



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de ranibizumab,
comparado con terapia fotodinámica, laser de
fotocoagulación, aflibercept y bevacizumab,
en pacientes con degeneración macular
relacionada con la edad**

Reporte N° 103

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Lorena Andrea Cañón Betancourt (LC). Médica General, Esp. en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Francisco J. Rodríguez. Médico oftalmólogo, Esp. Retina y Vítreo. Asociación Colombiana de Retina y Vítreo – ACOREV, Fundación Oftalmológica Nacional – FON

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Laura Prieto, por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos, y a Beatriz Rodríguez por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. (AP). Médica Cirujana. Especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Especialista en Epidemiología General, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Cañón L, Vanegas E, Rodriguez F. Efectividad y seguridad de ranibizumab, comparado con terapia fotodinámica, laser de fotocoagulación, aflibercept y bevacizumab, en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad. Reporte N° 103. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá D.C., Colombia
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	9
1.1. Condición de salud de interés.....	9
1.2. Tecnologías en salud de interés.....	11
2. Preguntas de evaluación.....	14
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	14
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	14
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3. Métodos.....	16
3.1. Criterios de elegibilidad.....	16
3.2. Búsqueda de evidencia.....	18
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	20
4. Resultados.....	21
4.1. Búsqueda de evidencia.....	21
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
4.3. Calidad de la evidencia.....	21
4.4. Síntesis de la evidencia.....	22
4.5. Descripción de los estudios.....	22
4.6. Efectividad y seguridad.....	22
5. Discusión.....	31
6. Conclusiones.....	32
6.1. Efectividad.....	32
6.2. Seguridad.....	32
Referencias bibliográficas.....	33
Anexos.....	36
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para ranibizumab.....	36
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	38
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	39
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	43
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	44
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	46
Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).....	50
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.....	52

Lista de abreviaturas y siglas

AV	Agudeza visual
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
DEM	Diferencia estandarizada de medias
DMRE	Degeneración macular relacionada con la edad
EM	Edema macular
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
HR	Hazard ratio
ITC	Indirect Treatment Comparisons
MTC	Multiple Treatment Comparison
OR	Riesgo relativo indirecto
RR	Riesgo relativo
SISPRO	Sistema integral de información de la protección social
TCO	Tomografía de coherencia óptica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen ejecutivo

Introducción: la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) neovascular se caracteriza por un daño irreversible en la parte central de la retina o macula, que resulta en pérdida progresiva de la visión central. Es un trastorno retinal adquirido con implicaciones psicosociales y económicas importantes. Es la principal causa de ceguera legal para las personas mayores de 65 años. Sólo es superada por la diabetes que es la causa principal de ceguera en el grupo de edad de 45 a 64 años de edad.

Objetivo: examinar los beneficios y riesgos del uso de ranibizumab como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

Metodología la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales.

Resultados: el cambio en la mejor agudeza visual corregida con ranibizumab cuando se compara con placebo o terapia fotodinámica con verteporfin, se encuentra a favor de ranibizumab, con las siguientes medidas de asociación RR 6.79 (IC 95% 3.41 a 13.54) en ANCHOR 2006 y RR 5.81 (IC 95% 3.29 a 10.26) en MARINA 2006, RR 7.80 (IC 95% 2.44 a 24.98); a favor del bevacizumab cuando se compara con tratamiento control. El porcentaje de letras ganadas a favor de aflibercept 2 mg 3,44% (IC del 95%: 1,73 a 5,14; $p < 0,001$). Para ranibizumab comparado con bevacizumab, el cambio de la mejor agudeza visual corregida tanto al primer año como al segundo año de seguimiento no reportó significancia estadística, con estudios homogéneos (I^2 34%). El grupo de bevacizumab mantuvo la agudeza visual a un año, en comparación con los participantes del tratamiento control (5/14) (RR 2,20; IC del 95% 1,03 a 4,68).

Conclusiones: ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida y el mantenimiento en la ganancia de visión comparado con placebo y terapia fotodinámica. Al realizar la comparación cabeza a cabeza entre ranibizumab y bevacizumab para estos desenlaces se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas. Para el desenlace de cambio en la tomografía de coherencia óptica no se encontró significancia clínica ni estadística para ninguna de las comparaciones. Ranibizumab, bevacizumab y aflibercept cuando se comparan con placebo o terapia fotodinámica tanto al año como a los dos años de seguimiento, presentan aumento del riesgo de eventos adversos tanto oculares como sistémicos; al comparar ranibizumab con bevacizumab se reporta aumento del riesgo de desórdenes gastrointestinales y por lo menos un evento adverso serio en los pacientes tratados con bevacizumab. En la comparación indirecta de ranibizumab con aflibercept se encontró que contrastando el porcentaje de ganancia de letras con la diferencia porcentual en efectos secundarios graves, las dos dosis más altas de ranibizumab y aflibercept muestran ligeramente mayor efectividad a expensas de un mayor porcentaje de efectos secundarios graves.

Introducción

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) se caracteriza por un daño irreversible en la parte central de la retina (la mácula), que resulta en pérdida progresiva de la visión central. Sin embargo, la visión periférica no es afectada, y estas personas conservan algo de visión útil. (1)

La DMRE es un trastorno retiniano adquirido con implicaciones psicosociales y económicas importantes. Es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual de 20/200 o peor) para las personas mayores de 65 años en los Estados Unidos, y representa el 14% de los nuevos casos de ceguera legal, con 16.000 casos notificados anualmente. Sólo es superada por la diabetes que es la principal causa de ceguera en el grupo de edad de 45 a 64 años de edad. (2)

El factor de riesgo más importante es la edad avanzada, sin embargo, se han identificado otros factores como: género femenino, etnia blanca, consumo de cigarrillo, factores genéticos, obesidad, enfermedades cardiovasculares (hipertensión o diabetes), exposición prolongada a luz solar. (3)

Teniendo en cuenta el contexto anterior, en la actualidad se considera que existen varias opciones terapéuticas para los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad que pueden incluir opciones como: láser térmico, terapia fotodinámica, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept). Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones dirigidas a la población indicada.

Esta evaluación de tecnología tiene como alcance y objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de ranibizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) se caracteriza por un daño irreversible en la parte central de la retina (la mácula), que resulta en pérdida progresiva de la visión central. Sin embargo, la visión periférica no es afectada, y estas personas conservan algo de visión útil. (1)

La DMRE es un trastorno retinal adquirido con implicaciones psicosociales y económicas importantes. Es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual de 20/200 o peor) para las personas mayores de 65 años en los Estados Unidos, y representa el 14% de los nuevos casos de ceguera legal, con 16.000 casos notificados anualmente. Sólo es superada por la diabetes que es la principal causa de ceguera en el grupo de edad de 45 a 64 años de edad. (2)

Los datos reportados en SISPRO para esta patología son los siguientes:

Codigo CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total General
H353 - Degeneracion de la macula y del polo posterior del ojo	7.858	7.731	8.624	10.793	25.472	60.478

El factor de riesgo más importante es la edad avanzada, sin embargo, se han identificado otros factores como: género femenino, etnia blanca, consumo de cigarrillo, factores genéticos, obesidad, enfermedades cardiovasculares (hipertensión o diabetes), exposición prolongada a luz solar. (3)

Varios aspectos biológicos han sido implicados en la patogénesis de la DMRE. Estos incluyen la senescencia, que se muestra por la acumulación de lipofuscina en las células del EPR, isquemia coroidea, y el daño oxidativo. Más recientemente, se ha demostrado el papel relevante que tiene el VEGF en la neovascularización coroidea, convirtiéndose en un objetivo terapéutico. (3)

Esta condición tiene dos formas, la seca (no exudativa o no neovascular) y la húmeda (exudativa o neovascular). La forma húmeda está caracterizada por el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina, dicha condición es conocida como neovascularización coroidea (NVC). A su vez, la NVC puede subdividirse en forma clásica y oculta de acuerdo con su presentación en la angiografía con fluoresceína. La forma clásica se asocia con una progresión más rápida que la forma oculta.

