

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS
FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS
RANIBIZUMAB Y BEVACIZUMAB
EN LA DEGENERACIÓN MACULAR
ASOCIADA A LA EDAD**

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Informe de Evaluación

**Eficacia y seguridad de los
fármacos antiangiogénicos
Ranibizumab y Bevacizumab
en la degeneración macular
asociada a la edad**



Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla- España (Spain)
Tlf: +34 955 921 581 - Fax: +34 955 923 572
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, mayo 2011

2011

INFORME_2

Martínez Férrez, Isabel María

Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. Isabel M^a Martínez Férrez, Sandra Flores Moreno.—Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011.

64 p. 21 x 29,7 cm.

1. Degeneración Macular 2. Anticuerpos Monoclonales 3. Inhibidores de la Angiogénesis I. Martínez Férrez, IM II Flores Moreno, S III Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Sandra Flores Moreno.

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Isabel M^a Martínez Férrez y Sandra Flores Moreno.

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89. 4^a planta
41007 Sevilla
ESPAÑA - SPAIN
Teléfono +34 955 921 581, Fax +34 955 923 572
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores. Las autoras del presente informe declaran que no están sujetas a ningún conflicto de interés relacionado con el tema tratado que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados del informe.

Este documento puede citarse como:

Martínez Férrez, IM; Flores Moreno, S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 2/2011. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

ISBN: 978-84-691-7791-4

Este documento puede ser reproducido, en todo o en parte, con fines académicos o de investigación siempre que se declaren explícitamente su procedencia, autores y editorial.

|Agradecimientos|

Este documento se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores:

Dra. Rosario Díez Villalba. Jefe de Servicio de Oftalmología. H. Universitario de Getafe.

Han sido revisores internos:

Luis Luque Romero. Jefe de Servicio de Atención al Usuario y Calidad. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Sevilla.

Carmen Beltrán Calvo. Jefa de Servicio Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo el eximente habitual en el caso de los revisores.

| Índice |

RESUMEN EJECUTIVO	7
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN.....	11
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	17
RESULTADOS DE RANIBIZUMAB.....	17
Resultados de la búsqueda.....	17
Calidad de los estudios seleccionados	19
Resultados de eficacia	21
Resultados de seguridad	25
RESULTADOS DE BEVACIZUMAB.....	31
Resultados de la búsqueda.....	31
Calidad de los estudios seleccionados	33
Resultados de eficacia	35
Resultados de seguridad	38
RESULTADOS DE RANIBIZUMAB VS BEVACIZUMAB.....	44
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES.....	53
REFERENCIAS.....	55
ANEXOS	61
ANEXO 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS EN LAS BASES DE DATOS MEDLINE Y EMBASE.....	61
ANEXO 2: HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	63

| Resumen Ejecutivo |

Título: Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad

Autores: Isabel M. Martínez Férez y Sandra Flores Moreno

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular degenerativa que engloba todos aquellos cambios en la zona central de la retina (mácula) sin causa aparente que pueden ocasionar la pérdida de visión irreversible. En los países desarrollados la DMAE es la principal causa de ceguera en personas mayores de 50 años. La variante de la enfermedad denominada húmeda o exudativa es la más grave y se caracteriza por una neovascularización (angiogénesis) coroidea que a menudo produce exudación y hemorragias. Los tratamientos para la neovascularización coroidea de la DMAE son la fotocoagulación con láser, la terapia fotodinámica con Verteporfina (PDT) y el tratamiento con fármacos antiangiogénicos, en los últimos años éste tratamiento se ha ido adoptando como terapia estándar de la DMAE exudativa. Dos de estos fármacos antiangiogénicos son el Bevacizumab y el Ranibizumab, ambos administrados mediante inyección intravítrea. La controversia existente sobre la utilización del Bevacizumab, fuera de indicación, para el tratamiento de la DMAE en lugar del tratamiento aprobado por las agencias reguladoras, Ranibizumab y las implicaciones económicas que lleva asociadas la utilización de estos dos tratamientos han determinado la necesidad de la realización de un informe sobre la eficacia y seguridad de ambos fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación en la biblioteca Cochrane, en la base de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination), ECRI, ISI Web of Knowledge e INHATA. Además, se realizaron búsquedas de estudios en las bases de referencias MEDLINE (incluido Pre-MEDLINE mediante OVID) y EMBASE, desde el año 2008 hasta el día 6 de Septiembre del 2010. Se incluyeron aquellos estudios realizados con pacientes con neovascularización coroidea debida a degeneración macular asociada a la edad, en los que se comparara el tratamiento monoterapico con Bevacizumab o Ranibizumab en inyección intravítrea con Ranibizumab o Bevacizumab, placebo, terapia fotodinámica (Verteporfina) u otra terapia alternativa y en los que se midieran como variables de resultado: agudeza visual, grosor de la retina y efectos adversos. Para establecer la eficacia de los fármacos se seleccionaron referencias correspondientes a ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECAs); mientras que para establecer la seguridad de los fármacos además se incluyeron estudios con cualquier tipo de diseño que aportaran información sobre efectos adversos. Se excluyeron los estudios a propósito de un caso y los que compararan la monoterapia de cada fármaco frente a terapias combinadas del mismo.

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe con el fin de valorar la calidad de la evidencia científica disponible.

OBJETIVO:

Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración intravítrea de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento de la neovascularización en la degeneración macular asociada a la edad.

RESULTADOS:

La búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE ha permitido identificar un total de 731 referencias de Ranibizumab y 1078 de Bevacizumab. De estas referencias se seleccionaron 17 de Ranibizumab (2 ECAs y 15 series de casos) y 34 de Bevacizumab (correspondientes a 2 ECAs y 31 series de casos) por contener información relevante que contestaba a la pregunta de investigación.

Se ha identificado un único estudio *head to head* entre Ranibizumab y Bevacizumab y en él no han detectado diferencias significativas de eficacia entre los dos tratamientos. Ambos tratamientos mejoraban la agudeza visual de los pacientes y reducían el grosor de la zona central de la retina aunque sin detectar diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, se trata de un estudio de baja calidad con serios problemas metodológicos que cuestionan de forma seria su validez interna y por consiguiente la fiabilidad de sus resultados.

Eficacia Ranibizumab: Los resultados a 2 años de los dos ECAs (ANCHOR y PIER) confirmaban que el Ranibizumab era más eficaz que el tratamiento con PDT al incrementar la proporción de pacientes con mejora en la AV y disminuir la proporción de pacientes con pérdida de visión y, que aportaba beneficios frente a placebo al reducir la proporción de pacientes con pérdidas de visión. Además, mostraron que los beneficios encontrados a los 12 meses persistieron durante los primeros 6-7 meses del segundo año.

Eficacia Bevacizumab: Los dos ECAs que valoraban el Bevacizumab mostraron que tras un seguimiento de 1 año el tratamiento era más eficaz que el tratamiento control en cuanto al incremento de agudeza visual de los pacientes, siendo las diferencias encontradas entre los dos grupos estadísticamente significativas. Por el contrario, aunque el Bevacizumab reducía el grosor de la zona central de la retina, esta reducción no presentaba diferencias significativas con el grupo control.

Seguridad: En ambos fármacos los efectos adversos descritos tanto a nivel local (ocular) como a nivel sistémico son similares y pocos frecuentes.

CONCLUSIONES:

- Eficacia: Los tratamientos con Bevacizumab y Ranibizumab mejoran de forma similar la agudeza visual (ganancia de >15 letras de visión) y la reducción de pérdida visual (pérdida de <15 letras de visión) en los pacientes frente a otras terapias alternativas a 1 año de seguimiento.
- Seguridad: De los efectos adversos aparecidos tras la administración de los dos fármacos, se ha observado que en ambos casos los efectos de naturaleza sistémica son poco frecuentes y que la mayor parte de los efectos adversos oculares parecen deberse a la iatrogenia del proceso de administración (administración intravítrea)

| Abreviaturas |

AV: Agudeza visual

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ETDRS: *The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

FDA: *US Food and Drug Administration*

IVB: Bevacizumab intravítreo

IVR: Ranibizumab intravítreo

NICE: *National Institut for Clinical Excellence*

NHS: *National Health Service*

OCT: Tomografía de coherencia óptica

PIO: Presión intraocular

PDT: Terapia fotodinámica

RS: Revisión sistemática

Tto: tratamiento

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

| Introducción |

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular degenerativa que engloba todos aquellos cambios en la zona central de la retina (mácula) sin causa aparente que pueden ocasionar la pérdida de visión irreversible. En los países desarrollados la DMAE es la principal causa de ceguera en personas mayores de 50 años. La enfermedad consiste en la aparición de acúmulos de material lipídico, denominados drusas, en el epitelio pigmentario de la retina y en la membrana de Brunch que afectan a la visión central pero no a la periférica [Román-Villanueva *et al.* 2008].

Existen dos formas principales de la enfermedad, la denominada variante seca y la denominada variante húmeda o exudativa; ésta última es la más grave y se caracteriza por una neovascularización (angiogénesis) coroidea que a menudo produce exudación y hemorragias.

La angiogénesis se define como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir del sistema vascular ya existente. Es un proceso coordinado que tiene lugar durante el desarrollo del sistema vascular de la retina, durante los procesos de cicatrización de heridas oculares y también ocurren determinadas condiciones patológicas. Durante este proceso existen complejas interacciones entre células vasculares y no vasculares a través de factores de crecimiento angiogénico y de inhibidores de los mismos [Siemerink *et al.* 2010].

Los tratamientos para la neovascularización coroidea de la DMAE disponibles hasta hace poco tiempo eran la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica con Verteporfina (PDT). La aparición de estudios que pusieron de manifiesto la importancia del factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) en la neovascularización coroidea y en la permeabilidad vascular abrió una nueva vía de tratamiento. Se desarrollaron moléculas que tuvieran capacidad de unión a este VEGF-A y que inhibieran su actuación con el fin de evitar la angiogénesis. Actualmente, el tratamiento con inhibidores del VEGF-A se ha ido adoptando como terapia estándar de la DMAE exudativa [Siemerink *et al.* 2010; Ruiz-Moreno *et al.* 2009].

Los fármacos anti-VEGF disponibles actualmente son de diferente naturaleza: anticuerpos monoclonales, tales como Bevacizumab (Avastin), derivados de anticuerpos como Ranibizumab (Lucentis), o pequeñas moléculas disponibles por vía oral que inhiben las tirosina kinasas estimuladas por VEGF.

El VEGF-A presenta diferentes isoformas generadas por procesos alternativos de maduración del ARNm que lo codifica. El primer inhibidor VEGF-A, utilizado y aprobado por la FDA y la EMEA, para su uso en el tratamiento de la DMAE exudativa, fue el Pegaptanib de sodio. Este fármaco anti-VEGF es un inhibidor específico de la isoforma de 165 aminoácidos del VEGF-A (VEGF-A165). Posteriormente, se han desarrollado otros fármacos inhibidores como el Ranibizumab y el Bevacizumab que tienen capacidad de unión a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular A.

El Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado con indicación en el tratamiento de la neovascularización en la DMAE aprobada por la FDA y la EMA. La dosis aprobada por la EMA del Ranibizumab es de 0,5 mg y su vía de administración es mediante inyección intravítrea.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tamaño completo, desarrollado como terapia sistémica en cáncer y esta indicado en el tratamiento de tumores sólidos de mama, colorrectales y pulmón. Está preparado para su administración intravenosa.

Estudios con Bevacizumab administrado de forma sistémica han mostrado efectos beneficiosos sobre la agudeza visual y grosor de la región central de la retina en pacientes con DMAE [Michels *et al.* 2005, Moshfeghi *et al.* 2006]. Estudios de baja calidad metodológica han mostrado que el Bevacizumab administrado por vía intravítrea mejoraría a corto plazo la agudeza visual en pacientes con DMAE [Lazic *et al.* 2007, Bashshur *et al.* 2007]. Actualmente, éste fármaco se está utilizando vía intravítrea fuera de indicación en el tratamiento de la DMAE.

En modelos *in vitro* tanto el Ranibizumab como el Bevacizumab a dosis no tóxicas (0,125 a 0,5 mg/ml) presentan similares capacidades de inhibición de la proliferación de células endoteliales de corazón de ratones [Barzelay *et al.* 2010].

El mayor inconveniente del uso de los inhibidores de VEGF-A en la DMAE es la vía de administración (inyecciones intravítreas) y la necesidad de repetir varias veces el tratamiento. La inyección intravítrea lleva asociada diferentes efectos adversos a nivel local, tales como endoftalmitis, desprendimiento de retina y aparición de cataratas de origen traumático entre otros. Estas complicaciones oculares aunque son raras o poco frecuentes pueden estar asociadas a pérdidas permanentes de visión [Jager *et al.* 2004; The Royal College of Ophthalmologists, 2009]. Actualmente, se están llevando a cabo estudios centrados en la combinación de diferentes tratamientos (inhibidores de VEGF con PDT, PDT con triamcinolona...) con el fin de reducir el número de inyecciones necesarias en el tratamiento con anti-VEGF [Potter *et al.* 2010; Costagliola *et al.* 2010; Wallance *et al.* 2010].

La evidencia disponible hasta el año 2008 sobre la eficacia del Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE fue recogida y evaluada en un informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía (AETSA) [Román-Villanueva *et al.* 2008]. Las conclusiones del informe consideraban que el Bevacizumab era efectivo en términos de mejoría de la agudeza visual y disminución del tamaño de la lesión ocular y que los efectos adversos producidos por el tratamiento son raros y similares a los descritos para el Ranibizumab. Estas conclusiones coinciden con las expuestas en otras revisiones sistemáticas e informes de otras agencias de tecnologías [Brown A *et al.* 2008; Schouten *et al.* 2009; Andriolo *et al.* 2009; Schmucker *et al.* 2010; Jyothi *et al.* 2010]. Si bien, todos estos trabajos han puesto de manifiesto la falta de estudios controlados de buena calidad que demostraran de forma indiscutible la eficacia del Bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

La controversia existente sobre la utilización del Bevacizumab, fuera de indicación, para el tratamiento de la DMAE en lugar del tratamiento aprobado por las agencias reguladoras, Ranibizumab y las implicaciones económicas que lleva asociadas la utilización de estos dos tratamientos han determinado la necesidad de una actualización del informe previo con el fin de identificar la posible publicación de nuevos estudios de alta calidad metodológica que puedan aportar información sobre la eficacia y seguridad de ambos fármacos.

| Objetivos |

- Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración intravítrea de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento de la neovascularización en la degeneración macular asociada a la edad.

| Material y Métodos |

> Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad del Bevacizumab y Ranibizumab en el tratamiento de la DMAE.

> Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación en la biblioteca Cochrane, en la base de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination), ECRI, ISI Web of Knowledge e INHATA. Además, se realizaron búsquedas de estudios en las bases de referencias MEDLINE (incluido Pre-MEDLINE mediante OVID) y EMBASE, desde el año 2008 hasta el día 6 de Septiembre del 2010. Las estrategias utilizadas se describen en el anexo 1.

Además, la búsqueda bibliográfica se completó con la consulta de las páginas web concernientes a los ensayos clínicos en curso (Clinicaltrials.gov, UK National Research Register).

> Selección de artículos relevantes

Los criterios de inclusión en la selección de los estudios se establecieron en base a:

Población: Pacientes diagnosticados con neovascularización coroidea debida a degeneración macular asociada a la edad.

