solo el fabricante puede solicitar la modificación de la ficha técnica (Blanco Reina *et al.*, 2012).

El uso de medicamentos en indicaciones y condiciones de uso diferentes a las reflejadas en la ficha técnica constituye una práctica muy habitual, sobre todo a nivel hospitalario y en determinadas especialidades médicas como pediatría, oncología, psiquiatría, ginecología y cuidados paliativos. Es importante recordar que la ficha técnica tiene implicaciones legales, tanto para la compañía farmacéutica como para el médico.

La práctica de prescribir medicamentos fuera de las condiciones de uso autorizadas puede entrañar beneficios, pero también riesgos, a veces muy importantes para el paciente. Si durante el tratamiento se produjera un evento adverso, el médico prescriptor no tendría amparo legal, quedando en una situación de especial indefensión ya que el laboratorio farmacéutico solo se haría responsable en los casos que el medicamento se hubiera prescrito en las condiciones señaladas en su ficha técnica.

Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Nueva legislación en España

La principal aportación del Real Decreto 1015/2009 es la de delimitar claramente en nuestro país tres situaciones especiales, que además verán simplificadas sus solicitudes, ya que realmente responden a conceptos bien distintos. Una de ellas se trata del uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas: uso *off-label* o fuera de ficha técnica.

Se establece que el uso de un medicamento autorizado, de forma excepcional, en condiciones diferentes de las autorizadas, cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito del médico prescriptor, sin necesitar a partir de este Real Decreto, de ninguna autorización caso por caso por parte de la AEMPS. Se busca con ello un sistema mucho más ágil para la gestión de estos usos.

Uso de medicamentos *off-label* o fuera de ficha técnica

Los usos fuera de ficha técnica suelen estar justificados por el retraso entre la generación de evidencia y su traslación a la normativa legal, la exclusión de determinados grupos de pacientes de los ensayos clínicos (niños), o el desinterés del fabricante en registrar la indicación, bien porque el medicamento es antiguo y por tanto de bajo precio, o bien porque se va utilizar en muy pocos pacientes.

Ocurre con frecuencia que a pesar de disponer de evidencias adecuadas, no existe un interés comercial en la realización de los estudios y de los posteriores trámites necesarios para obtener la autorización de la nueva indicación por parte de las agencias y su inclusión oficial en ficha técnica. De este modo, en la práctica clínica las indicaciones avaladas por estudios adecuados se van incorporando a las guías clínicas y a los protocolos de tratamiento sin esperar a una autorización formal de aquéllas. La medicina basada en la evidencia va por delante de los cambios administrativos, por lo que se adoptan indicaciones nuevas sin que éstas aparezcan formalmente reflejadas en las fichas técnicas. Este sería el caso de bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad.

Gestión del uso de medicamentos fuera de ficha técnica en España

En nuestro país, la normativa de “Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”, se regula por el Real Decreto 1015/2009. En su Capítulo III, la **responsabilidad del uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas queda reducida al ámbito del médico**. Los hospitales se han dotado de diferentes medios para establecer una política de utilización de medicamentos, en los que tienen un papel primordial las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (Comisiones Multidisciplinares de Uso Racional del Medicamento), que son responsables de promocionar el uso seguro, efectivo y eficiente de la medicación utilizada en un hospital. Son estas comisiones las que a nivel de cada centro están regulando los procedimientos para la supervisión de los usos *off-label*.

En el *artículo 13* del citado Decreto, se especifica que el uso se limitará a situaciones en las que se carezca de “alternativas terapéuticas autorizadas” para un determinado paciente; en la misma frase, se puede leer “respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario”. Teniendo en cuenta que el concepto de “alternativa terapéutica” lleva implícito la existencia de un algoritmo o protocolo que define o prioriza el uso de una alternativa sobre otra, esto último cobra especial importancia, ya que se reconoce específicamente el papel de los protocolos terapéuticos asistenciales de los centros a la hora de establecer la alternativa y el orden de la misma.

Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (Comisiones Multidisciplinares de Uso Racional del Medicamento) son el principal instrumento para la elaboración y aprobación de los protocolos terapéuticos asistenciales en los centros sanitarios, cuyo principal fin será el de promocionar el uso seguro, efectivo y eficiente de la medicación.

Desde el punto de vista asistencial lo primero es el beneficio del paciente, así que, si hay una alternativa terapéutica fuera de ficha técnica que es mejor en eficacia y/o seguridad,

ésta claro que debe ser de elección, independientemente de que otra alternativa sí tenga la indicación formal en ficha técnica. Y, si la eficacia y seguridad fuesen equivalentes, habría que priorizar la eficiencia. Se trata de los criterios básicos de la selección y posicionamiento terapéutico de los medicamentos definidos por la OMS. Es necesario trabajar con estos conceptos, siempre y cuando la AEMPS no haga uso de su potestad para pronunciarse sobre una utilización fuera de la ficha técnica que considere que prevea un riesgo para el paciente. El Real Decreto 1015/2009 pretende facilitar los usos fuera de ficha técnica avalados por la evidencia y establecidos en protocolos terapéuticos. Se trata de un texto lo suficientemente flexible, tanto para permitir limitar los usos inadecuados como para ampliar su utilización cuando se considere la mejor alternativa terapéutica.

Otro aspecto de gran importancia en el Real Decreto es el **consentimiento del paciente**. Se indica en su introducción que en todos los casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe respetar la autonomía del paciente, incluyendo el derecho de éste a disponer de la información adecuada y, en consecuencia, a decidir libremente. Más adelante, concretamente en este *artículo 15*, se incluye dentro de las obligaciones del médico el obtener el consentimiento del paciente.

En resumen y en la práctica

El procedimiento más común de adaptación a las nuevas directrices que marca el RD 1015/2009 es que, ante la prescripción de un medicamento en condiciones fuera de ficha técnica, el médico realice una solicitud individual por paciente, solicitud que será evaluada por la Comisión de Farmacia o por una Subcomisión *ad-hoc*, y que puede ser remitida a la Dirección Médica del centro. En dicha comisión puede decidirse si se acepta para ese paciente individual, se deniega para su uso individual o si se extrapola para otros pacientes con características similares, y se emplaza a la redacción de un protocolo asistencial

Una vez aprobado el uso, ya sea individual o por protocolo, el médico responsable del tratamiento deberá:

- *Justificar en la historia clínica* la necesidad del uso del medicamento.
- Informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su *consentimiento informado por escrito* (o de su representante legal) conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el *protocolo terapéutico asistencial del centro* (cuando lo haya).
- No olvidar la *notificación de las sospechas de reacciones adversas*, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 577/2013 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos humanos.

Se potencia así el desarrollo de protocolos asistenciales para facilitar los usos fuera de ficha técnica avalados por la evidencia. Es importante que estas prescripciones se encuentren bien sustentadas por la investigación clínica, y que se valoren especialmente aquellas que van asociadas a medicamentos de peor perfil de seguridad y a los de elevado coste.

Anexo X. Comparaciones indirectas. Fundamento y metodología

Cuando se trata de evaluar nuevos fármacos lo deseable sería que existieran ensayos clínicos comparativos frente a las alternativas activas. Sin embargo, en muchas ocasiones estos estudios no existen, quizá porque la legislación no lo exige o no interesa a los laboratorios que realizan la investigación. Sin embargo, en ocasiones hay estudios de cada uno de los fármacos frente a un comparador común. En estas situaciones pueden ser de gran utilidad el realizar comparaciones indirectas. Éstas también serían de utilidad, cuando hay comparaciones directas, pero no son concluyentes, resultan insuficientes o son de mala calidad.

Dentro de las comparaciones indirectas, inicialmente se hacían comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas cuando se comparaban directamente los resultados de los brazos individuales de diferentes estudios como si se tratara de brazos de un mismo estudio, sin considerar el grupo control de ninguno de los estudios. Este método no debería utilizarse por los sesgos que conlleva.