Los síntomas de la DMRE puede ser: pérdida brusca y progresiva de agudeza visual, presencia de escotoma central, dificultad para la lectura, metamorfopsias. Al examen oftalmológico se presentan hallazgos en el área macular como: desprendimiento exudativo central de la retina, desprendimiento seroso del epitelio pigmentario de la retina (EPR), hemorragia intrarretiniana, hemorragia subretiniana, hemorragia sub-EPR y exudados lipídicos. (4)

El diagnóstico de la DMRE se puede realizar mediante angiografía con fluoresceína o verde de indocianina. La Tomografía de coherencia óptica (TCO) es la prueba por excelencia para el estudio de la DMRE exudativa, ya que, permite un análisis cuantitativo de los signos de

actividad y de la respuesta al tratamiento. Además, es una prueba rápida y no invasiva, a diferencia de la angiografía con fluoresceína o con verde de indocianina. (4)

Existen varias opciones terapéuticas para los pacientes con DMRE que pueden incluir opciones como: láser térmico, terapia fotodinámica, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept).

Si no se realiza tratamiento para la DMRE, la pérdida visual es progresiva, se estima una pérdida de 1-3 líneas de agudeza visual en la escala LogMAR en 3 meses y 3 a 4 líneas por 1 año. Una pérdida de 3 líneas de agudeza corresponde a la reducción a la mitad de la resolución angular del ojo, lo que significa que un símbolo tendría que ser el doble de grande para ser leído. (3)

1.2. Tecnologías en salud de interés

El tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad puede incluir procedimientos y el uso de diferentes fármacos, entre los que se incluyen agentes antineovascularizantes como ranibizumab y aflibercept y terapia fotodinámica. (5) (Anexo No 1)

1.2.1. Clasificación ATC

Ranibizumab pertenece al grupo de órganos de los sentidos, a su vez al grupo de medicamentos oftalmológicos, específicamente a los agentes antineovascularizantes. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE. (6)

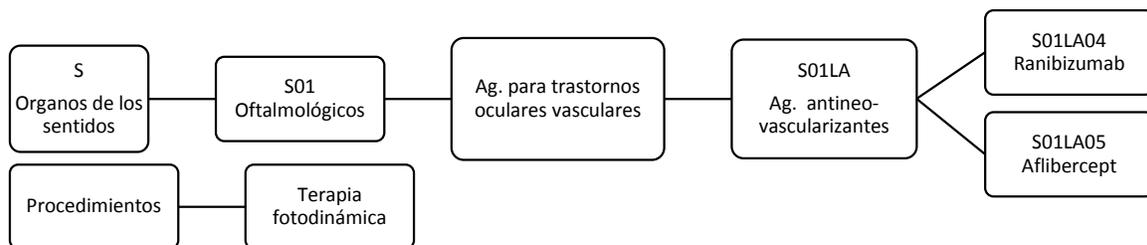


Figura 1. Estructura del grupo ATC y sus comparadores
Fuente: construcción propia (6)

1.2.2. Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular humano tipo A (VEGF-A), este factor, contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), produciendo neovascularización y escapes en los modelos de angiogénesis ocular (7, 8).

Se adhiere al sitio de unión del receptor de las formas activas de VEGF-A, impidiendo la interacción con los receptores de la superficie de las células endoteliales, bloqueando la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Dosificación y forma de administración: 0,5 mg (0,05 mL) de solución estéril por vía intravítrea, cada cuatro semanas, hasta obtener la agudeza visual máxima, o hasta no presentar síntomas de la enfermedad (7, 8).

Precauciones: endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina, catarata traumática iatrogénica, desgarro del epitelio pigmentario de la retina. Estos efectos pueden ser causados por la vía de administración. Entre los efectos causados por el fármaco se reportaron: hemorragias no oculares, aumento de la presión intraocular, inmunogenicidad (7, 8).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a ranibizumab o cualquier componente del producto; infecciones intraoculares o perioculares; inflamación intraocular grave (7, 8).

Reacciones adversas: nasofaringitis, cefalea, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, hemorragia conjuntival, sensación de cuerpo extraño en el ojo, prurito ocular, ojo seco, aumento de la presión intraocular, artralgia. A nivel cardiovascular puede ocasionar: tromboembolismo arterial, fibrilación atrial; así mismo accidente cerebrovascular. (7, 8).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: debe ser administrados por médicos con especialización en oftalmología con experiencia en administración de inyecciones intravítreas, cirujanos de retina y vítreo; bajo condiciones asépticas; puede administrarse de forma ambulatoria u hospitalizada. Debe instruirse a los pacientes en el manejo de síntomas infarto del miocardio, ataque cardíaco, posibles hemorragias y aumento en la inflamación ocular (8).

1.2.3. Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (13 de noviembre de 2014), se evidenció un registro sanitario vigente, para solución inyectable de 10mg/ml, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE. (9)

Indicación aprobada de acuerdo a la ETE: “degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular” (9)

1.2.4. Fuentes de financiación:

Ranibizumab no está cubierto por el POS, se financia a través de recobros y gastos de bolsillo.

1.2.5. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia pos comercialización, que se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para ranibizumab

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Enero 2007	Reporte de alta incidencia de infarto en ensayo clínico controlado para degeneración macular generada por la edad, en el grupo que recibió dosis de 0,5mg la incidencia fue mayor que en el grupo que recibió 0,3mg, (1.2% versus 0.3%, respectivamente; P=0.02). La frecuencia de las dosis no es la misma que las aprobadas por la agencia.	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152684.htm
	Agosto de 2012	Ranibizumab puede ocasionar aumento de la presión intraocular después de su administración, además puede generar eventos tromboembólicos como ataque cardíaco no fatal, infarto del miocardio no fatal o muerte vascular. En el caso de los estudios clínicos de edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, la tasa de ocurrencia de este tipo de eventos fue 0,2% para el brazo con ranibizumab y 0,4% en el brazo control; mientras que para degeneración macular ocasionada por la edad, la tasa durante el primer año correspondió a 1.9% en el grupo tratado con ranibizumab frente a 1.1% del brazo control; en el segundo año la tasa correspondió a 2,6% en el grupo tratado frente a 2,9% del grupo control.	
INVIMA		No se evidenció información	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		No se evidenció información	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
MHRA		Ninguna información relacionada con el principio activo. (En marzo de 2011 se presentó alerta relacionada con la calidad de las agujas de algunos lotes de medicamento):	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines

Fuente: Construcción propia con base en (7 ,9)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Los aspectos tratados por la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo están en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo médico oftalmólogo, especialista en retina y vítreo.