Intervención: Monoterapia Bevacizumab o Ranibizumab en inyección intravítrea

Comparación: Ranibizumab o Bevacizumab, placebo, terapia fotodinámica (Verteporfina) u otra terapia alternativa.

Medidas de resultado: agudeza visual, grosor de la retina y efectos adversos.

Para establecer la eficacia de los fármacos se seleccionaron referencias correspondientes a ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECAs); mientras que para establecer la seguridad de los fármacos además se incluyeron estudios con cualquier tipo de diseño que aportaran información sobre efectos adversos (exceptuando estudios a propósito de un caso).

Criterios de exclusión:

- Estudios que compararan la monoterapia de cada fármaco frente a terapias combinadas del mismo; es decir, aquellos estudios que comparaban monoterapia con Ranibizumab con cualquier terapia combinada con Ranibizumab y los que comparaban monoterapia con Bevacizumab frente a terapias combinadas de Bevacizumab.

Se han incluido estudios publicados en inglés, francés, castellano, portugués y alemán y se excluyeron los publicados en otros idiomas; igualmente se excluyeron las publicaciones como cartas, editoriales, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

> Evaluación de la calidad de los estudios

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. La validez interna de los estudios se ha evaluado aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe [disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>].

La calidad de los **ensayos clínicos**, valorada en función a su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas de las 6 primeras preguntas recogidas en la guía CASPe (anexo 1) de las cuales las 3 primeras son fundamentales y las otras 3 de detalle. La valoración general de la calidad de cada revisión se ha resumido de la siguiente forma: calidad alta: 6; calidad moderada-alta: 5; calidad moderada: 4; calidad moderada-baja: 3; calidad baja: <3.

Por último, se ha realizado la extracción de los resultados descritos en cada estudio y se han resumido en tablas de evidencia.

Resultados

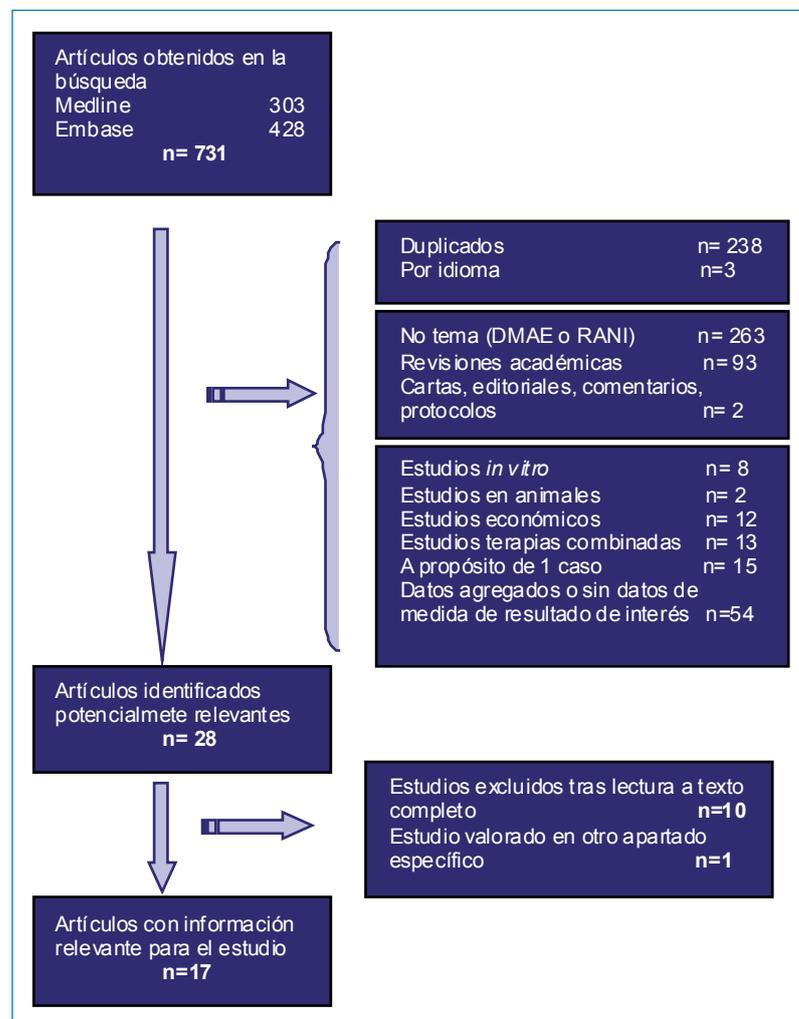
> Resultados de Ranibizumab

> Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda en las bases de referencias MedLine y Embase identificaron un total de 731 artículos sobre Ranibizumab. Del total de referencias encontradas 237 se descartaron por tratarse de duplicados encontrados en ambas bases de datos a la vez.

Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron aquellas que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 31 estudios. El esquema muestra el flujo de selección de referencias se describe en la Figura 1.

Figura 1: Flujo de selección de referencias del fármaco Ranibizumab



Los 28 estudios seleccionados para su lectura completa por ser potencialmente relevantes incluían: 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), 4 revisiones sistemáticas de la literatura y 20 referencias de series de casos. Tanto las revisiones sistemáticas identificadas así como los ECAs encontrados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 RS y ECAs identificados por ser potencialmente relevantes

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	N	INTERVENCIÓN (Ranibizumab)	COMPARACIÓN
Vedula y Krzystolik, 2008	RS	-	Pegaptanib Ranibizumab	Placebo (falsas inyecciones) PDT Terapias combinadas
Colquitt <i>et al.</i> 2008	RS	-	Pegaptanib Ranibizumab	Placebo (falsas inyecciones) PDT Terapias combinadas
Ip <i>et al.</i> 2008	RS	-	Pegaptanib Ranibizumab Bevacizumab	Placebo (falsas inyecciones) PDT Terapias combinadas
Schmucker <i>et al.</i> 2010	RS	N=1679*	IVB N=287*	Ranibizumab N=1392*
Abraham <i>et al.</i> 2010	ECA Estudio PIER	N=124	0,3 mg N=60 0,5 mg N=61	Placebo (falsa inyección) N=63
Regilio <i>et al.</i> 2008	ECA Estudio PIER	N=124	0,3 mg N=60 0,5 mg N=61	Placebo (falsa inyección) N=63
Subramanian <i>et al.</i> 2009	ECA	N=23	IVB N=13	Ranibizumab N=7
Brown <i>et al.</i> 2009	ECA Estudio ANCHOR	N=423	0,3 mg N=140 0,5 mg N=140	PDT N=143
ECA Ensayo clínico aleatorizado; RS Revisión Sistemática; PDT Terapia fotodinámica; IVB Bevacizumab intravitreal * pacientes de ECAs				

La lectura a texto completo de los 8 estudios: 4 RS y 4 ECAs potencialmente relevantes mostró que:

- Los estudios recogidos en las tres RS de Vedula y Krzystolik, 2008; Colquitt *et al.* 2008 e Ip *et al.* 2008 habían sido ya incluidos y valorados en el informe previo elaborado por AETSA [Roman-Villanueva *et al.* 2008] del que éste es una actualización.
- La RS de Schmucker *et al.* 2010 aunque incluía los mismos ECAs que el informe del 2008 de AETSA así como algunas series de casos incluía otras series de casos posteriores al 2008. Una revisión detallada de estas series de casos incluidas y no recogidas con anterioridad ha mostrado que o son incluidas en el presente informe o bien no cumplen los criterios de inclusión seleccionados (datos agregados de diferentes patologías, tiempo de seguimiento insuficiente, tratamientos previos de los pacientes) por lo que dicha RS no se ha incluido en el presente trabajo. Con el fin de evitar duplicar o sobreestimar resultados.
- De los 4 referencias de ECAs identificados, los artículos de Regilio *et al.* 2008 y Abraham *et al.* 2010 corresponden a resultados a 1 año y a 2 años respectivamente del mismo estudio. El estudio de Regilio *et al.* 2008 fue valorado en el informe

previo [Roman-Villanueva *et al.* 2008] por lo que no se incluye en esta revisión. Por lo que en total se han identificado solamente 3 ECAs.

- Dos de los 3 ECAs, uno valoraban la eficacia del Ranibizumab frente a placebo [Abraham *et al.* 2010], otro frente a PDT [Brown *et al.* 2009] mientras que el tercero comparaba Bevacizumab directamente con Ranicizumab [Subramanian *et al.* 2009]. Este ensayo de Subramanian *et al.* 2009 por su especial interés se analiza más adelante en un apartado específico (Resultados Ranibizumab vs Bevacizumab).

De las 20 series de casos seleccionadas por título y resumen, solamente 15 se incluyeron en el presente informe por cumplir los criterios de selección y aportar datos sobre los efectos adversos. Las 5 series de casos rechazadas fueron por los siguientes motivos: por no aportar datos sobre efectos adversos (n=2), ser a propósito de 1 caso (n=1), por no presentar datos primarios (n=1) y por no responder a la pregunta de investigación (n=1).

Finalmente, tras lectura completa de los estudios y exclusión de aquellos que no cumplían los criterios de inclusión establecidos se han seleccionado 2 ECAs para su evaluación [Regilio *et al.* 2008 y Abraham *et al.* 2010, Brown *et al.* 2010] y 15 series de casos.

> Calidad de los estudios seleccionados

La valoración de la validez interna de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados se encuentra resumida en la tabla 2.

Las dos referencias de los ECAs incluidas corresponden a los resultados a dos años de los ensayos PIER y ANCHOR evaluados en el informe previo. Ambos ECAs presentan buena calidad metodológica controlando de forma correcta los posibles sesgos y minimizándolos.

Tabla 2 Validez interna de los estudios incluidos

ESTUDIO		CaspE	
<p>Abraham <i>et al.</i> 2010 ESTUDIO PIER CALIDAD: MODERADA- ALTA</p>	<p>Preguntas de eliminación: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Se describe el procedimiento de aleatorización y es adecuado, garantiza la ocultación de la secuencia de aleatorización. La aleatorización fue estratificada por AV, tipo de lesión y centro de estudio. 3. Seguimiento de los pacientes: Seguimiento de todos los pacientes y se analizaron en el grupo al que fueron asignados (análisis por intención de tratar). Los valores perdidos se estimaron usando los últimos valores observados. <p>Preguntas de detalle: 2/3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio doble ciego 2. Grupos similares: los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, los grupos parecen similares aunque se echa en falta los resultados de significación estadística entre las diferentes características de los dos grupos. 3. Los pacientes incluidos en el estudio podían recibir tratamiento con PDT si lo consideraba apropiado el investigador. No se puede garantizar que todos los pacientes fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el seguimiento. Al cabo de los 12 meses se modificó el protocolo para permitir a todos los pacientes del grupo control y del grupo de tratamiento con 0,3 mg recibir tratamiento con 0,5 mg de Ranibizumab trimestralmente. Una segunda modificación permitió a todos los pacientes pasar un tto con 0,5mg mensual. 	<p>Brown <i>et al.</i> 2009 ESTUDIO ANCHOR CALIDAD: ALTA</p>	<p>Preguntas de eliminación: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta de investigación: Claramente definida y justificada. 2. Aleatorización: Se describe el procedimiento de aleatorización y es adecuado, garantiza la ocultación de la secuencia de aleatorización. La aleatorización fue estratificada por AV y centro de estudio. 3. Seguimiento de los pacientes: los autores describen el flujo de pacientes a lo largo del ensayo; analizan los pacientes en el grupo en el que fueron asignados (análisis por intención de tratar). Los autores consideraron que un total de 7 pacientes se perdieron en el seguimiento (3 del grupo PDT, 1 en el grupo de 0,3 Ranibizumab y 3 del grupo de 0,5 Ranibizumab). Además, de estas pérdidas de seguimiento los autores especifican las causas por la que otros 73 pacientes no continuaron en el estudio. La distribución de estas no continuaciones fueron similares entre los tres grupos a excepción de la "decisión del paciente" que fue más frecuente en el grupo de PDT (11,9%) que en la de los grupos de 0,3 mg (4,3%) y 0,5 mg (5,7%) de Ranibizumab. <p>Preguntas de detalle: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: estudio doble ciego. 2. Grupos similares: los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, según describen los autores los grupos eran similares aunque se echa en falta los resultados de significación estadística entre las diferentes características de los dos grupos. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera durante el primer año de seguimiento. Al cabo de los 12 meses se modificó el protocolo para permitir a todos los pacientes del grupo PDT recibir tratamiento con 0,3 mg de Ranibizumab y los de los dos grupos de tto con Ranibizumab continuaron su tto según el protocolo del grupo al que fueron asignados.

> Resultados de eficacia

Los dos ensayos comparaban dos dosis de tratamiento con Ranibizumab (0,3 mg y 0,5 mg) si bien uno frente a PDT [Brown *et al.* 2009] y el otro frente a placebo (inyecciones falsas) [Abraham *et al.* 2010] presentando ambos ensayos los resultados a 2 años.

Los estudios estaban diseñados para obtener la eficacia del tratamiento (medidas de resultado de la AV de los pacientes) al cabo del año de seguimiento. Ambos estudios recogían modificaciones del protocolo tras los 12 primeros meses de seguimiento que permitían a los pacientes tratados con PDT o placebo pasar al grupo de tratamiento. En el estudio ANCHOR [Brown *et al.* 2009], 50 de los 143 pacientes tratados con PDT (35%) pasaron a ser tratados con inyecciones mensuales de 0,3 mg de Ranibizumab durante el resto de los 2 años del estudio, permaneciendo los pacientes de los dos grupos de tratamiento dentro de sus grupos de aleatorización. Por el contrario, en el estudio PIER [Abraham *et al.* 2010], al cabo de los 12 meses algunos de los pacientes del grupo control (39 de los 63 pacientes) pasaron a recibir 0,5 mg de Ranibizumab cada tres meses; posteriormente otra modificación del protocolo de estudio permitió que pacientes de los grupos control (n=34) y de los grupos tratados con 0,3 mg (n=43) y 0,5 mg (n=44) de Ranibizumab cada tres meses pasaran a recibir todos ellos 0,5 mg de Ranibizumab al mes.

Las medidas de resultado clínico analizadas en los estudios han sido básicamente dos:

- Como medida principal de eficacia han considerado la agudeza visual media utilizando los optotipos o tablas descritas en *The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) dispuestas a una distancia de 2 metros [Brown *et al.* 2009] o de 4 metros [Abraham *et al.* 2010].
- Como medida secundaria los dos estudios han considerado el tamaño y características de la lesión que fueron evaluadas mediante angiografía con fluoresceína y fotografía de fondo de ojo.

Los estudios también han recogido los efectos adversos encontrados en los pacientes incluidos en cada grupo de estudio.

Brown *et al.* 2009

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes >50 años con neovascularización coroidal debida a DMAE.
- Con un tamaño total de lesión de no más de 5400 μm en la dimensión de mayor tamaño y que fueran de la variante predominantemente clásica (componente clásico en más del 50% de la lesión) subfoveal de la enfermedad.
- Una AV corregida de 20/40 a 20/230 (optotipo de Snellen).
- Sin daños permanentes en la región central de la fovea y sin tratamiento previo para la DMAE.

El estudio compara el tratamiento con dos dosis diferentes de Ranibizumab (0,3 mg y 0,5mg) administradas de forma intravítrea de forma mensual frente al tratamiento con PDT.

Los resultados de eficacia se basaron en la mejora de la AV de los pacientes. Los resultados de mejora de AV fueron significativamente superiores en los dos grupos de tratamiento con Ranibizumab respecto a los del grupo de PDT aunque no se mostraron los intervalos de confianza lo que no permite valorar la precisión de los mismos.