Las **comparaciones indirectas ajustadas** son comparaciones indirectas de diferentes tratamientos ajustados de acuerdo con los resultados de su comparación directa con un control común, de modo que la fortaleza de los ensayos con asignación aleatoria se mantiene en cierto modo (Song *et al.*, 2009), (Ortega-Eslava *et al.*, 2012).

Para realizar las comparaciones indirectas se requieren considerar ciertas asunciones importantes: similitud clínica y metodológica, consistencia y homogeneidad. Cualquier violación de una de estas puede invalidar la comparación indirecta. La similitud hace referencia a que los pacientes, tratamientos, duración del seguimiento, etc., y los métodos de los estudios combinados (con especial atención a la medición de los resultados) deben ser similares. La consistencia hace referencia a que, si existe evidencia de estudios comparativos directos y de comparaciones indirectas, los resultados de ambos deben ir en la misma dirección. La homogeneidad ha de reflejarse si se van a utilizar resultados obtenidos de un metanálisis, es necesario que los estudios que se combinan sean similares y sus resultados sean homogéneos.

Una vez seleccionados los estudios que se van a comparar de modo indirecto, es necesario combinar sus resultados. Puede emplearse el *método de Bucher* (Bucher *et al.*, 1997). Este método se puede utilizar cuando hay un comparador común, si hay un estudio o metanálisis de A vs. C y otro de B vs. C y queremos estimar el efecto relativo de A vs. B y la incertidumbre de esta estimación. Existen otros métodos de comparaciones indirectas ajustadas más complejos como son los llamados *mixed treatment comparisons* (MTC) y los *network metanalysis*, aunque los primeros pueden considerarse como un caso especial de los segundos (Hoaglin *et al.*, 2011). Las *mixed treatment comparisons* son aquellas que combinan evidencia de comparaciones directas e indirectas. Si la evidencia disponible consiste en una red o *network* de múltiples ensayos clínicos incluyendo comparaciones directas, indirectas o ambas, éstas se pueden combinar en los *network metanalysis*. Cuando se comparan más de dos tratamientos mediante más de dos estudios, puede ser más adecuado realizar entonces un *network metanalysis* en lugar de compararlos dos a dos. Estos métodos son más complejos y requieren programas estadísticos más sofisticados para combinar los estudios, ya que generalmente se utilizan métodos bayesianos y se recomiendan realizar análisis de sensibilidad modificando las covariables, el método de combinación de los estudios, etc. Estos métodos ordenan los tratamientos y estiman la probabilidad de que cada tratamiento sea el mejor.

Las comparaciones indirectas tienen limitaciones y hay que ser muy conscientes de ellas para saber cuándo se pueden utilizar. Es imprescindible analizar su validez interna y

externa, como con todo tipo de estudios o modelos. Para analizar la validez externa, se considera en qué medida se pueden extrapolar los resultados a un ámbito particular. Los pilares básicos para evaluar la validez interna de la comparación indirecta son tres; el primero, que los estudios que se combinan sean los adecuados, es decir, sean estudios frente a los comparadores adecuados y que se hayan elegido todos los estudios relevantes. Por ello tiene mucha importancia la búsqueda de los estudios realizada y si se han considerado los posibles sesgos, como el de publicación. El segundo pilar básico de la validez es la calidad de los estudios combinados. Si los estudios que existen, aunque estén bien seleccionados, son de baja calidad, no se puede obtener un resultado de alta calidad de su combinación. Por último, es importante evitar el sesgo de confusión por violación de la asunción de similitud y consistencia. Es relevante valorar la similitud entre los estudios combinados en las características de los pacientes, la unidad de medida del resultado, el protocolo del estudio, la duración del tratamiento, el tiempo de seguimiento, el tratamiento de las pérdidas, el momento en que se realiza el estudio, etc. Si hay sospecha de sesgo, ha de descartarse la evaluación por completo, pero es importante valorar en qué sentido puede influir en el resultado, o incluso existen técnicas para poder corregir por ciertas variables, como el análisis de subgrupos, la metarregresión, etc., aunque estas medidas también tienen sus limitaciones.

Existen distintos *checklist* o escalas para valorar la calidad de las comparaciones indirectas que contemplan los aspectos que se han comentado anteriormente (Jansen *et al.*, 2011), (Ortega *et al.* 2014).