En pacientes con degeneración macular relacionada con la edad tipo neovascular, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con ranibizumab comparado con terapia fotodinámica, fotocoagulación, aflibercept y bevacizumab para los desenlaces de cambio en la mejor agudeza visual corregida, cambios en tomografía de coherencia óptica (grosor central de la retina), mantenimiento en la ganancia en visión y eventos adversos?

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con degeneración macular relacionada con la edad tipo neovascular.
I	Ranibizumab
C	Terapia fotodinámica, fotocoagulación, aflibercept, bevacizumab
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambio en la mejor agudeza visual corregida ▪ Cambios en tomografía de coherencia óptica (grosor central de la retina) ▪ Mantenimiento en la ganancia en visión ▪ Eventos adversos
T	No aplica

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en los siguientes pasos:

- a) Consulta de los registros sanitarios vigentes de la página web del INVIMA, para las tecnologías e indicación de interés, listado de medicamentos vitales no disponibles, además se consultó cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Resolución 5521 de 2013).
- b) Revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), con base en la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).
- c) Para delimitar la población y los comparadores se realizó la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica, identificadas en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
- Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una búsqueda no sistemática de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura.

Teniendo en cuenta los hallazgos de evidencia preliminar y bajo la consideración del experto clínico se consideró: limitar la población a pacientes con degeneración macular relacionada con la edad tipo neovascular, dado que, la historia natural, el tratamiento y pronóstico de la DMRE de tipo no neovascular, tiene un enfoque diferente por lo cual no se considera objeto de esta revisión.

En relación con los comparadores se considera importante la inclusión de bevacizumab como comparador relevante; aunque bevacizumab fue originalmente desarrollado como un fármaco contra el cáncer, ha demostrado a nivel mundial ser eficaz en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular. Bevacizumab es de uso Off label; dicha situación se soporta en el hecho de que ranibizumab se deriva del mismo grupo de moléculas del anticuerpo monoclonal bevacizumab, pero esta fue desarrollada y comercializada específicamente para uso ocular.(6) Cabe anotar que esta evaluación de efectividad y seguridad se basa metodológicamente en el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (18), el cual indica que los comparadores son las intervenciones que tienen la misma indicación de las tecnologías de interés frente a las cuales se desea conocer, de modo comparativo, los beneficios, daños o utilidad diagnóstica. Idealmente, los comparadores deben ser las tecnologías de referencia en la práctica clínica (estándares de atención).

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Para esta evaluación se realizó la consulta presencial para definir la importancia relativa de los desenlaces, con la participación de expertos clínicos de manera independiente. Empleando la escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
No se consideró ningún desenlace			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces importantes pero no críticos: Mantenimiento en la ganancia en visión.			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: Cambio en la mejor agudeza visual corregida, cambios en TCO (grosor central de la retina) y los eventos adversos.		

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. (Anexo No 2)

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con degeneración macular relacionada con la edad tipo neovascular.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Ranibizumab.

Comparadores

- Terapia fotodinámica
- Fotocoagulación
- Aflibercept
- Bevacizumab

Desenlaces

- Cambio en la mejor agudeza visual corregida
- Cambios en tomografía de coherencia óptica (grosor central de la retina)
- Mantenimiento en la ganancia en visión
- Eventos adversos

Tiempo

No aplica dado que los desenlaces pueden presentarse en etapas tanto tempranas como tardías de la enfermedad, por lo cual restringirlo a un tiempo específico no es pertinente.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
 - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción. En el caso de las revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la inclusión de nuevos estudios primarios fue restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática.

En la actualización de las revisiones sistemáticas (ver sección "Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos"), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinó con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. (Anexo No.3)

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para la búsqueda de ensayos clínicos, para la actualización de las revisiones sistemáticas de comparaciones indirectas se consultaron además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "degeneración macular relacionada con la edad" y "ranibizumab". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones no se limitó por tiempo. Para la búsqueda de estudios primarios para actualización se aplicó restricción en la fecha de publicación, y fue restringida a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se preguntó al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, acerca de la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos incluidas no fueron objeto de una actualización debido a que las búsquedas de estudios primarios para la elaboración de las mismas fueron realizadas en el primer semestre de 2014.

3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargarán en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminarán las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.4)

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que los estudios cumplierán con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumirán mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.4)

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas de comparaciones directas e indirectas, la inclusión se definió con el mejor puntaje en su evaluación con la herramienta AMSTAR o ISPOR respectivamente. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje de calidad, se tomó como fuente de evidencia la revisión con la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se consideró pertinente incluir más de una revisión cuando la evidencia provista por cada publicación fue complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

No se considerarán válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no es significativo. En el caso de revisiones sistemáticas de estudios observacionales, idealmente se incluirán las medidas del efecto ajustadas por factores de confusión.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentarán en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 185 referencias. Los resultados de la búsqueda de revisiones sistemáticas en cada base de datos consultada se presentan en el anexo No. 3.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se realizó la tamización de 141 referencias, de las cuales se evaluaron 20 en texto completo, para una selección final de cuatro estudios.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo No. 4). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 5 y 6, respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas.

La revisión sistemática de Solomon 2014 (15) fue evaluada como alta calidad (11/11), Jiang 2014 (14) fue evaluada como calidad media (7/11), y la revisión de Lanzetta 2014 (12) fue evaluada como de baja calidad (3/11). Sin embargo, teniendo en cuenta los criterios de inclusión previamente definidos, se decide excluir de las revisiones de Jiang 2014 (11) y Lanzetta 2014 (12), ante la alta calidad de la revisión de Solomon 2014 (15). Los resultados específicos de cada evaluación se presentan en el anexo No. 7.

La calidad del metanálisis de comparaciones indirectas incluido fue evaluada mediante la herramienta ISPOR para revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red.

El metanálisis de comparaciones indirectas de Schimid 2014 (13) fue evaluado como moderada calidad (6/10), sin embargo, se decide incluir este metanálisis dada la ausencia de revisiones sistemáticas que incluyan resultados acerca de aflibercept. Los resultados específicos de cada evaluación se presentan en el anexo No. 8

4.4. Síntesis de la evidencia

Para la evaluación de efectividad y seguridad se incluyó la revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15); se incluyó además el metanálisis de comparaciones indirectas de Schimid 2014 (13), pues contiene los desenlaces de efectividad y seguridad de uno de los comparadores (aflibercept), que no se reportó en el metanálisis de Solomon 2014 (15).

4.5. Descripción de los estudios

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo, que reportaron 5,496 ojos, con seguimiento de al menos 1 año. Las intervenciones evaluadas fueron: ranibizumab 0,5 mg, bevacizumab 1,25 mg, comparados con placebo o terapia fotodinámica con Verteporfin y mediante comparación indirecta entre ellos. Las medidas de efecto reportadas fueron RR y DEM. Los desenlaces evaluados fueron: mejor agudeza visual corregida medida en LogMar (mejoría en 15 letras o más), promedio de cambio en el grosor central de la retina y eventos adversos oculares y sistémicos.