También valoraban el tamaño y características de las lesiones tras el tratamiento, observando que tanto el tamaño total de la lesión como el tamaño del área con neovascularización se habían incrementado de forma significativa en el grupo PDT frente a los dos grupos de Ranibizumab ($p < 0,0001$); aunque la lesión había aumentado en los tres grupos, el incremento en los grupos de tratamiento era más reducido considerando los autores que el tamaño estaba estabilizado. Además, el área de neovascularización de tipo clásico había disminuido en los grupos de tratamiento con Ranibizumab mientras que en el grupo PDT aumentó ($p < 0,0001$).

Los pacientes que tras la modificación del protocolo pasaron a recibir 0,5 mg mensuales de Ranibizumab recibieron la primera dosis a partir del mes 18 de seguimiento, por lo que sólo fueron observados en ese grupo un máximo de 6 meses. No se encontraron diferencias significativas en el tamaño total de lesión, en el área de la zona con neovascularización y en el área de la lesión de tipo clásico entre los pacientes que cambiaron de grupo y los que continuaron con tratamiento con PDT. La agudeza visual disminuyó en 5,7 letras en el grupo que cambió a Ranibizumab mientras que la disminución fue de 12,1 letras en el grupo con PDT. En los 50 pacientes que cambiaron a tratamiento con Ranibizumab la AV se mantuvo pero no se observó una clara mejoría.

Abraham et al. 2010

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes >50 años con neovascularización coroidal subfoveal debida a DMAE (predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta sin clásica)
- Las lesiones clásica y/u oculta debían comprender $\geq 50\%$ del total del área de la lesión, siendo el tamaño total de lesión ≤ 12 áreas de disco óptico. Si la neovascularización era de tipo mínimamente clásica u oculta los pacientes debían cumplir unos requisitos específicos.
- Una AV corregida de 20/40 a 20/230 (optotipo de Snellen).
- Sin daños permanentes en la región central de la fóvea (se excluyeron aquellos con hemorragia subretinal ≥ 1 disco óptico o $\geq 50\%$ del tamaño total de la lesión).
- Sin tratamiento previo para la DMAE.

Inicialmente el protocolo de estudio comparaba, frente al tratamiento con PDT, el tratamiento con dos dosis diferentes de Ranibizumab (0,3 mg y 0,5 mg) que eran administradas de forma mensual las tres primeras dosis, seguidas de una dosis cada tres meses, hasta los 2 años de seguimiento. Este protocolo, a partir de los 12 meses de seguimiento, sufrió dos modificaciones, la primera permitió el paso de pacientes del grupo control al grupo de tratamiento con 0,5 mg y la segunda modificación cambió el protocolo de administración del tratamiento con Ranibizumab, pasando de 1 inyección trimestral a 1 inyección mensual.

Los resultados de eficacia se basaron en la mejora de la AV de los pacientes. A los 24 meses encontraron que la AV había disminuido en los tres grupos de comparación, si bien la reducción media de la AV en el grupo control era significativamente mayor que la observada en los grupos de tratamiento con Ranibizumab ($p < 0,0001$). La reducción de la AV en el grupo control era de 21,4 letras mientras que las reducciones observadas en los grupos de 0,3 mg y 0,5 mg de Ranibizumab fueron de 2,2 y 2,3 letras, respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que habían perdido <15 letras siendo esta proporción de 78,2%, 82% y 41,3% en los grupos 0,3 mg, 0,5 mg de

Ranibizumab y grupo control respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la proporción de pacientes que mejoraron en >15 letras. El escaso número de pacientes que cambiaron de protocolos no permite obtener resultados fiables de estos grupos.

En resumen, los resultados de los estudios ANCHOR y PIER a 2 años, no modifican los datos de eficacia obtenidos a los 12 meses, esos resultados se mantienen hasta los meses 19 (PIER) y 18 (ANCHOR) en los que se inicia el paso de pacientes de un grupo a otro; indicando que los beneficios persistieron durante los primeros 6-7 meses del segundo año. Aunque ambos estaban diseñados para analizar la eficacia del Ranibizumab a 12 meses.

Los datos aportados confirman que el Ranibizumab es más eficaz que el tratamiento con PDT al incrementar la proporción de pacientes con mejora en la AV y disminuir la proporción de pacientes con pérdida de visión y, además, aporta beneficios frente a placebo al reducir la proporción de pacientes con pérdidas de visión.

Tabla 3 Principales resultados de eficacia a 2 años de los ECAs de Ranibizumab seleccionados

Estudio	Población	Intervención/ Comparación	Resultados
Brown <i>et al.</i> 2009 ANCHOR 2 años	<p>≥ 50años</p> <p>AV corregida: 20/40 a 20/320 (Snellen/ETDRS)</p> <p>DMA subfoveal predominantemente clásica</p> <p>Tamaño total de la lesión <5400 μm</p> <p>N= 423</p>	<p>Ranibizumab Vs PDT</p>	<p>Proporción pacientes con aumento de la AV ≥15 letras (ETDRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 34,3% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 41% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 6,3% pacientes con PDT (p<0,0001) <p>Proporción pacientes con pérdida de la AV <15 letras (ETDRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90,0% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 89,9% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 65,7% pacientes con PDT (p<0,0001) <p>Cambio en el área total de la lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,52 (IC95% 0,3, 0,75) en el grupo 0,3 mg Ranibizumab - 0,39 (IC95% 0,16, 0,61) en el grupo 0,5 mg Ranibizumab - 2,89 (IC95% 2,34, 3,44) en el grupo 0,5 mg Ranibizumab <p>Cambio en el tamaño del área con neovascularización clásica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - -0,57 (IC95% -0,76,-0,39) en el grupo 0,3 mg Ranibizumab - -0,72 (IC95% -0,91,-0,54) en el grupo 0,5 mg Ranibizumab - 0,41 (IC95% 0,03-0,79) en el grupo 0,5 mg Ranibizumab
Abraham <i>et al.</i> 2010 PIER 2 años	<p>≥ 50años</p> <p>AV corregida: 20/40 a 20/320 (Snellen/ETDRS)</p> <p>DMA subfoveal tipo mínimamente o predominantemente clásica y oculta sin componente clásico.</p> <p>Con un área total de la lesión en el que ≥50% debía corresponder al tipo clásica+oculta.</p> <p>Tamaño de la lesión ≤12 áreas del disco óptico</p> <p>N=184</p>	<p>Ranibizumab Vs Placebo (falsas inyecciones)</p>	<p>Proporción pacientes con aumento de la AV ≥15 letras (ETDRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15,0% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 8,2% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 4,8% pacientes tratados con placebo. <p>No encontraron diferencias significativas entre los grupos.</p> <p>Proporción pacientes con pérdida de la AV <15 letras (ETDRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 78,2% pacientes con 0,3mg de Ranibizumab - 82,0% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 41,3% pacientes tratados con placebo (p<0,001)

> Resultados de seguridad

La seguridad del Ranibizumab se ha valorado sobre la base de la información procedente tanto de los dos ensayos clínico aleatorizados (ANCHOR y PIER), utilizados en la evaluación de la eficacia, como de las series de casos prospectivas y retrospectivas publicadas desde el 2008 hasta la actualidad. En total se han identificado 15 estudios de series de casos que cumplan los criterios de inclusión y aportaban datos sobre efectos adversos del tratamiento con Ranibizumab.

El estudio ANCHOR no encontró diferencias entre los tres grupos de tratamiento en cuanto a la proporción de eventos adversos, incluyendo aquellos efectos potencialmente asociados a la administración sistémica de los anti-VEGF. La tasa de eventos tromboembólicos fue similar en los tres grupos y la tasa de hemorragias no oculares aunque fue mayor en el de Ranibizumab no se encontraron diferencias significativas. En el grupo de Ranibizumab se observó una mayor tendencia a sufrir cataratas y una tasa de endoftalmitis de 0,05% por inyección. Análisis de suero demostró inmunoreactividad sistémica al Ranibizumab en 8,2% de los pacientes tratados con 0,5 mg de Ranibizumab.

El estudio PIER encontró que dentro de los efectos adversos oculares, las tasas de hemorragias conjuntivales y de incremento de la presión intraocular fueron superiores en el grupo de Ranibizumab que en el grupo control (más de un 10%). No encontrando grandes diferencias en la frecuencia de eventos adversos sistémicos entre los diferentes grupos.

Los efectos adversos registrados en los ECAs se muestran en la Tabla 4.

En general, los ECAs mostraron que el tratamiento con Ranibizumab no aumentaba la tasa de eventos tromboembólicos aunque si se observaba un aumento de efectos adversos oculares debidos principalmente a la inyección.

La información sobre los efectos adversos ocurridos en pacientes tratados con Ranibizumab procedente de los estudios de series de casos prospectivas y retrospectivas se resume en las Tablas 5 y 6 respectivamente.

Tabla 4 Efectos adversos recogidos en los ensayos clínicos ANCHOR Y PIER a los 2 años de seguimiento

Estudio N	Efectos adversos	
	Control (PDT)	Total Ranibizumab (0,3 + 0,5 mg) †
Brown <i>et al.</i> 2009 ESTUDIO ANCHOR N=423 /423 ojos	<i>Efectos sistémicos:</i> - Eventos tromboembólicos 4,2% - Accidentes cerebrovasculares 1,4% - Hemorragias 4,9% - Hemorragias graves 0,7% - Infartos miocardio 1,4% - Mortalidad 3,5%	<i>Efectos sistémicos:</i> - Eventos tromboembólicos 4,4-5,0% - Accidentes cerebrovasculares 0-2,2% - Hemorragias 8,8-9,3% - Hemorragias graves 2,1-2,9% - Infartos miocardio 0,7-3,6% - Mortalidad 2,1-3,6%
	<i>Efectos oculares:</i> 3,5% - Endoftalmitis 0% - Hemorragia vítrea 0,07% (2 de 2571 inyecciones) - Cataratas 10,5%	<i>Efectos oculares:</i> 11,7-17% - Endoftalmitis 0,05% (3 de 5921 inyecciones) - Hemorragia vítrea 0,03% (2 de 5921 inyecciones) - Cataratas 16,8-20%
Abraham <i>et al.</i> 2010 ESTUDIO PIER N=184 /184 ojos	Control (Placebo) <i>Efectos sistémicos:</i> 77,4% - Hipertensión 11,3% - Eventos tromboembólicos 3,2% - Accidentes cerebrovasculares 0% - Hemorragias 4,8% - Infartos miocardio 1,6% - Mortalidad 1,6%	Total Ranibizumab (0,3 + 0,5 mg) † <i>Efectos sistémicos:</i> 84,7-86,9% - Hipertensión 10,2-21,3% - Eventos tromboembólicos 1,7-3,3% - Accidentes cerebrovasculares 0% - Hemorragias 6,8-9,8% - Infartos miocardio 0% - Mortalidad 3,4
	<i>Efectos oculares:</i> - Endoftalmitis 0% - Inflamación intraocular 3,2% - Hemorragias conjuntivales 29% - Incremento PIO 4,8% - Cataratas 8,1%	<i>Efectos oculares:</i> - endoftalmitis 0% - Inflamación intraocular 4,9-5,1% - Hemorragias conjuntivales 50,8-52,5% - Incremento PIO 23,7-31,1% - Cataratas 8,5-18%

† se muestra el rango entre los resultados encontrados en las dos dosis utilizadas.
PIO presión intraocular

Tabla 5 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos prospectivas de Ranibizumab

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
<p>Tano <i>et al.</i> 2010*† N=76 IVR Dosis: 0,3 y 0,5 mg En múltiple dosis</p>	<p>12 meses</p>	<p>Incidencia efectos adversos serios: 3,9%</p> <p><i>Efectos sistémicos relacionados con VEGF:</i> Incidencia 0-7,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión 2,4-8,6% - Hemorragia cerebral 0-2,4% - Angina de pecho 0-2,4% - Mortalidad 2,9-2,4% - Inmunoreactividad a Ranibizumab 3,1-8,1% <p><i>Efectos oculares:</i> Incidencia efectos adversos serios 17,1-24,4%</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se observaron casos de endoftalmitis - hemorragias de la conjuntiva 74,3-58,5% pacientes - Inflamación en la cámara anterior 2,9% - Incremento en la PIO 5,7-12,2%
<p>Sharei <i>et al.</i> 2010 N=45 Dosis: 0,5 mg</p>	<p>3-10 minutos tras inyección</p>	<p><i>Efectos oculares:</i> El estudio se ha centrado en la medida de la PIO en posición supina inmediatamente tras la inyección.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La PIO post-inyección es significativamente mayor que la basal, este incremento de la PIO descendía de forma espontánea a los 10 minutos tendiendo a su normalización aunque las diferencias de PIO seguían siendo significativamente mayores a los 10 minutos .
<p>Gismondi <i>et al.</i> 2009 N=54 57,4% ojos fáquicos 42,6% ojos pseudofáquicos Dosis: 0,5 mg</p>	<p>1 día</p>	<p><i>Efectos oculares:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - El estudio se ha centrado en la medida de la PIO tras la inyección. La PIO aumenta significativamente tras la inyección y ese aumento sigue siendo significativo hasta el minuto 30. A partir de ese tiempo no se observan diferencias significativas en la PIO con respecto al momento inicial. - No observaron diferencias significativas en los cambios de PIO entre los ojos fáquicos y pseudofáquicos. - 59,2% de los caos se observaron reacciones leves en el lugar de la inyección como hemorragias de la conjuntiva y/o hiperemia.