Anexo XI. Protocolo normalizado de trabajo para la preparación de jeringas intravítreas de bevacizumab

Información publicada en:

Monzon-Moreno, A., Camean-Fernandez, M., Merino-Bohorquez, V., Ramirez-Soto G. (2013). Intravitreal bevacizumab syringes: working protocol. *European Journal of Clinical Pharmacy*, 15(5):351-357.

Protocolo normalizado de trabajo para la preparación de jeringas intravítreas de bevacizumab

Método

Se recopilan las normas y recomendaciones de preparación de medicamentos inyectables, con objeto de redactar un protocolo de preparación de jeringas de bevacizumab con las mejores garantías de calidad. Éstas normas incluyen recomendaciones nacionales e internacionales: Real Decreto 175, Chapter 797 de United States Pharmacopoeia, Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario (anexo 1- Preparación de Medicamentos Estériles).

Resultados

Resultado del protocolo de preparación de jeringas de bevacizumab y protocolos de evaluación y validación de la técnica:

La garantía en la seguridad en la preparación de las jeringas de bevacizumab intravítreo en un servicio de farmacia se basa fundamentalmente en los siguientes protocolos:

1. Protocolo Normalizado de Trabajo de la “Elaboración de las jeringas de bevacizumab”.
2. Protocolo Normalizado de Trabajo de “Evaluación de la higiene de la manos y prácticas relacionadas con la vestimenta del personal de preparación magistral en sala blanca”.
3. Protocolo Normalizado de Trabajo de la “Validación de la técnica aséptica utilizada para la preparación de las jeringas intravítreas de bevacizumab”.
4. Protocolo Normalizado de Trabajo de “Evaluación de las técnicas asépticas y prácticas relacionadas del personal de preparación magistral”.

Protocolo Normalizado de Trabajo de la “Elaboración de las jeringas intravítreas de bevacizumab”.

El modus operandi para la preparación de la fórmula magistral: “*Bevacizumab intravítreo 2,5 mg/0,1 mL, jeringas de 0,15 mL*”, es el siguiente:

1. Con una jeringa de 5 mL y aguja de 20G, se pincha el septum de un vial de Avastin® 100 mg/4 mL para extraer todo el contenido del mismo.
2. Sobre la jeringa de 5 mL se coloca un filtro de 5 micras pequeño Sterifix Pury de B. Braun (ref. 4551001) con membrana de polietersulfona y luego una aguja de 20G, para descargar aproximadamente 0,8 mL del contenido de la jeringa de 5 mL en

una jeringa de 1 mL. La técnica de descarga consiste en ir introduciendo el líquido lentamente en la jeringa de 1 mL, a medida que se va tirando del embolo de la misma jeringa, para evitar la formación de espuma o burbujas de aire. Posteriormente, se aplican ligeros golpecitos sobre la jeringa de 1 mL para eliminar las burbujas o conseguir que se vayan a la superficie. Al final, se empuja el embolo de la jeringa de 1 mL para que el contenido del mismo llegue hasta el cuello de la jeringa. Para el filtrado de proteínas solo deben utilizarse filtros que tengan membrana de polietersulfona (PES), difluoro de polivinilideno (PVDF), copolimero acrilico o acetato celulosa libre de surfactante (SFCA).