El metanálisis de comparaciones indirectas Schimid 2014 (13) incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales no se reporta la calidad individual, que reportaron 8,815 individuos. Las intervenciones evaluadas fueron: ranibizumab 0,3 mg y 0,5 mg, bevacizumab 1,25 mg, aflibercept 0,5 mg y 2 mg, comparados con placebo. Los desenlaces reportados fueron letras ganadas y eventos adversos serios y evento tromboembólicos sistémicos. Las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia se presentan de manera detallada en el anexo No. 9.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Cambio en la mejor agudeza visual corregida

- Ranibizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), incluyó tres ensayos clínicos aleatorizados (ANCHOR 2006, MARINA 2006 y PIER 2008) que comparan ranibizumab 0,3 mg y 0,5 mg con placebo o terapia fotodinámica con verteporfin, estos estudios no fueron combinados dada su alta heterogeneidad (I^2 de 80%), sin embargo, se reporta que el cambio en la mejor agudeza visual corregida de ranibizumab cuando se compara con placebo o terapia fotodinámica con verteporfin, se encuentra a favor de ranibizumab, con las siguientes medidas de asociación RR 6.79 (IC 95% 3.41 a 13.54) en ANCHOR 2006 y RR 5.81 (IC 95% 3.29 a 10.26) en MARINA 2006.

En el metanálisis de comparaciones indirectas de Schimid 2014 (13), se reporta que el desenlace de letras ganadas se encuentra a favor de ranibizumab 0.3 mg 2.39% (IC 95% 1.59 a 3.19; $p < 0.001$) y ranibizumab 0.5 mg 3.56% (IC 95% 2.58 a 4.13; $p < 0.001$).

- Bevacizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), incluyó dos ECA, la medida de efecto global se estos dos estudios fue RR 7.80 (IC 95% 2.44 a 24.98) a favor del bevacizumab cuando se compara con tratamiento control.

En el metanálisis de comparaciones indirectas Schimid 2014 (13), se reporta que el desenlace de letras ganadas no existe diferencia estadísticamente significativa.

- Aflibercept comparado con placebo

En el metanálisis de comparaciones indirectas Schimid 2014 (13), reportó que el desenlace de mayor porcentaje de letras ganadas fue a favor de aflibercept 2 mg 3,44% (IC del 95%: 1,73 a 5,14; $p < 0,001$). La dosis de aflibercept 0,5 mg no fue estadísticamente significativa.

- Ranibizumab comparado con bevacizumab

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), se incluyeron seis estudios de no inferioridad (CATT 2011, IVAN 2013, GEFAL 2013; MANTA 2013; Subramanian 2010, Biswas 2011) para este desenlace. El cambio de la mejor agudeza visual corregida tanto al primer año como al segundo año de seguimiento no reportó significancia estadística, la homogeneidad de estos estudios fue de (I^2 34%).

4.6.2. Cambios en la tomografía de coherencia óptica (grosor central de la retina)

- Ranibizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

Ni la revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), ni el metanálisis de comparaciones indirectas Schimid 2014 (13), incluyó evidencia para este desenlace.

- Bevacizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

En la revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), se reportó que la media de grosor central de la retina con seguimiento de 54 semanas no fue estadísticamente significativo para esta comparación.

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), no reportó este desenlace.

- Afibercept comparado con placebo

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), no reportó este desenlace.

- Ranibizumab comparado con bevacizumab

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), reporta que los participantes tratados con bevacizumab mostraron una menor reducción en el grosor central de la retina comparado con los participantes tratados con ranibizumab en cuatro ensayos (DEM -13,97; IC 95%: -26,52 a -1,41). Esta diferencia no se considera clínicamente significativa pues cae dentro del rango típico de error de medición, según se reporta en este estudio.

4.6.3. Mantenimiento en la ganancia de visión

- Ranibizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), reportó que los datos sobre el mantenimiento de la agudeza visual estaban disponibles en el estudio de ANCHOR 2006; en el grupo de ranibizumab el mantenimiento de la agudeza visual (igual o mejor) comparado con tratamiento control, fue mejor para ranibizumab al año con un RR de 2,53 (IC 95% 1,95 a 3,27) y a los dos años la estimación del efecto fue de 2,71 (IC 95 % 2,08-3,54).

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), no reportó este desenlace.

- Bevacizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

En la revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), se reportó que el estudio de Sacu 2009, mostro una mayor proporción de participantes en el grupo de bevacizumab (11/14) que mantuvo la agudeza visual a un año, en comparación con los participantes en el grupo control (5/14) (RR 2,20; IC del 95 % 1,03 a 4,68).

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), no reportó este desenlace.

- Afibercept comparado con placebo

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), no reportó este desenlace.

- Ranibizumab comparado con bevacizumab

En la revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), se describe que este desenlace no se incluyó en cuatro de los seis estudios incluidos, y para los dos que lo incluyeron no se presenta la estimación del efecto.

4.6.4. Eventos adversos

- Ranibizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

El estudio de Solomon 2014 (15), reportó al año de seguimiento la inflamación ocular como el único evento adverso estadísticamente significativo con un RR de 2.71 [IC 95 % 1.36, 5.42]. A los dos años de seguimiento, se presentó elevación de la presión ocular con un RR de 4.81 [IC 95 % 2.63, 8.81] e inflamación ocular 3.91 [IC 95 % 1.89, 8.09], así como hemorragia no ocular con un RR de 1.64 [IC 95 % 1.05, 2.55].

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), reportó que existe una mayor probabilidad de eventos adversos severos en ranibizumab comparado con placebo con las siguiente proporción del efecto. Ranibizumab 0.3 mg 4.41% (IC 95% 3.42 a 5.40; $p < 0.001$), ranibizumab 0.5 mg 5.33% (IC 95% 4.37 a 6.30; $p < 0.001$). También para los eventos tromboticos sistémicos ranibizumab 0.3 mg 3.63% (IC 95% 2.69 a 4.56; $p < 0.001$), ranibizumab 0.5 mg 3.94% (IC 95% 3.02 a 4.86; $p < 0.001$),

- Bevacizumab comparado con tratamiento control (placebo o terapia fotodinámica con verteporfin)

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), reportó este desenlace con los hallazgos de un estudio, sin embargo, no se reporta significancia estadística en ninguno.

- Aflibercept comparado con placebo

El metanálisis de comparaciones indirectas Schmid 2014 (13), reportó que los eventos adversos serios son más altos con aflibercept cuando se compara con placebo. La proporción del efecto fue de aflibercept 0,5 mg 5,65 % (IC del 95 % 3.28 a 8.2; $p < 0,001$) y aflibercept 2 mg 5,29 % (IC del 95%: 3,18 a 7,39; $p < 0,001$). Para los eventos tromboembolicos sistémicos se identificó que son más altos con aflibercept cuando se compara con placebo, la proporción del efecto fue de aflibercept 0,5 mg 3,94 % (IC del 95 %: 1,03 a 6,84; $p = 0,008$), para la dosis de 2 mg no se pudo calcular el estimado.

- Ranibizumab comparado con bevacizumab

La revisión sistemática y metanálisis de Solomon 2014 (15), reportó que se presentaron reportes diferentes de eventos adversos a través de todos los estudios. Al año se reporta que 18% de los participantes en los grupos de bevacizumab en comparación con el 14% de los participantes en los grupos tratados con ranibizumab experimentaron al menos un acontecimiento adverso grave (RR 1,27; IC del 95%: 1,06 a 1,52): al comparar bevacizumab con ranibizumab se encontró que bevacizumab tiene riesgo de producir desordenes gastrointestinales RR 2.24 [IC del 95 % 1.10, 4.55], presencia de procedimientos médicos o quirúrgicos 2.24 [IC del 95 % 1.10, 4.55].