Tabla 5 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos prospectivas de Ranibizumab (Continuación)

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
Boyer <i>et al.</i> 2009*† N=2378 /2378 ojos 3 dosis de 0,3 (N=1169) y 0,5 mg (N=1209) Media IVR/paciente=4,6	12 meses	<p>A los 12 meses sólo 953 (0,3 mg) y 991 (0,5mg) pacientes continuaron el tratamiento (el 18,6 y 18% respectivamente de los pacientes no continuaron).</p> <p>Efectos sistémicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos tromboembólicos 3,8 4, 1% - Accidentes cerebrovasculares 0,7-1,2% - Hemorragias 2,9-3,1% - Hemorragias graves 0,9-1,5% - Hipertensión 9-10,3% - Mortalidad total: 1,7-2,4% - Mortalidad origen vascular: 0,9-0,8% <p>Efectos oculares: Tasa de EA <1%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación ocular 1-1,5% - Endoftalmitis 0,2-0,4% - Uveítis 0,1-0,2% - Cataratas 0,1% - Desprendimiento de la retina 0,1% - Hemorragias en la retina 0,9% - Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina 0,1% - Hemorragias vítreas 0,1-0,2%
Boyer <i>et al.</i> 2009* Cohorte 2 N=1922 /1922 ojos 1 Dosis: 0,5 mg Media IVR/ paciente=3,6	12 meses	<p>A los 12 meses sólo 959 pacientes continuaron el tratamiento (el 50,1% de los pacientes no continuaron).</p> <p>Efectos sistémicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos tromboembólicos 2,4% - Hemorragias 1,4% - Hemorragias graves 0,6% - Hipertensión 3% - Mortalidad total: 1,7% - Mortalidad origen vascular: 0,7% <p>Efectos oculares: Tasa de EA <1%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación ocular 0,5% - Endoftalmitis 0,1% (1 caso en 959) - Uveítis 0% - Cataratas 0,1% (1 caso en 959) - Desprendimiento de la retina 0,1% - Hemorragias en la retina 0,3% - Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina 0,1% - Hemorragias vítreas 0,2%
Papadopoulou <i>et al.</i> 2009 N=11 Dosis: 0,5 mg 3 IVR consecutivas en tres meses	30 días	<p>Efectos sistémicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presión arterial: No observaron diferencias significativas tras la inyecciones de Ranibizumab durante los 30 días del seguimiento <p>Efectos oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PIC: No observaron diferencias significativas tras la inyecciones de Ranibizumab durante los 30 días del seguimiento

Tabla 5 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos prospectivas de Ranibizumab (Continuación)

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
Lalwani <i>et al.</i> 2009 Estudio PrONTO N=40 Total inyecciones 386 Dosis: 0,5 mg 3 IVR consecutivas en tres meses	2 años	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Efectos sistémicos:</i> - No se registró ningún caso de evento tromboembólico o muerte atribuible a la medicación. 0% - No se registró ningún caso nuevo de hipertensión - <i>Efectos oculares:</i> - Endoftalmitis 0% - Uveítis 0% - Desprendimiento de retina 0% - Hemorragias de la retina 0% - Hemorragias vítreas 0% - Lesiones en las lentes 0% - PIO elevada permanente 0% - Progresión de cataratas 0%
Rothenbuehler <i>et al.</i> 2009 N=138 1 dosis 0,5mg inicial y retratamiento según criterios establecidos Total inyecciones 1327	2 años	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Efectos sistémicos:</i> - No se registraron - <i>Efectos oculares:</i> - Endoftalmitis 0% - Uveítis 0% - Desprendimiento de retina 0% - Hemorragia conjuntiva 24% - Hemorragia vítreas 0,7% (1/138 pacientes) - Desgarro extrafoveal del epitelio pigmentario de la retina 9% - PIO elevada permanente 0% - Progresión de cataratas 0% - Dolor sin inflamación 27%

* El artículo recogía información de estudios diferentes (dos cohortes con tratamiento y seguimiento distintos).

† se muestra el rango entre los resultados encontrados en las dos dosis utilizadas.

EA Efectos adversos; PIO presión intraocular

El estudio de Boyer *et al.* 2009 (Estudio SAILOR) es el estudio prospectivo que recoge el mayor número de pacientes, analizando en total una población de 4.300. Es un estudio fase IIIb cuyo objetivo era evaluar la seguridad a 12 meses de la inyección intravítrea de Ranibizumab. El estudio dividió los pacientes en dos cohortes distintas; una de ellas, la cohorte 1 (N=2.378) estaba formada por pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento: uno tratado con 0,3 mg (N=1.169) y otro con 0,5 mg (N=1.209) de Ranibizumab. Los pacientes de esta cohorte recibieron tres inyecciones iniciales (meses 0, 1 y 2) y después recibieron re-tratamiento en base a la AV y la OCT. Los pacientes de la cohorte 2 (N=1.922) recibieron 1 dosis inicial de 0,5 mg de Ranibizumab y re-tratamiento según criterio del médico. En cuanto al seguimiento aproximadamente un 18% de los pacientes de la cohorte 1 y un 50% de los pacientes de la cohorte 2 dejaron el tratamiento antes de los 12 meses. No se conoce el número de inyecciones de los pacientes de cada grupo. Los resultados los da por paciente. Los resultados de cada cohorte se muestran por separado en la Tabla 5.

Tabla 6 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos de retrospectivas de Ranibizumab

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
Smith <i>et al.</i> 2009 N=164 666 inyecciones media 6/paciente	11 meses	<i>Efectos oculares:</i> - Hemorragias en el epitelio pigmentario de la retina: 1 caso o 0,15% por inyección o 0,61% por paciente El paciente afectado tenía previamente al tto rotura fibrovascular del epitelio pigmentario
Aslankara <i>et al.</i> 2010 N=73/ 78 ojos 37,5% tto previo IVR 3,6/paciente	9,6 meses	<i>Efectos sistémicos.</i> No se observaron. <i>Efectos oculares:</i> No se observaron efectos adversos serios como uveitis, endoftalmítis o glaucoma.
Querques <i>et al.</i> 2010 N=79 /96 ojos Dosis= 0,5 mg	2 años	No se observaron efectos adversos serios oculares ni sistémicos.
Fong <i>et al.</i> 2010 N=128	1 año	<i>Efectos sistémicos.</i> No se observaron. Mortalidad: 4 pacientes murieron (3,1%). <i>Efectos oculares:</i> Endoftalmítis: 2 casos uno de ellos con cultivo positivo de <i>Staphylococcus epidermidis</i> . La incidencia de endoftalmítis dada por autores es de 0,3% (2 en 648 inyecciones).
Landa <i>et al.</i> 2009 N=31 / 34 ojos Inyecciones: 187 IVR 0,5 mg	9 meses	<i>Efectos sistémicos:</i> - no describen efectos adversos sistémicos. <i>Efectos oculares:</i> - 2 casos de incremento transitorio de la PIO (1,1%) - 1 caso de inflamación ocular tras la inyección (0,53%)
Arias <i>et al.</i> 2009 N=15 Inyecciones: 57 IVR 0,5 mg	1 año	<i>Efectos sistémicos.</i> No se observaron <i>Efectos oculares:</i> - Endoftalmítis: 1 caso con cultivo positivo de <i>Staphylococcus epidermidis</i> . La incidencia de endoftalmítis dada por autores es de 1,75% (1 en 57 inyecciones). - Lesión macular: 1 caso corregido con cirugía 1,75% (1 en 57 inyecciones).
Krishnan <i>et al.</i> 2009 N=22 todos con DMAE oculta	2-4 semanas	<i>Efectos sistémicos:</i> no se observaron <i>Efectos oculares:</i> no se observaron
Mantel <i>et al.</i> 2008 N=37 Dosis: 0,5 mg 3 IVR consecutivas en tres meses	5 meses (2-13)	<i>Efectos sistémicos:</i> no se observaron <i>Efectos oculares:</i> No se observaron - Endoftalmítis 0% - Uveitis 0% - Desprendimiento de retina 0% - Hemorragias 0%
IVR Ranibizumab intravítreo; PIO presión intraocular		

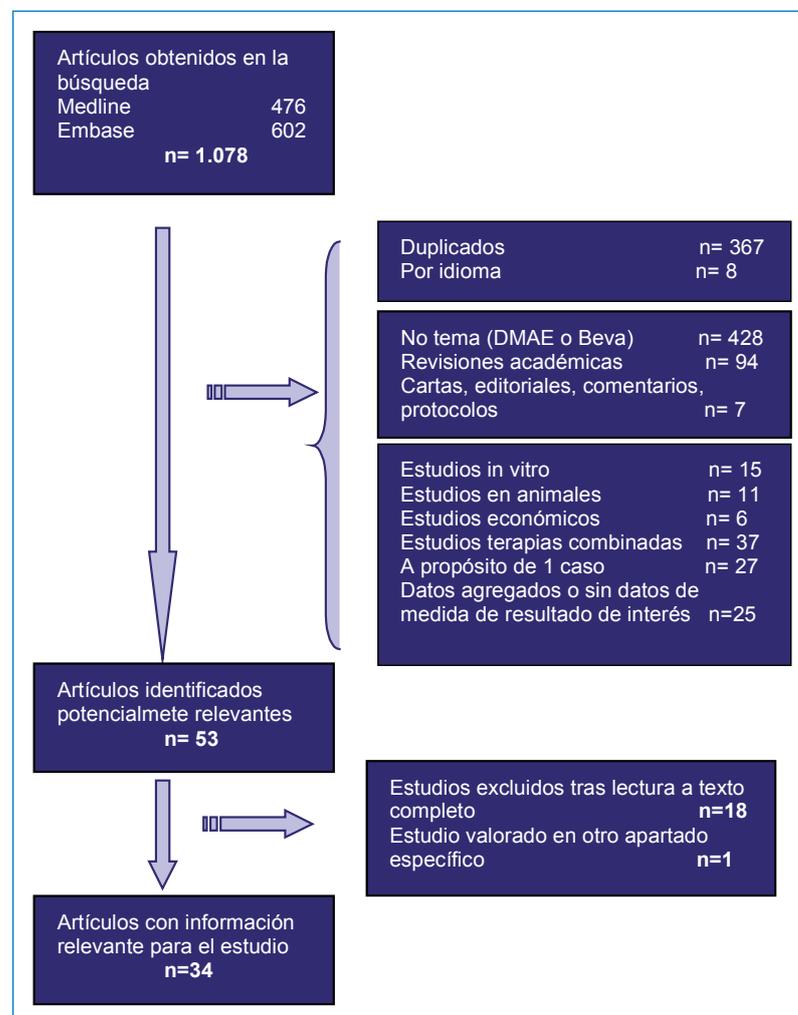
> Resultados de Bevacizumab

> Resultados de la búsqueda

La búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE ha permitido identificar un total de 1.078 referencias relacionadas con Bevacizumab de las cuales 367 se descartaron por tratarse de duplicados encontrados en ambas bases.

Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron aquellas que no cumplieran los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 53 referencias, por contener potencialmente información relevante sobre el tema. El esquema de la Figura 2 muestra el flujo de selección de referencias con los motivos de exclusión encontrados.

Figura 2: Flujo de selección de referencias del fármaco Bevacizumab



De los 53 artículos identificados como potencialmente relevantes para el Bevacizumab, 5 correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura, 4 fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y 44 fueron series de casos. Estas últimas fueron seleccionados para su lectura a texto completo con el objetivo de evaluar la seguridad

Las revisiones sistemáticas identificadas así como los ECAs encontrados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 RS y ECAs identificados por ser potencialmente relevantes

Estudio	Tipo de Estudio	N	Intervención (Bevacizumab)	Comparación
Ip <i>et al.</i> 2008	RS		Pegaptanib Ranibizumab Becavizumab	Placebo PDT Terapias combinadas
Schouten <i>et al.</i> 2009	RS	N=1435	IVB	PDT PDT+ triamcinolona PDT+ Bevacizumab
Andriolo <i>et al.</i> 2009	RS con metanálisis	N=667	-	-
Schmucker <i>et al.</i> 2010	RS	N=1679*	IVB N=287*	Ranibizumab N=1392*
Jyothi <i>et al.</i> 2010	RS	-	IVB	PDT
Weigert <i>et al.</i> 2008 Sacu <i>et al.</i> 2009	ECA	N=28	1mg IVB N=14	PDT+ triamcinolona 4mg N=14
Subramanian <i>et al.</i> 2009	ECA	N=23	IVB N=13	Ranibizumab N=7
Tufail <i>et al.</i> 2010	ECA	N=131	1,25mg IVB N=65	Tto estándar (pegaptanib o PDT) N=66
ECA Ensayo clínico aleatorizado; RS Revisión Sistemática; PDT Terapia fotodinámica; IVB Bevacizumab intravitreal * pacientes de ECAs				

La lectura a texto completo de los 9 estudios: 5 RS y 4 ECAs potencialmente relevantes mostró que:

- La RS de Andriolo *et al.* 2009 incluía estudios realizados en poblaciones con diferentes patologías; así la RS recogía en total 9 estudios de los cuales 3 eran de pacientes con edema macular de origen diabético, 1 de pacientes con edema macular, 1 con pacientes con retinopatía diabética, 3 con pacientes con degeneración macular asociada a la edad (estudios ya incluidos en el informe realizado por Román-Villanueva *et al.* 2008) y 1 con pacientes con degeneración macular asociada a la edad (Weigert *et al.* 2008) e incluido y valorado en el presente trabajo de actualización. Por lo que fue excluida de este informe.
- Las RS de Ip *et al.* 2008, Schouten *et al.* 2009 y Jyothi *et al.* 2010 recogían estudios que habían sido ya incluidos y valorados en el informe previo elaborado por AETSA [Román-Villanueva *et al.* 2008] del que éste es una actualización.
- La RS de Schmucker *et al.* 2010 aunque incluía los mismos ECAs que el informe del 2008 de AETSA así como algunas series de casos incluía otras series de casos posteriores al 2008. Una revisión detallada de estas series de casos incluidas y no recogidas con anterioridad ha mostrado que o son incluidas en el presente informe o bien no cumplen los criterios de inclusión seleccionados (datos agregados de diferentes patologías, tiempo de seguimiento insuficiente, tratamientos previos de los pacientes) por lo que dicha RS no se ha incluido en el presente trabajo. De esta manera se evita duplicar o sobreestimar resultados.

- De los 4 referencias de ECAs identificados, los artículos Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009 corresponden al mismo estudio con resultados a corto (6 meses) y largo plazo (12 meses) respectivamente. Por lo que en total se han identificado solamente 3 ECAs.
- Dos de los 3 ECAs valoraban la eficacia del Bevacizumab frente a la fototerapia (Verteporfina) o Pegaptanib [Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009, Tufail *et al.* 2010] mientras que el tercero comparaba Bevacizumab directamente con Ranicizumab [Subramanian *et al.* 2010]. Este ensayo por su especial interés se analiza más adelante en un apartado específico (Resultados Ranibizumab vs. Bevacizumab).

De las 44 series de casos seleccionadas por título y resumen, solamente 31 se incluyeron en el presente informe por cumplir los criterios de selección y aportar datos sobre los efectos adversos. Las 13 series de casos rechazadas lo fueron por los siguientes motivos: por no aportar datos sobre efectos adversos (n=9) y por presentar datos agregados de pacientes con diferentes patologías (n= 4).

Finalmente, tras lectura completa de los estudios y exclusión de aquellos que no cumplían los criterios de inclusión establecidos, se han seleccionado 2 ECAs para su evaluación [Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009, Tufail *et al.* 2010] y 31 series de casos.

> Calidad de los estudios seleccionados

La valoración de la validez interna de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados se encuentra resumida en la Tabla 8.

Los dos ensayos clínicos mostraban diferente nivel de validez interna; el estudio con calidad metodológica moderada-baja [Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009] presentaba entre sus principales problemas metodológicos la falta de cegamiento en su realización y la falta de descripción del procedimiento de aleatorización de los pacientes, la falta de cegamiento puede favorecer una interpretación sesgada de los resultados mientras que una aleatorización inadecuada no garantiza que las diferentes poblaciones de tratamiento sean similares. Por el contrario el estudio de Tufail *et al.* 2010, cuyo diseño había sido descrito con detalle en una publicación anterior [Patel *et al.* 2008], mostraba una calidad metodológica alta presentando un diseño correcto para el control de posibles sesgos.