3. Sobre la jeringa de 1 mL que contiene 0,8 mL de bevacizumab se coloca una aguja de 20G y se descarga sobre otra jeringa de 1 mL hasta que en la primera queden 0,15 mL. La segunda jeringa de 1 mL, que queda con el resto de bevacizumab (unos 0,65 mL) servirá para el llenar una tercera jeringa de 1 mL y así sucesivamente. Cuando se acabe con el contenido de bevacizumab de la última jeringa de 1 mL, se vuelve a llenar con el contenido de la jeringa de 5 mL (con filtro de 5 micras). El objetivo de utilizar este filtro es para retener las partículas que se hayan desprendido del septum al pincharse. El número de jeringas que se obtiene con este procedimiento suele ser de 20 jeringas de 1 mL con 0,15 mL de bevacizumab cada una. Estas jeringas se tapan con su aguja de 25 GA.
4. Otro método más sencillo para preparar las jeringas intravítreas de bevacizumab es obtener directamente las dosis de bevacizumab del vial comercial. En este procedimiento podemos utilizar jeringas de insulina con aguja de 30 G. La manipulación con este método es muy inferior a la explicada previamente.
5. Cada jeringa de 1 mL se etiqueta con los datos adecuados y se introduce en una bolsa estéril, esta bolsa unitaria se vuelve a etiquetar con los mismos datos. Los datos de la etiqueta son: nombre del preparado, nombre del paciente, concentración, volumen, vía de administración, forma farmacéutica, fecha de preparación, fecha de caducidad (14 días tras la fecha de preparación), modo de conservación (en frigorífico y protegido de la luz), nombre del servicio de farmacia e institución y firma del farmacéutico.
6. Las bolsas unitarias se introducen en una bolsa estéril de mayor tamaño y ésta a su vez en una bolsa opaca para su transporte.
7. En el momento de la administración el oftalmólogo sustituirá la aguja de 25 GA que está en la jeringa de 1 mL, por otra de 30 G, que será la que se utilizará para la administración del fármaco. La cantidad de fármaco a inyectar por vía intravítrea será de 0,05 mL, ya que dosis de 2,5 mg (0,10 mL) y de 1,25 mg (0,05 mL) han demostrado tener la misma eficacia, pero la dosis superior se ha asociado con mayor proporción de eventos adversos.
8. Durante los dos días antes de la inyección el paciente recibe una gota de moxifloxacino cuatro veces al día.
9. Antes de la inyección se administra anestésico tópico ocular y se desinfecta tres veces la zona de inyección con povidona yodada. Tras la inyección se ocluye el ojo con un apósito con pomada antibiótica.
10. Se remite al paciente a su casa y se aconseja posición supina durante dos horas y luego puede retirarse el apósito. Se le prescribe durante cuatro días una o dos gotas de gentamicina con dexametasona y una gota de moxifloxacino cuatro veces al día.

Protocolo Normalizado de Trabajo de la “Validación de la técnica aséptica utilizada para la preparación de las jeringas intravítreas de bevacizumab”.

Objetivo: Definir y planificar el proceso de validación de la técnica aséptica empleada por el personal manipulador en salas blancas (DUE, farmacéuticos) encargados de elaborar preparados estériles en las cabinas de flujo laminar horizontal o vertical. Con ello se consigue una garantía de la calidad de los productos estériles elaborados en el área de mezclas intravenosas. Para evaluar la práctica aséptica del personal de preparación magistral se utiliza la “Prueba de llenado de medios de cultivo”.

Siguiendo las directrices de la USP 34 de 2011, desde el punto de vista del control microbiológico en la elaboración de formas farmacéuticas estériles, se establecen tres categorías de acuerdo al potencial de contaminación microbiana durante la fabricación de productos estériles o niveles de riesgo: bajo, medio, alto.

En nuestro caso, la técnica de preparación de jeringas de bevacizumab, se considera nivel de riesgo bajo ya que se encuadra como una preparación que cumple los criterios de riesgo bajo, que son: se realiza con manipulación aséptica y dentro de un entorno de calidad de aire ISO Clase 5, usando únicamente ingredientes, productos, componentes y dispositivos estériles. Solo incluye manipulaciones de transferencia, medición y mezclado, usando no más de 3 contenedores o recipientes comerciales estériles y no más de 2 ingresos en cualquier envase estéril (p. ej., bolsa, vial). Las manipulaciones se limitan a la apertura aséptica de ampollas, la penetración de tapones desinfectados de viales con agujas y jeringas estériles y la transferencia de líquidos estériles en jeringas estériles a dispositivos de administración estériles, envases de otros productos estériles y envases para almacenamiento y dispensación.