A los dos años de seguimiento se encontró que al comparar bevacizumab con ranibizumab, el bevacizumab presenta al menos un acontecimiento adverso grave 1.20 [IC del 95 % 1.05, 1.37], desordenes gastrointestinales 2.74 [IC del 95 % 1.49, 5.02].

Debido al pequeño número de eventos, las estimaciones de riesgo para estos eventos adversos son imprecisos.

- Ranibizumab comparado con Aflibercept

El metanálisis de comparaciones indirectas Schimid 2014 (13), reportó que contrastando el porcentaje de ganancia de letras con la diferencia porcentual en efectos secundarios graves, las dos dosis más altas de ranibizumab y aflibercept muestran ligeramente mayor efectividad que ranibizumab 0,3 mg a expensas de un mayor porcentaje de efectos secundarios graves. Mientras aflibercept 0,5 mg es ligeramente más eficiente que ranibizumab 0,3 mg, bevacizumab 1.25 mg no lo es.

A continuación se presentan las tablas GRADE incluidas en la revisión de Solomon 2014 (15)

Ranibizumab compared with control for neovascular age-related macular degeneration						
Participant or population: people with neovascular age-related macular degeneration						
Settings: clinical centers						
Intervention: intravitreal injections of ranibizumab						
Comparison: sham injections with or without verteporfin photodynamic therapy						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Ranibizumab				
Gain of 15 letters or more visual acuity at one year	59 per 1000	230 per 1000 (93 to 566)	see comment	1322 (3)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Meta-analysis not performed due to high I ² (80%).
Loss of fewer than 15 letters visual acuity at one year	610 per 1000	934 per 1000 (861 to 1000)	RR 1.53 (1.41 to 1.64)	1322 (3)	⊕⊕⊕⊕ high	
Mean change in visual acuity at one year (number of letters)	The mean change across control groups ranged from a loss of 10 to 16 letters	The mean change in visual acuity in the ranibizumab groups was on average 17.80 more letters gained (95% CI 15.95 letters to 19.65 letters)	MD 17.80 (15.95 to 19.65)	1322 (3)	⊕⊕⊕⊕ high	
Reduction in central retinal thickness at one year	-	-	-	-	-	We were unable to find data on central retinal thickness in reports from any of the three included trials comparing ranibizumab with control interventions

Mean change in vision-related quality of life	The mean change across control groups in vision-related quality of life scores ranged from -3 to 2 points	The mean change across control groups in vision-related quality of life scores ranged from 5 to 7 points	MD 6.69 (3.38 to 9.99)	1134 (2)	⊕⊕⊕○ moderate²	Using the NEI-VFQ questionnaire with a 10-point difference considered as being clinically meaningful
Serious systemic adverse events at one year	Range of 5 to 83 per 1000 for various systemic adverse events	Range of 0 to 55 per 1000 for various systemic adverse events	Range of RRs 0.17 (0.01 to 4.24) to 2.08 (0.23 to 18.45)	603 (2)	⊕⊕⊕○ moderate³	
Serious ocular adverse events at one year	Range of 0 to 68 per 1000 for various ocular adverse events	Range of 3 to 118 per 1000 for various ocular adverse events	Range of RRs 0.52 (0.03 to 8.25) to 2.71 (1.36 to 5.42)	603 (2)	⊕⊕⊕○ moderate³	

*The basis for the **assumed risk** is estimated by the proportion with the event in the control group. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; MD: mean difference

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Gain of vision outcome downgraded due to high statistical heterogeneity

² Quality of life outcomes downgraded due to not all studies reporting this outcome and non-clinically significant results. ³ Adverse events downgraded to moderate quality as not all eligible trials reported all types of adverse events and numbers were small (<1%) for many specific adverse events

Bevacizumab compared with control for neovascular age-related macular degeneration						
Participant or population: people with neovascular age-related macular degeneration Settings: clinical centers Intervention: intravitreal injections of bevacizumab Comparison: standard therapy (intravitreal injections of pegaptanib, verteporfin photodynamic therapy with or without triamcinolone acetonide, or sham injections)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Bevacizumab				
Gain of 15 letters or more visual acuity at one year	38 per 1000	293 per 1000 (92 to 937)	RR 7.80 (2.44 to 24.98)	159 (2)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Loss of fewer than 15 letters visual acuity at one year	700 per 1000	896 per 1000 (763 to 1000)	RR 1.28 (1.09 to 1.50)	159 (2)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Mean change in visual acuity at one year (number of letters)	-	-	-	-	-	The mean change from baseline in visual acuity was 7.0 letters in the bevacizumab group and -9.4 letters in the control group in one study. The second study reported participants in the bevacizumab group gained 8 letters on average and participants in the control group lost 3 letters on average

Reduction in central retinal thickness at one year	-	-	-	-	-	The mean change was -91 μm in the bevacizumab group and -55 μm in the control group in one study and -113 μm in the bevacizumab group and -72 μm in the control group in the other study
Mean change in vision-related quality of life	-	-	-	-	-	Outcome not assessed by these trials.
Serious systemic adverse events at one year	15 per 1000 experienced any systemic adverse event	31 per 1000 (3 to 331)	RR 2.03 (0.19 to 21.85)	131 (1)	⊕⊕○○ low ²	
Serious ocular adverse events at one year	91 per 1000 experienced any ocular adverse event	169 per 1000 (66 to 431)	RR 1.86 (0.73 to 4.74)	131 (1)	⊕⊕○○ low ²	
<p>*The basis for the assumed risk is estimated by the proportion with the event in the control group. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; RR: risk ratio; MD: mean difference</p>						
<p>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.</p> <p>¹ Vision outcomes downgraded to moderate quality due to small sample sizes ² Adverse events downgraded to low quality as sample sizes were small and numbers of events were small (<1%) for many specific adverse events</p>						

5. Discusión

En esta evaluación de efectividad y seguridad de ranibizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular, se encontró que en relación con la efectividad el ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida y el mantenimiento en la ganancia de visión comparado con placebo y terapia fotodinámica. Al realizar la comparación cabeza a cabeza entre ranibizumab y bevacizumab para estos desenlaces se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas. Para el desenlace de cambio en la tomografía de coherencia óptica no se encontró significancia clínica ni estadística para ninguna de las comparaciones.

En relación con la seguridad del tratamiento para degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept cuando se comparan con placebo o terapia fotodinámica tanto al año como a los dos años de seguimiento, presentan aumento del riesgo de eventos adversos tanto oculares como sistémicos; al comparar ranibizumab con bevacizumab se reporta aumento del riesgo de desórdenes gastrointestinales y por lo menos un evento adverso serio en los pacientes tratados con bevacizumab. En la comparación indirecta de ranibizumab con aflibercept se encontró una probabilidad aumento del riesgo de eventos adversos serios en los dos medicamentos.

En la revisión sistemática y metanálisis realizada por Cheng 2014 (17), se concluye que bevacizumab y ranibizumab tienen efectividad equivalente. La revisión sistemática y metanálisis realizada por Moja y colab 2014 (23), se concluye que cuando se compara bevacizumab y ranibizumab en términos de seguridad los efectos son similares a excepción de los desórdenes gastrointestinales. En el metanálisis de Kodjikian 2014 (21) se reporta que ranibizumab y bevacizumab tienen efectos equivalentes en la agudeza visual y alto riesgo de eventos adversos serios; los hallazgos actualizados reportados en la literatura coinciden con los resultados presentados en este reporte.