Tabla 8 Validez interna de los estudios incluidos

ESTUDIO	CaspE
<p>Weigert <i>et al.</i> 2008 Sacu <i>et al.</i> 2009</p> <p>Preguntas de eliminación: 2/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta investigación. Está bien definida. 2. Aleatorización: Se describe el estudio como aleatorizado aunque no describe el procedimiento de aleatorización por lo que no se puede garantizar que la secuencia de aleatorización estuviera oculta. 3. Seguimiento de los pacientes: Seguimiento de todos los pacientes y se analizaron en el grupo al que fueron asignados (análisis por intención de tratar). <p>Preguntas de detalle: 1/3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: El estudio no estuvo cegado 2. Grupos similares: los grupos eran similares no mostrando diferencias significativas en agudeza visual y grosor de la zona central de la retina que son las variables de resultado del estudio. 3. Los dos grupos no fueron tratados de igual forma tras la intervención. Se utilizaron diferentes técnicas para determinar la necesidad de re-tratamiento tras la tercera inyección. En el grupo del Bevacizumab el re-tratamiento de los pacientes se realizó en base a los resultados de un OCT (tomografía de coherencia óptica) mientras que en el grupo de comparación se realizó en base a angiografía por fluoresceína. Estas técnicas no son igual de sensibles, siendo la angiografía más sensible y considerada como la prueba estándar. La necesidad de re-tratamiento podría estar infravalorada en el grupo del Bevacizumab <p>CALIDAD: MODERADA-BAJA</p>	
<p>Tufail <i>et al.</i> 2010 CALIDAD: ALTA</p> <p>Preguntas de eliminación: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregunta de investigación: Claramente definida y justificada. 2. Aleatorización: Se describe el procedimiento de aleatorización y parece adecuado. 3. Seguimiento de los pacientes: los autores describen el flujo de pacientes a lo largo del ensayo; analizan los pacientes en el grupo en el que fueron asignados (análisis por intención de tratar). Un total de 5 pacientes se perdieron en el seguimiento (1 del grupo IVB y 4 del grupo control), los datos perdidos fueron sustituidos por los últimos datos recogidos del paciente. Los autores especifican las causas de las pérdidas. Además, realizan un análisis por tratamiento complementario para comprobar el efecto en los resultados, no obteniendo cambios significativos entre los resultados por intención de tratar y por tratamiento. <p>Preguntas de detalle: 3/3</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cegamiento: estudio doble ciego. 2. Grupos similares: los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, según describen los autores los grupos eran similares aunque se echa en falta los resultados de significación estadística entre las diferentes características de los dos grupos. 3. Los grupos fueron seguidos y evaluados de igual manera y en caso de necesidad de re-tratamiento los pacientes fueron re-tratados siguiendo el protocolo del grupo al que fueron asignados. 	

> Resultados de eficacia

Se ha valorado la eficacia del Bevacizumab en la DMAE frente a otras terapias como fototerapia con Verteporfina, PDT combinada con triamcinolona o Pegaptanib a partir de los datos aportados por los ECAs identificados publicados desde 2008 [Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009, Tufail *et al.* 2010] y que aportan datos nuevos a los ya recogidos en el informe previo realizado [Román-Villanueva *et al.* 2008].

Los estudios han utilizado diferentes dosis del fármaco. En el estudio Tufail *et al.* 2010 la dosis de tratamiento era de 1,25 mg cada 6 semanas de Bevacizumab mientras que la dosis utilizada en el estudio de Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009 era de 1 mg cada 4 semanas.

Las medidas de resultado clínico analizadas en los estudios han sido básicamente dos:

- Agudeza visual media utilizando los optotipos o tablas descritas en *The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) dispuestas a una distancia de 2 metros (Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009; Subramanian *et al.* 2009) o de 4 metros (Tufail *et al.* 2010)
- Grosor de la zona central de la retina.

Los estudios también han recogido otras medidas de resultado como son la tasa de re-tratamiento y efectos adversos de los tratamientos utilizados.

Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009

Población estudio: pacientes con degeneración macular asociada a la edad, con cualquier tipo de lesión menor de 4 áreas de disco, sin tratamiento previo y una AV de 20/40 a 20/800.

El estudio incluyó pacientes con cualquier tipo de lesión (predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta), describen la distribución de estos pacientes en ambos grupos de tratamiento pero no indicaban si existían diferencias significativas entre ellos. En ambos grupos la proporción de pacientes con lesiones ocultas (lesiones para las que no está indicada la terapia fotodinámica) era la misma, la inclusión de pacientes con lesiones para las que la terapia fotodinámica no está indicada puede magnificar los resultados a favor del grupo de tratamiento, ya que no todos los pacientes del grupo de control serían tratados con un tratamiento en teoría indicado.

El estudio comparaba el tratamiento con Bevacizumab frente a terapia fotodinámica+triamcinolona.

La media del número de inyecciones de Bevacizumab por paciente al cabo del año de seguimiento fue de 6,8 de 13 tratamientos posibles y en el grupo del PDT+triamcinolona la media fue de 1,9 de 5 tratamientos posibles.

En el grupo de Bevacizumab el 50% y el 43% de los pacientes requirieron re-tratamiento a los 3 y 6 meses respectivamente; mientras que en el grupo de terapia fotodinámica+triamcinolona requirieron re-tratamiento a los 3 y 6 meses el 79% y el 14% de los pacientes. A los 12 meses de seguimiento el 43% de los pacientes del grupo de Bevacizumab requirió un re-tratamiento mientras que en el grupo de comparación no fue necesario volver a tratar a ningún paciente. Según estos resultados, el grupo del Bevacizumab requirió más inyecciones que el grupo comparación, si bien esta comparación de los datos de re-tratamiento deben de tomarse con precaución ya que las técnicas diagnósticas utilizadas para su indicación no fueron las mismas en los dos grupos de tratamiento .

Tufail et al. 2010

La población estudio seleccionada presentaba las siguientes características:

- Pacientes >50 años con neovascularización corooidal debida a DMAE.
- Lesiones en el ojo de estudio de menos de 12 áreas de disco en las variantes mínimamente clásica u oculta y con lesiones de no más de 5400 µm en la variante predominantemente clásica de la enfermedad.
- Una AV corregida de 6/12 a 6/96 con el optotipo de Snellen medido en ángulos métricos, dicha medida de AV en pies se corresponde con 20/40 a 20/230 (70 a 25 letras ETDRS a 1m).
- Sin daños permanentes en la región central de la fóvea y sin tratamiento previo para la DMAE exudativa.

El estudio comparaba el tratamiento con monoterapia IVB frente al tratamiento estándar. El tratamiento estándar consistió en PDT (Verteporfina) o Pegaptanib según los criterios del NICE y para los que hubo financiación por el NHS. Por eso los pacientes seleccionados debían presentar neovascularización corooidal clásica no oculta o predominantemente clásica para recibir el tratamiento con PDT, y mínimamente clásica u oculta para Pegaptanib ya que sólo éstos pacientes según el NICE son susceptibles de recibir los tratamientos estándar anteriores.

El estudio por lo tanto no presentaba datos de comparación con un único tratamiento estándar sino que los datos del grupo control son datos agregados procedentes de dos tratamientos diferentes. La medida de resultado principal analizada fue la proporción de pacientes con una mejora en la AV de 15 o más letras al cabo de 1 año. Como medidas secundarias analizaron la proporción de pacientes con visión estable y el cambio medio en la AV.

La media del número de inyecciones de Bevacizumab por paciente al cabo del año de seguimiento fue de 7,1 (rango 3-9) de 9 tratamientos posibles y en el grupo control la media de inyecciones fue de 8,9 (rango 6-9).

Los principales resultados clínicos obtenidos en los 2 ensayos clínicos aleatorizados se recogen en la Tabla 9.

Tabla 9 Principales resultados clínicos de los ensayos clínicos seleccionados

Estudio	Tipo de Estudio	Resultados
Weigert <i>et al.</i> 2008 Sacu <i>et al.</i> 2009	<p>Agudeza Visual (ETDRS) 2 m:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 meses: la AV mejoraba de forma significativa en el grupo IVB (50 letras a 61 letras) en relación a la situación inicial; mientras que en el grupo de PDT+ triamcinolona la EV permanecía estable con respecto a la situación inicial (46 letras a 46 letras). - 12 meses: La mejora significativa de la AV con respecto a la situación inicial se mantiene en el grupo IVB (50 a 58 letras), mientras que en el grupo control la AV permanece estable decreciendo ligeramente (46 a 43 letras). - Tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento encuentran diferencias significativas en la AV media a favor del grupo de Bevacizumab (p=0,02 ANOVA) <p>Grosor de la zona central de la retina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 meses: el grosor se reduce en ambos grupos de manera significativa con respecto al grosor inicial; pero no existen diferencias significativas entre los dos grupos. - 12 meses: la reducción del grosor de la zona central de la retina obtenido a los 6 meses se mantiene en ambos grupos; no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. <p>Proporción pacientes con incremento de la AV > 15 letras (ETDRS) 4 m:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 54 semanas (1 año): 32% (IC95% 22-46%) de los pacientes del grupo IVB frente al 3% (IC95% 0,4-11%) de los pacientes grupo control (p<0,001) incrementaron en 15 o más letras su AV. Odds ratio 18,4 (3,6 a 93,8). El NNT fue 4. - 54 semanas (1 año): En el grupo IVB también fue mayor de forma significativa la proporción de pacientes con pérdidas de <15 letras que en el grupo control. <p>Grosor de la zona central de la retina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 54 semanas (1 año): en ambos grupos se observó una reducción del grosor aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos. 	
Tufail <i>et al.</i> 2010 ²	<p>Media de IVB/paciente año =6,8</p> <p>ECA N=131 1,25mg IVB vs PDT+ triamcinolona</p> <p>Tto estándar (pegaptanib o PDT)</p> <p>Media de IVB/paciente año =7,1</p>	
ECA Ensayo clínico aleatorizado; AV agudeza Visual; PDT Terapia fotodinámica; IVB Bevacizumab intravitreal, NNT número necesaria a tratar		

En resumen, los dos ensayos clínicos que valoraban el Bevacizumab mostraron que tras un seguimiento de 1 año el tratamiento es más eficaz que el tratamiento control en cuanto al incremento de agudeza visual de los pacientes, siendo las diferencias encontradas entre los dos grupos estadísticamente significativas. Por el contrario, aunque el Bevacizumab reduce el grosor de la zona central de la retina, esta reducción no presenta diferencias significativas con el grupo control.

> Resultados de seguridad

La seguridad del Bevacizumab se ha valorado en base a la información procedente tanto de los ensayos clínicos aleatorizados, utilizados en la evaluación de la eficacia, como de las series de casos prospectivas y retrospectivas publicadas desde el 2008 hasta la actualidad. En total se han identificado 31 estudios de series de casos que cumplieran los criterios de inclusión y aportaban datos sobre efectos adversos del tratamiento con Bevacizumab.

En el ensayo clínico aleatorizado realizado por Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009 no se han descrito efectos adversos severos ni oculares ni sistémicos en ningún grupo de tratamiento a lo largo del seguimiento.

En el estudio ABC [Tufail *et al.* 2010] los efectos adversos graves a nivel ocular asociados al tratamiento de Bevacizumab fueron raros, sólo 4 pacientes experimentaron una pérdida seria de visión de más de 30 letras (1 del grupo del Bevacizumab y 3 del grupo control). Con respecto a efectos adversos sistémicos en el grupo del Bevacizumab se han descrito 3 efectos graves (2 infartos de miocardio y 1 fibrilación atrial) y en el grupo control se han descrito 7 (5 hospitalizaciones, una fibrilación atrial y un episodio de hemorragia prolongada tras extirpación de un tumor benigno). Un paciente falleció en el grupo de tratamiento (mortalidad 1,5%) y ninguno en el grupo control. En el estudio no encontraron diferencias entre el grupo tratado con Bevacizumab y el tratado con la terapia estándar en cuanto a seguridad ocular, a nivel sistémico en el grupo de Bevacizumab la tasa de eventos trombolíticos (infartos de miocardio) es de 2 en 65 pacientes (3%) frente a la tasa del grupo estándar que es de 0 en 66 (0%).

De las 32 referencias de series de casos 9 fueron de carácter prospectivo (tabla 10) y 22 de carácter retrospectivo (tabla 11). Las series prospectivas aportaron información sobre un total de 466 pacientes que fueron observados durante un periodo de seguimiento comprendido entre 3 meses y 2 años. Los efectos adversos recogidos son poco frecuentes y se engloban en dos tipos:

- sistémicos, aquellos originados por la actividad del fármaco.
- oculares: efectos locales originados por el procedimiento de administración (inyección intravítrea).

La mayoría de las series utilizaban dosis de Bevacizumab de 1,25 mg, aunque una presentaba datos sobre efectos adversos en dosis de 2,25 mg. Los efectos adversos oculares debidos a dosis de 1,25 mg de IVB fueron principalmente el incremento de la PIO (n=16) y las hemorragias tanto subconjuntivales en el lugar de la inyección (n=10) como del epitelio pigmentario de la retina (n=1). En la serie de casos tratados con una dosis de 2,5 mg de IVB (n=36) se observaron 3 casos de inflamación ocular (7,7% por paciente) y 1 de hemorragia subretiniana.

En cuanto a efectos adversos sistémicos, las series prospectivas han recogido 1 caso de accidente cerebrovascular de origen embólico durante un seguimiento de 6 meses y 1 caso de angina inestable que requirió un bypass en la arteria coronaria en un paciente observado durante 2 años.

Tabla 10 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos de retrospectivas de Bevacizumab

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
Hergeldzhieva <i>et al.</i> 2010 N=95 IVB 1,25mg	Corto plazo (no especificado)	Efectos sistémicos. No se observaron Efectos oculares: el más común fue el incremento de la PIO en 16 pacientes (24.6%); otros efectos fueron hemorragias subconjuntivas, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo.
Pedersen <i>et al.</i> 2009 N=24 IVB 1,25mg	6 meses	Efectos sistémicos. Un paciente con accidente cerebrovascular de origen embólico Efectos oculares: no observaron efectos oculares debidos a la inyección
Ziemssen <i>et al.</i> 2009 N=9 hipertensos bajo tratamiento		Estudia la presión arterial en este grupo de pacientes tras IVB. Efectos sistémicos: No se observaron incrementos significativos en la presión arterial de los pacientes tras la IVB:
Bashshur <i>et al.</i> 2008; 2009 N = 51	1 año 2 años	1 año seguimiento Efectos sistémicos: 1 caso de aumento de presión arterial a los 4 meses tras la segunda inyección de Bevacizumab. No se observaron efectos adversos oculares. 2 años seguimiento Efectos sistémicos: 1 caso de angina inestable que requirió un bypass en la arteria coronaria. Los pacientes mantuvieron estable la presión arterial. No se observaron efectos adversos oculares.
Modarres <i>et al.</i> 2009 N=86 IVB 1,25 mg N=47 IVB 2,25 mg N=39	5 meses	En el grupo de 1,25mg de Bevacizumab no se observaron efectos adversos. En el grupo de 2,5 mg de Bevacizumab hubieron 3 casos de inflamación intravitreal observándose vitritis. 1 caso serio de hemorragia subretinal.
Algvere <i>et al.</i> 2008 N=36 IVB 1,25 mg Inyecciones: 148	6 meses	Efectos oculares: no se observaron efectos graves.
Arias <i>et al.</i> 2008 N=50 IVB 1,25 mg	6 meses	No se observaron efectos adversos sistémicos ni oculares.
Schaal <i>et al.</i> 2008 N=75 IVB 1,25 mg		Efectos sistémicos: no observaron efectos sistémicos Efectos oculares: - 1 caso de hemorragia del epitelio pigmentario de la retina
Azad <i>et al.</i> 2008 N=40 /40 ojos IVB 1,25 mg	6 meses	Efectos oculares: 10 casos (25%) de hemorragias en la subconjuntiva en el lugar de la inyección.
PIO presión intraocular		

Las 22 series de carácter retrospectivo han aportado información sobre un total de 3596 pacientes con un seguimiento comprendido entre 2 semanas y 1 año. Además, un estudio aportaba información sobre otros 920 ojos tratados con IVB [Garg *et al.* 2008] aunque no especificaba cuantos pacientes englobaba y otro estudio daba información sobre 1278 inyecciones sin especificar tampoco el número de ojos o pacientes tratados [Wickremasinghe *et al.* 2009].