Procedimiento: La USP 34 considera, que si se hace al menos una validación de la técnica aséptica anual, se realiza control microbiológico ambiental y no se superan los tiempos de almacenamientos que se detallan a continuación, no se requiere un test de esterilidad tras: 48 horas a temperatura ambiente ó 14 días en nevera ó 45 días entre -25° y -10° (-20°C, como media) o más frío. De esta forma se determina la caducidad de estos preparados.

Para la validación de la técnica aséptica del personal manipulador de cabinas de flujo laminar en salas blancas, utilizamos la “Prueba de llenado de medios de cultivo para preparaciones de riesgo bajo” que consiste en evaluar la elaboración de un preparado estéril utilizando medio de cultivo estéril.

Metodología: Dentro de un entorno de calidad de aire ISO Clase 5, transferir cuatro alícuotas de 5 mL de caldo de cultivo (por ejemplo caldo tipo TSB) con una jeringa de 10 mL y aguja estéril a un vial de 30 mL estéril, transparente, con vacío y sellado. Repetir este procedimiento 3 veces. Fijar asépticamente sellos adhesivos estériles a los tapones de goma de los tres viales llenados. Llevar los tres viales a incubar entre 20° y 25°C ó entre 30° y 35°C durante un mínimo de 14 días. Si se usan dos temperaturas para la incubación de muestras de llenado de medios, entonces tales envases llenos deberán incubarse durante al menos siete días a cada temperatura. Esta prueba debe ser efectuada al menos una vez al año por cada persona autorizada para realizar una preparación en un entorno de nivel de riesgo bajo, en condiciones que simulen lo más fidedignamente la rutina diaria la elaboración de preparados estériles de nivel de riesgo bajo. Una vez iniciada, esta prueba debe completarse sin interrupciones. El caldo de cultivo TSB es un caldo de digerido de caseína y soja estéril, también llamado caldo tripticasa de soja o agar de tripticasa de soja.

Protocolo Normalizado de Trabajo de “Evaluación de la higiene de las manos y prácticas relacionadas con la vestimenta del personal de preparación magistral en sala blanca”.

Objetivo: Definir, planificar y evaluar el proceso de la higiene de las manos y vestimenta empleada por el personal manipulador en salas blancas (personal de enfermería, farmacéuticos); encargados de elaborar preparados estériles en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical. Con ello se consigue una garantía de la calidad de los productos estériles elaborados en el área de mezclas intravenosas.

Procedimiento: El personal manipulador de preparados estériles debe ser inspeccionado visualmente durante los procedimientos de higiene de manos y uso de vestimenta. La inspección visual debe documentarse en un formulario y mantenerse para tener un registro permanente y realizar una evaluación a largo plazo de la competencia del personal.

Para la evaluación de la higiene de las manos y prácticas relacionadas con la vestimenta del personal de preparación magistral en sala blanca, utilizamos el “*Muestreo de las puntas de los dedos enguantados del personal*”.

Metodología: La toma de muestra de las puntas de los dedos enguantados del personal manipulador se debe de realizar en la elaboración de preparados estériles de cualquier nivel de riesgo, dado que la contaminación por contacto directo es la fuente más probable de introducción de microorganismos. El muestreo de las puntas de los dedos enguantados se debe de usar para evaluar la competencia del personal en los procedimientos de higiene de manos y vestimenta, así como para formar al personal de preparación magistral en las prácticas de trabajo apropiadas, las cuales incluyen la desinfección frecuente y repetida de guantes utilizando alcohol 70° durante la preparación de las mismas.

Todo el personal debe mostrar competencia en los procedimientos adecuados de higiene de manos y vestimenta, así como en las prácticas asépticas de trabajo (por ejemplo: desinfección de las superficies de los componentes, desinfección rutinaria de manos enguantadas, etc.).

Se deben usar placas estériles de TSA para tomar las muestras de las puntas de los dedos enguantados “*después de vestirse*”, con el fin de evaluar la competencia en el uso de la vestimenta (sin aplicar alcohol 70°), y “*después de completar la preparación de llenado de medios*” (pudiéndose aplicar alcohol 70°, pero no justo en el momento inmediato de la toma de muestra). El evaluador recolectará una muestra de las puntas de los dedos y pulgares enguantados de ambas manos del manipulador en placas de agar nutritivo tipo TSA, presionando ligeramente el agar con cada dedo. Una placa para cada mano. Después de la toma de muestra, los guantes se desecharán inmediatamente y el manipulador procederá a la higienización de las manos. Se deben emplear placas que contengan agar nutritivo (TSA). Las placas se remitirán al servicio de microbiología donde deben incubarse a una temperatura de 30°-35° durante un período de 72 horas.