Se considera que la limitación más importante de esta revisión es la ausencia de evidencia que realice comparaciones directas entre la intervención y cada uno de sus comparadores, asociado al escaso reporte de los eventos adversos tanto oculares como sistémicos, que para el caso de este reporte fueron extraídos de comparaciones con placebo o indirectas. Otro aspecto relevante es la falta de precisión de los estudios dada por intervalos de confianza amplios. Las conclusiones aquí emitidas se basan en la evidencia disponible identificada y pueden ser generalizables a la población con degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular, teniendo en cuenta las limitaciones ya expuestas; también pueden ser empleadas como un insumo para los tomadores de decisiones. Teniendo en cuenta que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial son

igualmente efectivos según la evidencia disponible, es importante considerar la elaboración de un estudio de minimización de costos como insumo adicional para la toma de decisiones. Es importante considerar para futuras investigaciones la comparación cabeza a cabeza de todos los medicamentos considerados en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular, así como, el seguimiento a largo plazo, para determinar de manera más certera la seguridad de estos medicamentos, y así determinar cuál es el medicamento de elección en este contexto.

6. Conclusiones

6.1. Efectividad

En esta evaluación de efectividad y seguridad de ranibizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular, se encontró que en relación a la efectividad el ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida y el mantenimiento en la ganancia de visión comparado con placebo y terapia fotodinámica. Al realizar la comparación cabeza a cabeza entre ranibizumab y bevacizumab para estos desenlaces se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas. Para el desenlace de cambio en la tomografía de coherencia óptica no se encontró significancia clínica ni estadística para ninguna de las comparaciones.

6.2. Seguridad

En relación con la seguridad del tratamiento para degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept cuando se comparan con placebo o terapia fotodinámica tanto al año como a los dos años de seguimiento, presentan aumento del riesgo de eventos adversos tanto oculares como sistémicos; al comparar ranibizumab con bevacizumab se reporta aumento del riesgo de desórdenes gastrointestinales y por lo menos un evento adverso serio en los pacientes tratados con bevacizumab. En la comparación indirecta de ranibizumab con aflibercept se encontró que contrastando el porcentaje de ganancia de letras con la diferencia porcentual en efectos secundarios graves, las dos dosis más altas de ranibizumab y aflibercept muestran ligeramente mayor efectividad a expensas de un mayor porcentaje de efectos secundarios graves.

Referencias bibliográficas

1. National Institute for Health and Care Excellence. "Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration." (2003). (NICE technology appraisal guidance 68). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta68.
2. American Optometric Association. "Optometric clinical practice guideline for care of the patient with age-related macular degeneration." (2004). American Optometric Association: 1,44.
3. Lim, L. S., et al. (2012). "Age-related macular degeneration." *The Lancet* 379(9827): 1728-1738.
4. Sociedad española de retina y vítreo. "Guía de práctica clínica de la SERV para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad " (2009): 1,24. Disponible en: www.serv.es
5. Pareja-ríos a, serrano-garcía m, marrero-saavedra m, abraldes-lópez v, reyes-rodríguez m, cabrera-lópez f, et al. guías de práctica clínica de la serv: manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. retinopatía diabética y edema macular. *arch soc esp oftalmol*. 2009;84:429-50.
6. methodology wccfds. whocc - atc/DDD index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
7. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ranibizumab - Lucentis. Find a Medicine: European Medicines Agency, 2014.
8. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
9. INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
10. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
11. MHRA MaHPRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>
12. Lanzetta, P., et al. (2013). "Different anti-vascular endothelial growth factor treatments

- and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: A literature review." British Journal of Ophthalmology **97**(12): 1497-1507.
13. Schmid, M. K., et al. (2014). "Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: A trade-off analysis." British Journal of Ophthalmology.
 14. Jiang, S., et al. (2014). "Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab." J Clin Pharm Ther **39**(3): 234-239.
 15. Solomon SD, L. K., Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS (2014) Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews
 16. Abouammoh, M. and S. Sharma (2011). "Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration." Current Opinion in Ophthalmology **22**(3): 152-158.
 17. Chen, G., et al. (2014). "Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A meta-analysis of randomized controlled trials." Retina.
 18. Das, R. A., et al. (2011). "Combined treatment modalities for age related macular degeneration." Current Drug Targets **12**(2): 182-189.
 19. Ip, M. S., et al. (2008). "Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Age-Related Macular Degeneration. A Report by the American Academy of Ophthalmology." Ophthalmology **115**(10): 1837-1846.
 20. Iu, L. P. and A. K. Kwok (2007). "An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration." Hong Kong Medical Journal **13**(6): 460-470.
 21. Kodjikian, L., et al. (2014). "Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials." Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.
 22. Mitchell, P. (2011). "A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab." Current Medical Research & Opinion **27**(7): 1465-1475.
 23. Moja, L., et al. (2014) Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD011230.pub2
 24. Pitlick, J. M., et al. (2012). "Bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration." Annals of Pharmacotherapy **46**(2): 290-296.
 25. Schmucker, C., et al. (2012). "A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard." PLoS ONE [Electronic Resource] **7**(8): e42701.
 26. Schmucker, C., et al. (2010). "Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review." Current Opinion in Ophthalmology **21**(3): 218-226.

27. Schmucker, C., et al. (2011). "Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review." British Journal of Ophthalmology **95**(3): 308-317.
28. Sophie, R., et al. (2012). "Aflibercept: A Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases." Biologics in Therapy **2**(1): 1-22.
29. van der Reis, M. I., et al. (2011). "A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections." Retina **31**(8): 1449-1469.
30. Vedula, S. S. and M. G. Krzystolik (2008). "Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration." Cochrane Database of Systematic Reviews (2): CD005139.
31. Virgili, G., et al. (2011). "Pharmacological treatments for neovascular age-related macular degeneration: can mixed treatment comparison meta-analysis be useful?" Current Drug Targets **12**(2): 212-220.
32. Wang, W. and X. Zhang (2014). "Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: A meta-analysis." PLoS ONE **9**(10).
33. Wu, B., et al. (2014). "Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials." PLoS ONE **9**(7).
34. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
35. Rodríguez FJ, Posso H, Abdala C, Vergara O, Varón C. prevalencia y factores de riesgo en degeneración macular relacionada con la edad en Colombia. Journal of the Colombian Society of ophthalmology **42**(2): 117-127.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para ranibizumab.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2007M-0007158	Lucentis 10 mg /ml solución inyectable	<p>Forma farmacéutica: SH - soluciones.</p> <p>Concentración: 10mg/ml</p> <p>Vía de administración: Intraocular</p> <p>Presentación: Caja por vial unidosis de vidrio tipo I transparente de 0,3ml para extraer 0,05ml Caja por vial unidosis de vidrio tipo I transparente de 0,23ml para extraer 0,05ml con 0,5mg</p>	<p>Está indicado para el tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP); degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular; pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD); .manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico; disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).</p>	Novartis Pharma AG.