Tabla 11 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos retrospectivas de Bevacizumab

Estudio	N	Seguimiento	Efectos adversos
Leydolt <i>et al.</i> 2010	N=102 / 102 ojos IVB 1 o 2.5 mg 51% pacientes con tto previo	12 meses	Efectos sistémicos: no observaron efectos sistémicos como trombosis o infartos Efectos oculares: 5 casos en 58 ojos (8.6%) de rotura del epitelio pigmentario de la retina
Ghazi <i>et al.</i> 2010	N=29	3 meses	No observaron efectos adversos sistémicos ni oculares. Aunque no midieron la PIO.
Artunay <i>et al.</i> 2009	N=1453 IVB 1,25 mg	6-8 semanas	Estudia la incidencia de endoftalmítis. Efectos oculares: - 2 casos de endoftalmítis, uno con cultivo positivo de <i>Haemophilus influenzae</i> y otro con cultivo negativo. La tasa es de 0,137% por paciente y de 0,066% por inyección ya que los pacientes recibieron varios pinchazos.
Rudnisky <i>et al.</i> 2010	N=139 IVB 1,25 mg	1 año	Efectos sistémicos. No se observaron Efectos oculares: 2 presuntos casos de endoftalmítis con cultivos negativos, probablemente origen inmunitario.
Suzuki <i>et al.</i> 2010	N= 47 IVB 1 mg	12 meses	Efectos sistémicos. No se observaron Efectos oculares: 1 caso de hemorragia del epitelio pigmentario de la retina.
Fong <i>et al.</i> 2010	N=324	1 año	Efectos sistémicos. No se observaron . 8 pacientes murieron(2,5%) aunque se desconoce si la muerte estaba relacionada directamente con el fármaco. Efectos oculares: 2 casos de endoftalmítis una de ellas con cultivo positivo de <i>Staphylococcus epidermidis</i> . La proporción de endoftalmítis dada por autores es de 0,2% (2 en 905 inyecciones).
Landa <i>et al.</i> 2009	N=37 / 39 ojos Inyecciones: 180 IVB 1,25 mg	8 meses	Efectos sistémicos: 1 caso de dolor en extremidad inferior debido a un evento tromboembólico (0,54% por inyección) y 1 caso de aumento de presión arterial (0,54% por inyección) Efectos oculares: no describen efectos locales adversos.

Tabla 11 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos retrospectivas de Bevacizumab (Continuación)

Estudio N		Seguimiento	Efectos adversos
<p>Costagliola <i>et al.</i> 2009 N= 68 IVB 1,25 mg Media IVB 4,97 ±0,93</p>			
		12 meses	No observaron efectos adversos sistémicos ni oculares. Controlaron la presión arterial y ocular antes y después de cada inyección no encontrando cambios.
<p>Lai <i>et al</i> 2009 N=50 50 ojos IVB 1,25 mg N=24 IVB 2,25 mg N=26</p>			
		6 meses	No observaron efectos adversos sistémicos ni oculares.
<p>Sheybani <i>et al.</i> 2009 N=769 Inyecciones: 2009 Media IVB 2,6 (1-12) IVB 1,25 mg</p>			
		13,2 meses	<p>Efectos sistémicos: total 74 casos. Incidencia de algún evento adverso 0,096 (IC95% 0,075-0,117).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión: 27 casos. Incidencia 0,035 (IC 95% 0,022-0,048) - Infarto miocárdio: 15 casos. Incidencia 0,02 (IC 95% 0,01-0,03) - Accidentes cerebrovasculares: 6 casos. Incidencia 0,008 (IC95% 0,002-0,014) - Hemorragias: 6 casos. Incidencia 0,008 (IC95% 0,002-0,014) - Tromboembolismos: 4 casos. Incidencia 0,005 (IC95% 0-0,01) - Mortalidad: 19 casos. Incidencia 0,025 (IC95% 0,014-0,036)
<p>Krebs <i>et al.</i> 2009 N=44 /44ojos - 21 pacientes naïve - 23 pacientes con DMAE avanzada (14 con tto previo) IVB 1,25 mg Media IVB 2,6</p>			
		6 meses	<p>Efectos sistémicos: no se observaron eventos trombolíticos</p> <p>Efectos oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 casos (6,8%) aumento de la PIO tratados tópicamente con gotas antiglaucoma. - 33 casos de hemorragia subconjuntiva y conjuntiva en el lugar de la inyección (75%)

Tabla 11 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos retrospectivas de Bevacizumab (Continuación)

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
Krishnan <i>et al.</i> 2009 N=14 todos con DMAE oculta	2-4 semanas	Efectos sistémicos: no se observaron Efectos oculares: - 4 casos de hemorragias submaculares (28,5%).
Furino <i>et al.</i> 2009 N=12/12 ojos Media IVB 2,4 ±0,7	5,7±2 meses	No observaron efectos adversos sistémicos ni oculares.
Jonas <i>et al.</i> 2009 N=36 IVB 1,5 mg	8,5±6,8 meses	Efectos oculares: no observaron cambios significativos en la PIO tras la inyección.
Ehrlich <i>et al.</i> 2008 N=47 /48 ojos 66,6% con PDT previa IVB 1,5 mg Media IVB 3,41±2	27±15 semanas	Efectos oculares: - 17 casos (36%) de rotura del epitelio pigmentario de la retina - 2 casos (4,2%) proliferación angiomatosa retiniana - 3 casos de dolor ocular - 1 caso de uveítis (2,12%).
Wickremasinghe <i>et al.</i> 2009 1278 inyecciones		Efectos oculares: 19 casos de inflamación ocular aguda (1,49% por inyección) - 5 casos severos con vitritis e hipopion posibles endofthalmitis por posible contaminación (0,39% por inyección) - 14 casos de inflamación sin infección.
Arévalo <i>et al.</i> 2008 N=63/63 ojos IVB 1,25 mg (N=37) o 2,5mg (N=) Inyecciones: 205 Media IVB 3,5 (1-8)	12 meses	Efectos sistémicos: no se observaron eventos trombolífticos Efectos oculares: - 2 casos (3,1% por paciente) aumento transitorio de la PIO - 2 casos (3,1% por paciente) de endofthalmitis - 1 caso (1,1% por paciente) de hipotonía transitoria

Tabla 11 Descripción de los resultados sobre efectos adversos en las series de casos retrospectivas de Bevacizumab (Continuación)

Estudio N	Seguimiento	Efectos adversos
<p>Wong <i>et al.</i> 2008 N=158 / 173 ojos VB 1,25 mg</p>	<p>6 meses</p>	<p>Efectos sistémicos: no se observaron eventos trombolíticos Efectos oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 ojo con pruritis periorbital y eritema - 2 ojos con dolor ocular o irritación - 1 ojo con toxicidad epitelial en la córnea - 1 ojo con inflamación introcular (cultivo negativo) - 1 ojo con progresión de catarata - 0-1 ojo con rotura del epitelio pigmentario de la retina - 5 ojos con hemorragia del epitelio pigmentario de la retina (todos ellos con rotura del epitelio previa a IVB). - 1 ojo con hemorragia subretiniana y vítreo.
<p>Melamed <i>et al.</i> 2008 N=36 / 37 ojos 17 ojos con tto previo (46%) IVB 1,25 mg</p>	<p>3 meses</p>	<p>No observaron efectos adversos sistémicos. Efectos oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 casos de fibrosis en la subretiniana.
<p>Garg <i>et al.</i> 2008 920 ojos inyecciones:3339 IVB 1,25 mg</p>	<p>26 semanas (12-52 semanas)</p>	<p>Efectos oculares: 15 casos (1,6%) de hemorragia del epitelio pigmentario de la retina.</p>
<p>Goverdhan <i>et al.</i> 2008 N= 53 IVB 1,25 mg Media IVB 1,0 (1-3)</p>		<p>Observan hemorragias submaculares en el 40% de los pacientes con lesiones >15mm (4 de 10) y no observaron estas hemorragias en pacientes con lesiones de menor tamaño.</p>
<p>Clearly <i>et al.</i> 2008 N=109 19 pacientes con tto previo IVB 1,25 mg Media IVB 1,69</p>	<p>Media 4,5-5 meses (1-12)</p>	<p>Efectos sistémicos: no se observaron Efectos oculares: 7 casos</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 caso endoftalmítis (0,9% por paciente) - 3 casos hemorragias submaculares - 3 casos con hemorragias del epitelio pigmentario de la retina
	<p>PIO presión intraocular, tto tratamiento</p>	

En cuanto a los efectos oculares observados, las series retrospectivas han mostrado que los efectos más comunes fueron hemorragias y rotura en el epitelio pigmentario de la retina. La serie de Wickremasinghe *et al.* 2009 recogía información sobre inflamación ocular tras IVB, la tasa de inflamación encontrada en esta serie es de 1,49% por inyección (19 casos), con una tasa de endoftalmitis de 0,39% por inyección (5 casos). En general, la tasa de endoftalmitis observada por inyección en las series retrospectivas se encontraba dentro del rango de 0,066%-0,39% [Artunay *et al.* 2009 y Wickremasinghe *et al.* 2009, respectivamente].

En la mayoría de las series retrospectivas no se observaron efectos adversos sistémicos, sólo 3 estudios recogían este tipo de efectos. La serie de Sheybani *et al.* 2009, con 769 pacientes y 2009 inyecciones, analizó los eventos vasculares en pacientes con DMAE tratados con IVB. Esta serie incluía pacientes con edades comprendidas entre 47 y 97 años (media 79,9 años) y características iniciales diferentes, así un 34% de los pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedades cardíacas o de accidentes cerebrovasculares, 16,9% eran diabéticos, 75,9% hipertensos, 43,7% con niveles altos de colesterol 34,1% con enfermedades cardíacas y 7,4% habían tenido un ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular previo. En esta serie se encontraron 74 eventos adversos que vienen descritos en la Tabla 11. La comparación de las características iniciales de los pacientes que sufrieron alguno de los eventos descritos con las de los pacientes que no sufrieron eventos mostró que la única característica donde existía diferencias significativas entre los grupos era la edad ($p=0,02$), la edad media de los pacientes que habían sufrido un evento adverso era de 82,1 años frente a los 79,7 años de los pacientes que no habían sufrido eventos adversos.

La serie de Fong *et al.* 2010 con un total de 324 pacientes seguidos durante 1 año aportaba datos de mortalidad (2,5%), que aunque no se conoce si estas muertes están relacionadas con el fármaco, coincide con los datos de mortalidad de la serie de Sheybani *et al.* 2009.

> Resultados de Ranibizumab vs Bevacizumab

Las estrategias de búsquedas realizadas en las bases de datos Medline y Embase para Ranibizumab y Bevacizumab identificó un ensayo clínico aleatorizado [Subramanian *et al.* 2009] que comparaba directamente ambos tratamientos (estudio *head to head*).

La evaluación de la calidad metodológica del estudio así como sus principales resultados clínicos se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12 Validez interna y principales resultados clínicos del estudio Subramanian *et al.* 2009

Estudio	CASPe	Resultados clínicos
Subramanian <i>et al.</i> 2009 ECA N=20 IVB (n=13) vs Ranibizumab (n=7)	Preguntas de eliminación: 1/3	6 meses seguimiento: Agudeza Visual (ETDRS) a 2 m: -En ambos grupos se observó una mejora en la AV, aunque la mejoría parece mayor en el grupo de Bevacizumab no se detectó una diferencia significativa entre los dos grupos. Grosor de la zona central de la retina: - Disminuyó el grosor en ambos grupos, mostrando una mayor reducción el grupo del Ranibizumab aunque sin diferencias significativas entre los grupos.
	1 Pregunta investigación. Está bien definida.	
	2 Aleatorización: Se describe el estudio como aleatorizado aunque no describe el procedimiento de aleatorización por lo que no se puede garantizar que la secuencia de aleatorización estuviera oculta.	
	3 Seguimiento de los pacientes: de los 23 pacientes incluidos en el estudio 3 se perdieron en el seguimiento; explican las causas de las pérdidas y excluyen a esos pacientes de los análisis de resultados por lo tanto dan los resultados por tratamiento no por intención de tratar.	
	Preguntas de detalle: 1/3.	
	1 Cegamiento: El estudio es doble ciego.	
	2 Grupos similares: los autores muestran las características basales de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento pero no analizan si existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.	
	3 No describen el tratamiento de los pacientes durante el seguimiento; de hecho los autores han indicado que los pacientes recibieron regímenes de dosis variables entre ellos; no sólo dentro de cada grupo de comparación sino incluso dentro del mismo grupo de tratamiento.	
	CALIDAD: BAJA	

Subramanian *et al.* 2009

Población estudio: Pacientes >50 años, con neovascularización coroidal confirmada por angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica en la zona central de la fovea y que fueran capaces de firmar el consentimiento y que se comprometieran con cumplir el seguimiento del estudio.

En el estudio no se han descrito correctamente las dosis empleadas en los tratamientos para poder comparar su eficacia. Los autores han descrito el volumen utilizado (0,05 ml) pero no las concentraciones del fármaco. Teniendo en cuenta la presentación estándar del fármaco, dicho volumen se correspondería con una dosis de 1,25 mg de Bevacizumab por inyección, aunque los autores deberían explicitar la concentración de la dosis para poder obtener conclusiones de los resultados mostrados.

Las medidas de resultado analizadas fueron la AV y el grosor de la región central de la retina tras un periodo de seguimiento corto de sólo 6 meses. Sus resultados no mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos, si bien, el estudio presentaba una baja calidad metodológica y presentaba datos preliminares de un número muy escaso de pacientes. Son necesarios datos con un número mayor de pacientes para poder establecer de forma precisa y fiable si existen o no diferencias significativas entre los dos tratamientos, de hecho según los propios autores el tamaño de muestra necesario para detectar diferencias entre los tratamientos debería ser de 135 pacientes.

La media de inyecciones por paciente y año en el grupo de Bevacizumab fue de 8 (rango 3-8) mientras que en el grupo de Ranibizumab fue de 4 (rango 3-6) siendo estas diferencias en el número de inyecciones estadísticamente significativas ($p=0,001$).

En cuanto a la seguridad no han descrito efectos oculares adversos de importancia en ningún grupo.

La búsqueda de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad ha permitido identificar varios de ellos diseñados para comparar el tratamiento con Bevacizumab frente al tratamiento con Ranicizumab en pacientes con degeneración macular asociada a la edad. Los estudios más significativos vienen resumidos en la Tabla 13. El estudio más adelantado es el del *National Eye Institut* de Estados Unidos que ha completado el reclutamiento de pacientes y está actualmente recogiendo datos. No se esperan resultados de estos estudios hasta 2011 o 2012.

Tabla 13 Principales estudios *head to head* Ranibizumab vs. Bevacizumab que se están actualmente en realización.