Los resultados se deben informar por el servicio de microbiología. El nivel de acción de unidades formadoras de colonia (ufc) para las manos enguantadas estará basado en la cantidad total de ufc en ambos guantes, no por cada mano. Se expresará el resultado como la suma de ufc de las dos placas; no obstante, el servicio de microbiología detallará como observaciones la cantidad de ufc por mano (mano izquierda, mano derecha).

Todo el personal manipulador debe completar exitosamente una evaluación inicial de competencia y un procedimiento de muestreo de las puntas de los dedos enguantados (cero Unidades Formadoras de Colonias –UFC–) no menos de tres veces (para los guantes de uso al inicio) y menos de 3 UFC para la suma de los guantes de uso intermedio, antes de que se le

considere apto para la elaboración de preparados estériles. Para las reevaluaciones es suficiente con una sola muestra por debajo de los niveles para ser considerado "apto". El personal de preparación magistral debe ser evaluado inicialmente antes de ser autorizado como personal elaborador de preparados estériles y reevaluado anualmente.

Protocolo Normalizado de Trabajo de "Evaluación de las técnicas asépticas y prácticas relacionadas del personal de preparación magistral".

Objetivo: Definir y planificar el proceso de validación de la técnica aséptica empleada por el personal manipulador en salas blancas (DUE, farmacéuticos); encargados de elaborar preparados estériles en cabinas de flujo laminar horizontal o vertical. Con ello se consigue una garantía de la calidad de los productos estériles elaborados en el área de mezclas intravenosas.

Procedimiento: El personal manipulador de preparados estériles debe ser inspeccionado visualmente durante los procedimientos de higiene de manos y uso de vestimenta. El evaluador observará al personal manipulador para comprobar que cumple los siguientes puntos:

- Completa el Formulario de Evaluación de Competencia en Higiene de Manos y Procedimientos de Vestimenta.
- Efectúa los procedimientos apropiados de higiene de manos, vestimenta y enguantado de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- Desinfecta las superficies de los dispositivos entorno de calidad de aire ISO Clase 5 con un agente apropiado.
- Desinfecta los componentes/viales con un agente apropiado antes de colocarlos en áreas de trabajo con entorno de calidad de aire ISO Clase 5.
- Introduce solo los materiales esenciales en un orden apropiado en el área de trabajo con entorno de calidad de aire ISO Clase 5.
- No introduce, obstaculiza o desvía el flujo de primer aire a los sitios críticos.
- Se asegura de que las jeringas, agujas y tubos permanezcan en su embalaje individual y solo se abran en un área de trabajo con entorno de calidad de aire ISO Clase 5.
- Efectúa las manipulaciones en el interior de las cabinas de flujo con entorno de calidad de aire ISO Clase 5.
- No expone los sitios críticos a contaminación por contacto o aire de calidad inferior a entorno de calidad de aire ISO Clase 5.
- Desinfecta los tapones, los puertos de inyección y los cuellos de las ampollas, frotándolos con alcohol 70 % y los deja secar el tiempo suficiente.
- Fija las agujas a las jeringas sin contaminación por contacto.
- Perfora los tapones de viales y conecta los puertos de infusión sin contaminación por contacto.
- Etiqueta las preparaciones correctamente.
- Desinfecta los guantes estériles en forma periódica, frotándolos con alcohol de 70° durante manipulaciones de preparación magistral prolongadas.
- Desecha los elementos cortantes y desperdicios de acuerdo con las políticas institucionales o las guías reconocidas.

Tras la evaluación se informa de inmediato a la persona evaluada todas las actividades inaceptables y se le muestran e informan las correcciones específicas.