Fuente: Construcción propia con base en (8)

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Ranibizumab
Código ATC	S01LA04
Grupo farmacológico	Agentes antineovascularizantes
Mecanismo de acción	<p>Es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular humano tipo A (VEGF-A), este factor, contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), produciendo neovascularización y fugas en los modelos de angiogénesis ocular.</p> <p>Ranibizumab se adhiere al sitio de unión del receptor de las formas activas de VEGF-A, impidiendo la interacción con los receptores de la superficie de las células endoteliales, bloqueando la proliferación de células endoteliales, la pérdida vascular, y la formación de nuevos vasos sanguíneos.</p>
Indicación INVIMA	<p>Está indicado para el tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP); degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular; pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD); .manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico; disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).</p>
Forma farmacéutica y concentración	10 mg /ml solución inyectable
Dosificación	0,5 mg administrado en forma de inyección intravítrea, cada cuatro semanas, hasta obtener la agudeza visual máxima, o hasta no presentar síntomas de la enfermedad.
Precauciones	Endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina o agujeros maculares, catarata traumática iatrogénica, efectos sistémicos como hemorragias no oculares, aumento de la presión intraocular, desgarro del epitelio pigmentario de la retina.

Aspecto	Información
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a Ranibizumab o cualquier componente del producto; infecciones intraoculares o perioculares; Inflamación intraocular grave.
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser manejado por un médico con especialización en oftalmología con experiencia en administración de inyecciones intravítreas. Puede ser empleado en hospitalización o de forma ambulatoria con especial seguimiento, su administración se debe realizar en condiciones asépticas.
¿Está autorizado para ser comercializado en el país?	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontró un registro sanitario, el cual incluye la indicación. La información completa del registro sanitario se muestra en el anexo No.1.

Fuente: Construcción propia con base en (8,9)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Mejor agudeza visual corregida	9
Cambios en tomografía de coherencia óptica (grosor central de la retina)	9
Mantenimiento en la ganancia en visión	6
Eventos adversos	7

Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: mejor agudeza visual corregida, cambios en tomografía de coherencia óptica (grosor central de la retina) y eventos adversos; y como desenlaces importantes pero no críticos: mantenimiento en la ganancia en visión.

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (maximizes specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp macular Degeneration/ 16973 2. macular Degeneration.tw. 12331 3. (degeneration\$ adj5 macular).tw. 12494 4. (age adj5 related adj5 maculopath\$).tw. 758 5. (macular adj5 degeneration\$ adj5 Age adj5 Related).tw. 10310 6. (macular adj5 dystroph\$).tw. 1296 7. (age adj5 related adj5 macular adj5 degeneration\$).tw. 10315 8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 1258 9. ranibizumab.tw. 1389 10. exp photodynamic therapy/ 13694 11. photodynamic therapy.tw. 10943 12. (Photodynamic adj5 therap\$).tw. 11174 13. 10 or 11 or 12 15797 14. exp Laser Coagulation/ 6359 15. Laser Coagulation.tw. 1085 16. (thermocoagulation\$ adj5 Laser).tw. 30 17. (coagulation\$ adj5 laser).tw. 1568 18. 14 or 15 or 16 or 17 7404 19. aflibercept.tw. 231 20. bevacizumab.tw. 7711 21. 9 or 13 or 18 or 19 or 20 31035 22. 8 and 21 3733 23. limit 22 to "reviews (maximizes specificity)" 95
Referencias identificadas	95
Referencias sin duplicados	87

Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 2	
Tipo de búsqueda	Actualización
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'age related macular degeneration'/exp 12,577 #2 age AND related AND macular AND degeneration:ab,ti 12,590 #3 'age related near/2 macula degeneration':ab,ti0 #4 'degeneration macula near/2 senile':ab,ti0 #5 'retina macula near/2 age related near/2 degeneration':ab,ti0 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #516,299 #7 'ranibizumab'/exp4,001 #8 'ranibizumab':ab,ti1,903 #9 #7 OR #84,090 #10 'photodynamic therapy'/exp16,108 #11 'photodynamic therapy':ab,ti14,059 #12 'photodynamic near/2 treatment':ab,ti0 #13 #10 OR #11 OR #1219,518 #14 'laser coagulation'/exp20,263 #15 'laser coagulation':ab,ti1,371 #16 'coagulation near/2 light':ab,ti0 #17 'endophotocoagulation':ab,ti173 #18 'laser near/2 photocoagulation':ab,ti0 #19 photocoagulation:ab,ti9,629 #20 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #1922,569 #21 'aflibercept'/exp1,786 #22 aflibercept:ab,ti512 #23 #21 OR #221,825 #24 'bevacizumab'/exp32,602 #25 'bevacizumab':ab,ti14,596 #26 #24 OR #2533,237 #27 #13 OR #20 OR #23 OR #2672,834 #28 #6 AND #9 AND #271,635 #29 #6 AND #9 AND #27 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim 67
Referencias identificadas	67
Referencias sin duplicados	67

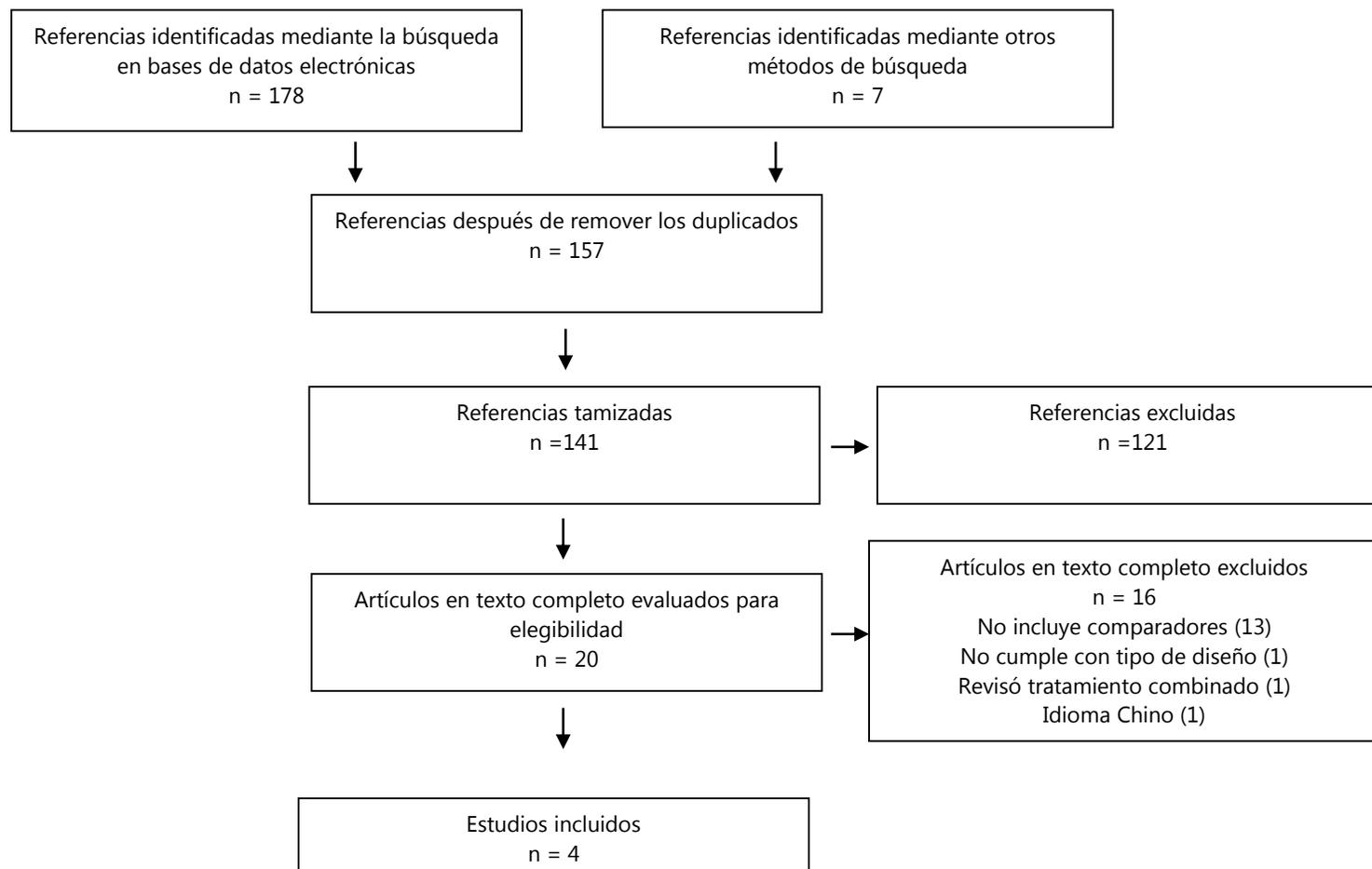
Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 3