Estudio	Organismo Financiador	Estado Actual
CATT N= 1208	National Eye Institute Estados Unidos	Recogiendo datos Fecha estimada de terminación: febrero 2012
IVAN N=600	UK National Institute for Health Research Gran Bretaña	Reclutando y recogiendo datos Fecha estimada de terminación: 2012
VIBERA N= 366	Klinikum Bremen-Mitte, gGmbH Alemania	Reclutando pacientes Fecha estimada de terminación: Agosto 2010
MANTA N= 320	Ludwig Boltzmann Institute for Retinology and Biomicroscopic Lasersurgery Austria	Reclutando pacientes Fecha estimada de terminación: Diciembre 2011
FIG-DMAE N=350	Instituto de Salud Carlos III	Fecha estimada de finalización: 2011

| Discusión |

La actualización llevada a cabo en este informe sobre la eficacia del Bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad ha permitido identificar un ensayo clínico aleatorizado que comparara dicho tratamiento frente a Ranibizumab [Subramanian *et al.* 2009]. El estudio no ha detectado diferencias significativas de eficacia entre los dos tratamientos. Los autores han descrito que ambos tratamientos mejoraban la agudeza visual de los pacientes y reducían el grosor de la zona central de la retina aunque sin detectar diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, es importante resaltar que se trata de un estudio de baja calidad con serios problemas metodológicos que cuestionan de forma seria su validez interna y por consiguiente la fiabilidad de sus resultados. El estudio tiene como mayor limitación que el tamaño de muestra no es suficiente para poder asegurar que no existan diferencias significativas entre los dos tratamientos. Los autores han estimado que el tamaño muestral total necesario para detectar diferencias significativas entre los grupos sería de 135 pacientes, repartidos según el diseño del estudio en 90 pacientes en el grupo de Bevacizumab y 45 en el de Ranibizumab, sin embargo, los datos publicados pertenecen a 13 pacientes del grupo de Bevacizumab y 7 del de Ranibizumab. Obviamente los resultados publicados son muy preliminares y no pueden ser considerados a la hora de evaluar la eficacia de Bevacizumab frente a Ranibizumab. Posteriormente a la fecha de la búsqueda realizada en este informe, se han publicado los resultados a más largo plazo, 1 año, de este ensayo clínico mostrando de nuevo que al cabo de un año de seguimiento no se detectaron diferencias significativas en cuanto a eficacia entre los dos fármacos aunque el estudio sigue presentando las limitaciones antes mencionadas [Subramanian *et al.* 2010].

Los laboratorios distribuidores que comercializan Lucentis® (Novartis) y Avastin® (Roche) no son independientes entre sí, por lo que no es de extrañar la falta de interés comercial en llevar a cabo un ensayo clínico *head to head* entre ambos fármacos. Por lo tanto, los ensayos clínicos que se están llevando a cabo (Tabla 13) de Bevacizumab frente a Ranibizumab están siendo promovidos por entidades de carácter público. Actualmente se están llevando a cabo estos estudios en diferentes países aunque no se esperan resultados hasta el 2011. Los resultados de estos estudios servirán para valorar de forma precisa la eficacia y seguridad del Bevacizumab frente al tratamiento estándar con anti-VEGF (Ranibizumab).

Los otros 2 ensayos clínicos aleatorizados identificados en este informe sobre eficacia de Bevacizumab [Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009; Tufail *et al.* 2010] han comparado la eficacia del tratamiento monoterápico con Bevacizumab con otras terapias alternativas como la terapia fotodinámica con verteporfina (PDT), pegaptanib o terapias combinadas como terapia fotodinámica con triamcinolona. Estos dos ensayos clínicos han valorado la agudeza visual de manera diferente, aunque los dos ensayos utilizan los mismos optotipos (ETDRS) para su medida, ésta la hacen a diferentes distancias, lo que sólo permite comparar los resultados entre los grupos de comparación dentro de cada estudio, no pudiendo generalizar los resultados en su conjunto. La calidad metodológica de los estudios ha sido también diferente, aunque ambos mostraron resultados coherentes al coincidir en que el tratamiento con Bevacizumab mejoraba la agudeza visual de los pacientes y reducía el grosor de la zona central de la retina de forma significativa con respecto a la situación inicial de los pacientes. Se ha encontrado diferencias significativas en cuanto a recuperación de la agudeza visual a favor del tratamiento monoterápico con Bevacizumab frente al tratamiento combinado de terapia fotodinámica más triamcinolona

aunque el estudio que aportaba esta información es de calidad moderada-baja [Weigert *et al.* 2008; Sacu *et al.* 2009]. El estudio de Weigert *et al.* 2008 y Sacu *et al.* 2009 ha incluido pacientes con cualquier tipo de lesión (predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta), al incluir pacientes en los que el tratamiento utilizado como control no está indicado al no haber demostrado su eficacia (la terapia fotodinámica no está indicada para las lesiones mínimamente clásica u oculta) se puede alterar la interpretación de los resultados, pudiendo magnificar los resultados del grupo tratamiento y por lo tanto poniendo en duda su fiabilidad.

El estudio de mayor calidad metodológica sobre eficacia del Bevacizumab en DMAE [Tufail *et al.* 2010] comparaba monoterapia con IVB con terapia estándar. El estudio presentaba datos agregados dentro del grupo de control de dos tratamientos estándar (PDT ó pegaptanib), esto no permite una comparación directa entre dos tratamientos concretos (IVB vs terapia fotodinámica ó IVB vs. pegaptanib). Los análisis por subgrupos de tratamiento presentados en el estudio deben de considerarse con precaución ya que el diseño del estudio no los había considerado. Asimismo, no es posible analizar ese beneficio por cada uno de los dos subtipos de lesión incluidas. Sin embargo, los resultados del estudio han mostrado que el tratamiento con IVB parece beneficioso en general en el grupo de tratamiento, los datos indicaban una mayor proporción de pacientes que ganaban agudeza visual (más de 15 letras) en el grupo del Bevacizumab frente al grupo control, 32% frente al 3% respectivamente. Este estudio aporta la primera evidencia de nivel 1 (ECA bien diseñado y realizado) sobre la eficacia a un año del Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE. Los tres ensayos clínicos aleatorizados disponibles hasta 2008 y que aportaban datos de eficacia del Bevacizumab frente a otras terapias alternativas (PDT y terapias combinadas) y recogidos en el informe de AETSA 2008 [Román-Villanueva *et al.* 2008] mostraban resultados a muy corto plazo, tres y seis meses. Los estudios disponibles en este momento aportan datos a medio plazo (1 año) y corroboran los resultados de los estudios previos sobre eficacia del Bevacizumab en la mejora de la agudeza visual de los pacientes afectados por DAME. De todas formas son necesarios seguimientos a más largo plazo para poder estimar de manera precisa la seguridad del fármaco.

En general, el tratamiento con Bevacizumab intravítreo en la degeneración macular asociada a la edad parece mejorar la agudeza visual de los pacientes y reducir el grosor de la zona central de la retina en mayor o igual medida que los tratamientos estándar incluidos en los estudios seleccionados.

El estudio ABC [Tufail *et al.* 2010] (Becavizumab vs. terapias alternativas: PDT y Pegaptanib) ha presentado resultados a 1 año mientras que los tres estudios de alta calidad metodológica, MARINA [Rosenfeld *et al.* 2006], ANCHOR [Brown *et al.* 2006] y PIER [Regilio *et al.* 2008], que han aportado hasta el momento la mayor evidencia sobre la eficacia del Ranibizumab, han presentado resultados a 2 años. Si bien es importante señalar que los estudios estaban diseñados para estimar la eficacia a 1 año ya que tras los primeros 12 meses de seguimiento se realizaron modificaciones del protocolo que permitían el paso de pacientes de un grupo de tratamiento a otro. Este paso de pacientes entre los grupos no permiten valorar de forma precisa la eficacia a los 2 años por lo que sus resultados de eficacia más exactos son los aportados al año de seguimiento. Como se observa en la tabla 14, donde se recogen los resultados clínicos a 1 año de los cuatro estudios aleatorizados (MARINA, ANCHOR, PIER y ABC), los estudios MARINA y ANCHOR, que valoraban la eficacia del Ranibizumab frente placebo y PDT respectivamente, mostraron que el Ranibizumab mejoraba la agudeza visual en más de 15 letras en entre un 25 y 43% de los pacientes tratados, dependiendo de la dosis utilizada;

mientras que en el grupo control sólo aproximadamente el 5% de los pacientes lograba esa mejoría. Estos porcentajes de pacientes con mejora de más de 15 letras son muy similares a los encontrados en el estudio ABC que valoraba el Bevacizumab [Tufail *et al.* 2010]. De igual modo, la magnitud de los resultados en cuanto a las pérdidas de AV en menos de 15 letras son también muy similares entre los tres estudios de Ranibizumab y el de Bevacizumab. De hecho, al comparar el estudio ANCHOR [Brown *et al.* 2009] y el ABC [Tufail *et al.* 2010], se observa que ambos estudios presentaban poblaciones similares (DMAE clásica o predominantemente clásica, mismo tamaño de lesión y AV corregida) y valoraban el fármaco (dosis mensual) frente a otra terapia alternativa (no placebo), mostraban resultados muy similares entre ellos tanto en la proporción de pacientes con mejora de AV como en la proporción de pacientes con pérdidas de visión, mostrando además, que las diferencias entre el grupo tratamiento con Ranibizumab o Bevacizumab eran estadísticamente significativas frente a la terapia de comparación. Por lo tanto, la comparación indirecta de los datos disponibles sugiere que tanto el Ranibizumab como el Bevacizumab aportarían beneficios similares a los pacientes en cuanto a mejora en la agudeza visual, aunque esta similitud en la eficacia debe ser confirmada por estudios que comparen directamente ambos tratamientos.

La existencia de una mayor evidencia (mayor número de ECAs) sobre el tratamiento con Ranibizumab en la degeneración macular asociada a la edad frente a la evidencia disponible sobre Bevacizumab no quiere decir que el primero sea más eficaz que el segundo. La eficacia de uno frente al otro todavía no ha sido contrastada al no disponerse hasta el momento de estudios que aporten resultados lo suficientemente fiables [Subramanian *et al.* 2009, 2010]. Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo actualmente, cuyos resultados se esperan para 2011 y 2012, y que comparan ambos tratamientos ayudarán a aclarar si presentan eficacias similares o no, y en caso negativo cuál es el más eficaz.

En cuanto a la seguridad de los fármacos, se han observado que los efectos adversos descritos tanto a nivel local (ocular) como a nivel sistémico son pocos frecuentes.

Los efectos locales más frecuentes descritos en la literatura son aquellos debidos al procedimiento de administración del fármaco (inyección intravítrea) entre los que se encuentran aumento de la presión intraocular (PIO), hemorragias del epitelio, inflamaciones y endoftalmitis (inflamación intraocular resultado de una infección en la cavidad vítrea). En el total de 3.596 pacientes tratados con Bevacizumab recogidos en las series de casos retrospectivas se han contabilizado 9 casos de endoftalmitis lo que supone una tasa de 0,25% por paciente, por otra parte, la serie prospectiva de Wickremasinghe *et al.* 2009 ha mostrado una tasa de endoftalmitis de 0,39% por inyección. El Ensayo ABC [Tufail *et al.* 2010] no registró ningún caso de endoftalmitis (tasa 0%). En el caso de Ranibizumab la tasa de endoftalmitis encontrada variaba del 0,05% (por inyección) del estudio ANCHOR [Brown *et al.* 2009] y el 0,2-0,4% del estudio SAILOR (por paciente) [Boyer *et al.* 2009].

Los efectos de carácter sistémico recogidos en los estudios publicados son poco frecuentes apareciendo con una incidencia de 0,096 (IC95% 0,075-0,117) [Sheybani *et al.* 2009]. Los eventos sistémicos más frecuentes encontrados en la literatura de Bevacizumab son hipertensión e infarto de miocardio. En el estudio ABC [Tufail *et al.* 2010] la incidencia de infarto de miocardio observada fue del 3% (2 casos en 65 pacientes en 1 año de seguimiento) esta incidencia es similar a la observada en la serie retrospectiva de Sheybani *et al.* 2009 donde dicha incidencia es de 2%; y a su vez es similar a la encontrada para el Ranibizumab en el estudio ANCHOR, donde la incidencia acumulada a los dos años de infarto de miocardio estaba comprendida entre 0,7 y 3,6% dependiendo de la dosis utilizada 0,3 o 0,5 mg de Ranibizumab respectivamente.

Los datos de mortalidad de pacientes con tratamiento con IVB muestran una incidencia del 0,025 (2,5%) en estudios retrospectivos [Sheybani *et al.* 2009; Fong *et al.* 2010] y del 0,015 (1,5%) en el ensayo clínico aleatorizado ABC [Tufail *et al.* 2010], estas tasas de mortalidad no se alejan mucho de las encontradas en los estudios con Ranibizumab (2,1-3,6%) y son similares a la observada en pacientes con DMAE grave, considerando la historia natural de la enfermedad, y que está estimada en un 2,8% [Clemons *et al.* 2004]. La evidencia disponible hasta el momento sobre seguridad del Bevacizumab procede principalmente de estudios de series de casos, en su mayor parte retrospectivas, por lo que dada la baja calidad de la evidencia, ésta debe de ser tomada con precaución y confirmada mediante ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes prospectivas con seguimiento a largo plazo.

Tabla 14 Principales resultados de eficacia de los ECAs de Ranibizumab y Bevacizumab

Estudio	Población	Intervención / Comparación	Resultados
<p>Rosenfeld et al. 2006 MARINA</p>	<p>≥ 50 años. Edad media 77 años AV corregida: 20/40 a 20/230 (Snellen/ETDRS) DMA mínimamente clásica u oculta sin lesiones clásicas Tamaño de la lesión <12 áreas del disco óptico (1 área=2,54mm²) N = 716</p>	<p>Ranibizumab <i>Vs</i> Placebo IVB/paciente año=12</p>	<p>Proporción pacientes con aumento de la AV ≥15 letras (ETDRS) a los 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 33% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 5% pacientes con placebo (p<0,001) <p>Proporción pacientes con pérdida de la AV <15 letras (ETDRS) a los 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 92% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 90% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 52,9% pacientes con placebo (p<0,001)
<p>Brown et al. 2006 ANCHOR</p>	<p>≥ 50 años. AV corregida: 20/40 a 20/320 (Snellen/ETDRS) DMA predominantemente clásica Tamaño de la lesión<5400 μm N = 423</p>	<p>Ranibizumab <i>Vs</i> PDT</p> <p>Media IVB/paciente año=11 (0,3mg) Media IVB/paciente año=11,2 (0,5mg)</p>	<p>Proporción pacientes con aumento de la AV ≥15 letras (ETDRS) a los 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 35,7% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 43% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 5,6% pacientes con PDT (p<0,001) <p>Proporción pacientes con pérdida de la AV <15 letras (ETDRS) a los 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 94,3% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 96,4% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 64,3% pacientes con PDT (p<0,001)
<p>Regilio et al. 2008 PIER</p>	<p>≥ 50 años AV corregida: 20/40 a 20/320 (Snellen/ETDRS) DMA subfoveal tipo mínimamente o predominantemente clásica y oculta sin componente clásico. Con un área total de la lesión en el que ≥50% deba corresponder al tipo clásica+oculta. Tamaño de la lesión ≤12 áreas del disco óptico N=184</p>	<p>Ranibizumab <i>Vs</i> Placebo IVB/paciente año =6</p>	<p>Proporción pacientes con aumento de la AV ≥15 letras (ETDRS) a los 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11,7% pacientes con 0,3mg Ranibizumab - 13,1% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 9,5% pacientes tratados con placebo <p>Proporción pacientes con pérdida de la AV <15 letras (ETDRS) a los 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 83,3% pacientes con 0,3mg de Ranibizumab - 90,2% pacientes con 0,5mg Ranibizumab - 49,2% pacientes tratados con placebo (p<0,001)
<p>Tufail et al. 2010 ABC</p>	<p>>50 años Edad media 81 años AV corregida de 6/12(20/40) a 6/96(20/230) DMA clásica no oculta o predominantemente clásica Tamaño de lesión <12 áreas de disco (<5400 μm en la variante clásica) N=131</p>	<p>Bevacizumab <i>Vs</i> tratamiento estándar (PDT ó Pegaptanib) Media de IVB/paciente año =7,1</p>	<p>Proporción pacientes con aumento de la AV ≥15 letras (ETDRS) a los 54 semanas (~12meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 32% (IC95% 22-46%) del grupo IVB - 3% (IC95% 0,4-11%) del grupo control (p<0,001) <p>Proporción pacientes con pérdida de la AV <15 letras (ETDRS) a los 54 semanas (~12meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 91% del grupo IVB - 67% del grupo control (p<0,001)

| Conclusiones |

- Eficacia: Los tratamientos con Bevacizumab y Ranibizumab mejoran de forma similar la agudeza visual (ganancia de >15 letras de visión) y la reducción de pérdida visual (pérdida de <15 letras de visión) en los pacientes frente a otras terapias alternativas a 1 año de seguimiento..
- Seguridad: De los efectos adversos aparecidos tras la administración de los dos fármacos, se ha observado que en ambos casos los efectos de naturaleza sistémica son poco frecuentes y que la mayor parte de los efectos adversos oculares parecen deberse a la yatrogenia del proceso de administración (administración intravítrea).