Anexo XII. Estrategias de búsqueda de estudios de eficiencia

Embase

- #1 ranibizumab:ab,ti OR bevacizumab:ab,ti
- #2 'monoclonal antibody'/de OR 'bevacizumab'/de OR 'palivizumab'/de
- #3 'angiogenesis inhibitor'/de
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 'diabetic retinopathy'/exp OR 'retina macula edema'/de
- #6 macular:ti OR retin*:ti AND (edema:ti OR oedema:ti) AND diabet*:ti
- #7 #5 OR #6
- #8 #4 AND #7
- #9 'socioeconomics'/exp/mj OR 'cost benefit analysis'/exp/mj OR 'cost effectiveness analysis'/exp/mj OR 'cost of illness'/exp/mj OR 'cost control'/exp/mj OR 'economic aspect'/exp/mj OR 'financial management'/exp/mj OR 'health care cost'/exp/mj OR 'health care financing'/exp/mj OR 'health economics'/exp/mj OR 'hospital cost'/exp/mj OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp/mj OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti
- #10 #8 AND #9

Medline

- 1 (ranibizumab or bevacizumab).ti,ab.
- 2 (ranibizumab or bevacizumab).rn.
- 3 exp *Antibodies, Monoclonal/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
- 4 *Angiogenesis Inhibitors/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
- 5 or/1-4
- 6 Diabetic Retinopathy/dt [Drug Therapy]
- 7 Macular Edema/dt [Drug Therapy]
- 8 ((macular or retin*) and (edema or oedema) and diabet*).m_titl.
- 9 or/6-8
- 10 5 and 9
- 11 limit 10 to ("economics (best balance of sensitivity and specificity)" or "costs (maximizes sensitivity)") (19)

Anexo XIII. Motivos de exclusión de los estudios de eficiencia

Artículos a texto completo excluidos y motivo de exclusión	
Referencia	Motivo de exclusión
Brenning <i>et al.</i> , (2011)	Póster
Fong y Lai, (2013)	No es una evaluación económica
Haig <i>et al.</i> , (2011)	Póster
Haig <i>et al.</i> , (2012)	Póster
Smiddy, (2011)	Manuscrito

Anexo XIV. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficiencia

Guía CASPe para evaluaciones económicas		Stein <i>et al.</i> , (2013)	Mitchell <i>et al.</i> , (2012)	Smiddy, (2012)
A. Validez preguntas de eliminación	1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ	SÍ	SÍ
	2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ	SÍ	NO
Evaluación costes y consecuencias	3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SÍ	SÍ	SÍ
	4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ	SÍ	NO
	5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SÍ	SÍ	NO
	6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	SÍ	SÍ	NO
B. Resultados	7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	\$/AVAC	£/AVAC	\$/línea ahorrado \$/línea/año ahorrada \$/AVAC
	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SÍ	SÍ	NO
C. ¿Ayudan los resultados?	9. ¿Sería igualmente efectivo en tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ
	10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	NO	NO	NO
	11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	NO	NO	NO

Anexo XV. Costes incluidos en el trabajo de Stein *et al.*, (2013)

Costes (\$ 2011)	Valores
Visitas y diagnóstico	
Consulta médica inicial	236 \$
Consultas médicas sucesivas	181 \$
Tomografía de coherencia óptica	73 \$
Angiografía fluoresceínica	254 \$
Intervenciones	
Láser fotocoagulación	1.197 \$
Ranibizumab intravítreo	2.337 \$
Bevacizumab intravítreo	348 \$
Triamcinolona intravítreo	479 \$
Costes de secuelas	
Cirugía de cataratas*	2.763 \$
Dispositivos de drenaje para glaucoma con injerto escleral*	6.532 \$
Terapia médica de glaucoma† (timolol)*	40 \$
Reparación de desprendimiento de retina‡	4.996 \$
Endoftalmitis‡	4.179 \$
Hemorragia vítrea‡	4.868 \$
Ceguera	2.784 \$
*Incluye los costes de antibióticos y corticoides. †Costes mensuales. ‡Incluye costes de antibióticos, corticoides y ciclopéjicos.	

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