| Referencias |

- Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:315-24.
- Algvere PV, Steén B, Seregard S, Kvanta A. A prospective study on intravitreal Bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:482-9.
- Andriolo RB, Puga ME, Belfort Jr R, Atallah AN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2009;127:84-91.
- Arévalo JF, Fromow-Guerra J, Sánchez JG, Maia M, Berrocal MH, Wu L *et al.* Primary intravitreal Bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Results of the Pan-American collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. *Retina* 2008;28:1387-94.
- Arias L, Caminal JM, Casas L, Masuet C, Badia MB, Rubio M *et al.* A study comparing two protocols of treatment with Bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1636-41.
- Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gómez-Ulla F, Fernández M, Montero J. A 1-year retrospective review of Ranibizumab for naïve nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:1444-9.
- Artunay O, Yuzbasioglu E, Raiser R, Sengül A, Bachcecioglu H. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 2009;23:2187-93.
- Aslankara H, Öner FH, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Intravitreal Ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration. *Retina-Vitreus* 2010;18:134-8.
- Azad RV, Khan MA, Chanana B, Azad S. Intravitreal Bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration in an Indian population. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52:52-6.
- Barzelay A, Lowenstein A, George J, Barak A. Influence of non-toxic doses of Bevacizumab and Ranibizumab on endothelial functions and inhibition of angiogenesis. *Curr Eye Res.* 2010;35:835-41.
- Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:249-56.
- Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:59-65.
- Bashshur ZF, Schakal A, Hamam RN, El Haibi CP, Jaafar RF, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab vs verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2007 Oct;125(10):1357-61.
- Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A phase IIIb study to evaluate the safety of Ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-39.

- Brown A, Hodge W, Kymes S, Cruess A, Blackhouse G, Hopkins R et al. Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Systematic Drug Class Review and economic Evaluation [Technology overview number43]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2008.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-44.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
- Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, Kelliher C, Acheson RW, Hickey-Dwyer M. Intravitreal Bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6-and 9-month results. *Eye* 2009;22:82-6.
- Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD, Bressler SB and AREDS Research Group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in Age-Related Eye Disease Study: REDS report N°13. *Arch Ophthalmol* 2004;122:716-26.
- Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and Pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(16).
- Costagliola C, Romano MR, Corte MD, Perrota R, Menzione M, Rinaldi M et al. Intravitreal Bevacizumab for treatment-naïve patients with subfoveal occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. A 12-month follow-up study. *Retina* 2009;29:1227-34.
- Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M, dell'Olmo R, Chiosi F, Menzione M et al. Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94:180-4.
- Ehrlich R, Weinberger D, Priel E, Axer-Siegel R. Outcome of Bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Retina* 2008;28:1302-7.
- Fong DS, Custis P, Howes J, Hsu J-W. Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab for age-related macular degeneration. A multicenter, retrospective study. *Ophthalmology* 2010;117:298-302.
- Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, Besozzi G, Cardascia N, Sorgia L et al. Intravitreal Bevacizumab for treatment-naïve subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:404-7.
- Garg S, Brod R, Kim D, Lane RG, Maguire J, Fischer D. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal Bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:252-6.
- Ghazi NG, Kirk TQ, Knape RM, Tiedeman JS, Conway BP. Is monthly retreatment with intravitreal Bevacizumab (Avastin®) necessary in neovascular age-related macular degeneration? *Clin Ophthalmol.* 2010;4:307-14.
- Gismondi M, Salati C, Salvat ML, Zeppieri; Brusini P. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009;18:658-61.

- Goverdhan SV, Lochhead J. Submacular haemorrhages after intravitreal Bevacizumab for large occult choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*.2008;92:210-2.
- Hergelzhieva TH, Vassileva PI. Successful pharmacological treatment for ocular neovascularization (age-related macular degeneration and corneal neovessels). *Auton Autacoid Pharmacol*. 2010;30:102-6.
- Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115:1837-46.
- Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
- Jonas JB, Ihloff AK, Harder B, Kreissig I, Schlichtenbrede F, Libondi T et al. Intravitreal Bevacizumab versus triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2009;41:21-7.
- Jyoithi S, Chowdhury H, Elagouz M, Sivaprasad S. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for age-related macular degeneration: a critical analysis of literature. *Eye* 2010;24:816-24.
- Krebs I, Lie S, Stolba U, Zeiler F, Felke S, Binder S. Efficacy of intravitreal Bevacizumab (Avastin®) therapy for early and advanced neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:611-7.
- Krishnan R, Goverdhan S, Lochhead J. Submacular haemorrhage after intravitreal Bevacizumab compared with intravitreal Ranibizumab in large occult choroidal neovascularization. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37:384-8.
- Lai TYY, Liu DTL, Chan K-P, Luk FOJ, Pang C-P, Lam DSC. Visual outcomes and growth factor changes of two dosages of intravitreal Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:1218-26.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dobovy SR, Michels S, Feuer W et al. A variable-dosing regimen with intravitreal Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
- Landa G, Made W, Doshi V, Ali A, McGevna L, Gentile RC et al. Comparative study of intravitreal Bevacizumab (Avastin) versus Ranibizuman (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223:370-5.
- Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1179-85.
- Leydolt C, Michels S, Prager F, Garhoefer G, Georgopoulos M, Polak K et al. Effect of intravitreal Bevacizumab (Avastin®) in neovascular age-related macular degeneration using a treatment regimen based on optical coherence tomography: 6- and 12-month results. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:594-600.
- Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with Ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2008;222:321-23.

- Melamud A, Stinnett S, Fekrat S. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal Bevacizumab: Efficacy of the three consecutive monthly injections. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:91-5.
- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA; Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112(6):1035-47.
- Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, Nikeghbali A, Hashemi M, Parvaresh MM. Intravitreal injection of 2,5 mg versus 1,25 Bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with MAD. *Retina* 2009;29:319-24.
- Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:2002.e1-12.
- Papadopoulou DN, Mendrinos E, Mangioris G, Donati G, Pournaras CJ. Intravitreal Ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1755-61.
- Patel PJ, Bunce C, Tufail A for the ABC trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin® (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design. *Trials* 2008;9:56-67.
- Pedersen KB, Sjølie AK, Møller F. Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration in treatment-naïve patients. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:714-9.
- Potter MJ, Claudio CC, Szabo SM. A randomised trial of Bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: the VIA study. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94:174-9.
- Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A *et al.* Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-48. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:292-6.
- Román Villanueva A, Escassi Pérez C, Flores Moreno S, Márquez Calderón S. Eficacia y seguridad de las nueva terapias para la degeneración macular asociada a la edad. Actualización del informe 10/2007 [internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2008. No publicado.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.* MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-31.
- Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch UEK. Effects of Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:831-7.

- Rudnisky CJ, Liu C, Ng M, Weiss E, Tennant MT. Intravitreal Bevacizumab alone versus combined verteporfin photodynamic therapy and intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: visual acuity after 1 year of follow-up. *Retina* 2010;30:548-54.
- Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F, Boixadeira-Espax A, García-Layana A, Gómez-Ulla-de-Irazazábal F *et al.* Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2009;84:333-44.
- Sacu S, Michels S, Prager F, Weigert G, Dunavoelgyi R, Geitzenauer W *et al.* Randomised clinical trial of intravitreal Avastin vs photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone: long-term results. *Eye* 2009; 23:2223-7.
- Sharei V, Höhn F, Köler T, Hattenbach L, Mirshahi A. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL Ranibizumab (Lucentis®). *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20:174-9.
- Schaal KB, Engler C, Schütt F, Scheuerle A, Dithmar S. Intravitreale anti-VEGF-therapie mit Bevacizumab bei neovaskulärer AMD. *Ophthalmologe* 2008;105:538-43.
- Schouten JSAG, La Heij EC, Webers CAB, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of Bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1-11.
- Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, Antes G, Agostini HT, Lelgemann M. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) vs Ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:218-226.
- Sheybani A, Kymes S, Schlieff S, Apte R. Vascular events in patients with age-related macular degeneration treated with intraocular Bevacizumab. *Retina* 2009;29:1404-8.
- Siemerink MJ, Augustin AJ, Schillingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators. *Dev Ophthalmol.* 2010;46:4-20.
- Smith BT, Kraus CL, Apte RS. Retinal pigment epithelial tears in Ranibizumab treated eyes. *Retina* 2009;29:335-9.
- Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E *et al.* Bevacizumab vs Ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomised clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:875-82e1.
- Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Feinberg E, Daly MK *et al.* Bevacizumab vs Ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked, randomised clinical trial. *Eye* 2010;147:1708-1715.
- Suzuki M, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Sakaguchi H. Bevacizumab treatment for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54:124-8.
- Tano Y, Ohji M and EXTEND-I study group. EXTEND-I: safety and efficacy of Ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta ophthalmol.* 2010;88:309-16.
- The Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration guidelines for management. London: The Royal College of Ophthalmologists. February 2009.

- Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z *et al.* Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
- Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD005139.
- Wallance JH, Jhonson B, Majid MA, Banerjee S, Mandal K, Bailey CC. A randomised prospective double-masked exploratory study comparing combination photodynamic treatment and intravitreal ranibizumab vs intravitreal ranibizumab monotherapy in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 2010;24:1561-7.
- Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, Guymer RH, Harper CA, Wong TY, *et al.* Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1911-5.
- Weigert G, Michels S, Sacu S, Varga A, Prager F; Geitzenauer W *et al.* Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy *versus* photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92:356-60.
- Wong LJ, Desai RU, Jain A, Feliciano D, Moshfeghi DM, Sanislo SR *et al.* Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal Bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina* 2008;28:1151-8.
- Ziemssen F, Zhu Q, Peters S, Grisanti S, El Wardani M, Szurman P *et al.* Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreal injection of Bevacizumab; preliminary findings of a pilot study, *Int Ophthalmol.* 2009;29:213-24.

| Anexos |

> Anexo 1: Estrategias de búsquedas en las bases de datos MedLine y Embase

RANIBIZUMAB

- Ovid-MEDLINE (de 2008 hasta 6 Septiembre 2010):

1	*exp Macular Degeneration/ or *Choroidal Neovascularization/
2	((macul* and (degeneration or "age related" or dystroph* or edema or athroph*)) or "choroidal neovascularisation" or "choroidal neovascularization").ti,ab.
3	or/1-2
4	(Ranibizumab* or Lucentis* or 347396-82-1).af.
5	and/3-4
6	limit 5 to yr="2008 -Current"
7	Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or (In vitro/ not (In vitro/ and human/))
8	6 not 7

- EMBASE (de 2008 hasta 9 Septiembre 2010):

1	'retina macula degeneration'/exp/mj OR 'subretinal neovascularization'/exp/mj
2	macul*:ab,ti AND (degeneration:ab,ti OR 'age related':ab,ti OR dystroph*:ab,ti OR edema:ab,ti OR athroph*:ab,ti) OR 'choroidal neovascularisation':ab,ti OR 'choroidal neovascularization':ab,ti
3	#1 OR #2
4	'ranibizumab'/de
5	ranibizumab* OR lucentis* OR '347396 82 1'
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6 AND [embase]/lim AND [2008-2011]/py
8	letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de))
9	#7 NOT #8

BEVACIZUMAB

- Ovid-MEDLINE (de 2008 hasta 6 Septiembre 2010):

1	*exp Macular Degeneration/ or *Choroidal Neovascularization/
2	((macul* and (degeneration or "age related" or dystroph* or edema or athroph*)) or "choroidal neovascularisation" or "choroidal neovascularization").ti,ab.
3	or/1-2
4	(Bevacizumab* or Avastin* or 216974-75-3).af.
5	and/3-4
6	limit 5 to yr="2008 -Current"
7	Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or (In vitro/ not (In vitro/ and human/))
8	6 not 7

- EMBASE (de 2008 hasta 9 Septiembre 2010):

1	'retina macula degeneration'/exp/mj OR 'subretinal neovascularization'/exp/mj
2	macul*:ab,ti AND (degeneration:ab,ti OR 'age related':ab,ti OR dystroph*:ab,ti OR edema:ab,ti OR athroph*:ab,ti) OR 'choroidal neovascularisation':ab,ti OR 'choroidal neovascularization':ab,ti
3	#1 OR #2
4	'bevacizumab'/de
5	bevacizumab* OR avastin* OR '216974
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6 AND [2008-2011]/py
8	letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de))
9	#7 NOT #8 AND [embase]/lim

> Anexo 2: Herramientas de evaluación de la calidad de los estudios

GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas “de eliminación”

- | | |
|--|--|
| 1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
<i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i> | <input type="checkbox"/> Si |
| - <i>La población de estudio</i> | <input type="checkbox"/> No |
| - <i>La intervención realizada</i> | <input type="checkbox"/> No se |
| - <i>Los resultados considerados</i> | |
| 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
- <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i> | <input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No se |
| 3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?
- <i>¿El seguimiento fue completo?</i>
- <i>¿Se interrumpió precozmente el estudio?</i>
- <i>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron asignados?</i> | <input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No se |

Preguntas de detalle

- | | |
|---|--|
| 4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
a. <i>Los pacientes</i>
b. <i>Los clínicos</i>
c. <i>El personal del estudio</i> | <input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No se |
| 5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
<i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i> | <input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No se |
| 6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? | <input type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No se |

GUÍA CASPe para evaluar una revisión sistemática

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas “de eliminación”

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?

PISTA: *Un tema debe ser definido en términos de:*

- *La población de estudio* Si
- *La intervención realizada* No
- *Los resultados considerados* No se

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?

PISTA: *El mejor “tipo de estudio” es el que:*

- *Se dirige a la pregunta objeto de la revisión* Si
- *Tiene un diseño apropiado para la pregunta* No
- No se

Preguntas de detalle

3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?

PISTA: *Busca:*

- *Qué bases de datos bibliográficos se han usado* Si
- *Seguimiento de las referencias* No
- *Contacto personal con expertos* No se
- *Búsqueda de estudios no publicados*
- *Búsqueda de estudios en idiomas distintos al inglés*

4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?

PISTA: *Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios (“No es oro todo lo que reluce”).*

5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado” ¿era razonable hacer eso?

PISTA: *Considera si:*

- *Los resultados de los estudios eran similares entre si.* Si
- *Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.* No
- *Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.* No se

**AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)**

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 95 15 81 / Fax. +34 955 92 35 72

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