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Database of Systematic Reviews • Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	13/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Macular Degeneration 1511 ranibizumab 392 photodynamic therapy 1009 Laser Coagulation 889 aflibercept 60 bevacizumab 1243 #3 or #4 or #5 or #6 3056 #1 and #2 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews only) 11
Referencias identificadas	11
Referencias sin duplicados	11

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	07/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(degeneracion macular relacionada con la edad)) AND (tw:(ranibizumab)) AND (tw:(terapia fotodinámica)) OR (tw:(laser fotocuagulación)) OR (tw:(aflibercept)) OR (tw:(bevacizumab)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) 5
Referencias identificadas	5
Referencias sin duplicados	5

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Lanzetta, P., et al. (2013). "Different anti-vascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: A literature review." British Journal of Ophthalmology **97**(12): 1497-1507.

Schmid, M. K., et al. (2014). "Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: A trade-off analysis." British Journal of Ophthalmology.

Jiang, S., et al. (2014). "Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab." J Clin Pharm Ther **39**(3): 234-239.

Solomon SD, L. K., Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS (2014) Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Abouammoh, M. and S. Sharma (2011). "Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration." Current Opinion in Ophthalmology **22**(3): 152-158. No incluye comparadores aflibercept, no reporta medidas de efecto global, fecha de búsqueda de realizada en el artículo 2011.

Chen, G., et al. (2014). "Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A meta-analysis of randomized controlled trials." Retina. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo diciembre 2013.

Das, R. A., et al. (2011). "Combined treatment modalities for age related macular degeneration." Current Drug Targets **12**(2): 182-189. Revisa tratamientos combinados.

Ip, M. S., et al. (2008). "Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Age-Related Macular Degeneration. A Report by the American Academy of Ophthalmology." Ophthalmology **115**(10): 1837-1846. No incluye comparadores aflibercept, no incluye medidas de efecto global, fecha de búsqueda de realizada en el artículo 2008.

Kodjikian, L., et al. (2014). "Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials." Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo octubre de 2013.

Mitchell, P. (2011). "A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab." Current Medical Research & Opinion **27**(7): 1465-1475. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo 2011.

Moja, L., et al. (2014) Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD011230.pub2. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica.

Pitlick, J. M., et al. (2012). "Bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration." Annals of Pharmacotherapy **46**(2): 290-296. No incluye comparadores.

Schmucker, C., et al. (2012). "A safety review and meta-analyses of bevacizumab and

ranibizumab: off-label versus goldstandard." PLoS ONE [Electronic Resource] **7**(8): e42701. No incluye comparadores aflibercept.

Schmucker, C., et al. (2010). "Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review." Current Opinion in Ophthalmology **21**(3): 218-226. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica.

Schmucker, C., et al. (2011). "Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review." British Journal of Ophthalmology **95**(3): 308-317. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo 2010.

Sophie, R., et al. (2012). "Aflibercept: A Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases." Biologics in Therapy **2**(1): 1-22. Excluido por tipo de diseño.

Van der Reis, M. I., et al. (2011). "A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections." Retina **31**(8): 1449-1469. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo 2011.

Virgili, G., et al. (2011). "Pharmacological treatments for neovascular age-related macular degeneration: can mixed treatment comparison meta-analysis be useful?" Current Drug Targets **12**(2): 212-220. No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo 2011.

Wang, W. and X. Zhang (2014). "Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: A meta-analysis." PLoS ONE **9**(10). No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo diciembre de 2013.

Wu, B., et al. (2014). "Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials." PLoS ONE **9**(7). No incluye comparadores aflibercept y terapia fotodinámica, fecha de búsqueda de realizada en el artículo agosto 2013.

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Solomon 2014 (15)	Jiang 2014 (14)	Lanzetta 2013 (12)
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori?</p> <p>Se establecieron antes de conducir la revisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La pregunta de investigación. • Los criterios de inclusión. 	Si	Si	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. • Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si	Si	No
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. • El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). • Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. • Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios 	Si	No	No

Criterio	Solomon 2014 (15)	Jiang 2014 (14)	Lanzetta 2013 (12)
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. • Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si	No	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si	Si	No
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. • Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si	Si	Si

Criterio	Solomon 2014 (15)	Jiang 2014 (14)	Lanzetta 2013 (12)
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si	Si	No

Criterio	Solomon 2014 (15)	Jiang 2014 (14)	Lanzetta 2013 (12)
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si	No	No
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si	Si	No

Criterio	Solomon 2014 (15)	Jiang 2014 (14)	Lanzetta 2013 (12)
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No	No	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si	Si	Si
Calidad global †	11/11 Alta	7/11 media	3/11 baja

Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Schmid 2014 (13)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	Si
	¿Las medidas de resultado son descritas?	No
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis 	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No*

	Criterio	Schmid 2014 (13)
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	No**
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No*
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco 	Si
Calidad global		6/10 Moderada

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

* No se presenta los resultados del análisis de sensibilidad.

** No se presenta la red de evidencia

Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Solomon 2014 (15)	Schmid 2014 (13)
Tipo de revisión	Revisión sistemática y Metanálisis	Metanálisis en red (análisis de tendencia)
Población	Pacientes con degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular	Pacientes con degeneración macular relacionada con la edad
Subgrupos	Ninguno	Ninguno
Comparaciones	Se compararon medicamentos anti-VEGF (ranibizumab y bevacizumab) comparados con no tratamiento (placebo o terapia fotodinámica)	Aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, comparados contra placebo. Para el análisis de tendencia se compararon los parámetros de efectividad (letras ganadas) y los eventos adversos serios.
Desenlaces	Cambio en la mejor agudeza visual (mejoría en 15 letras o más), cambio promedio en el grosor central de la retina, eventos adversos oculares y sistémicos.	Letras ganadas, eventos adversos, eventos tromboticos sistémicos.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	12 ensayos clínicos aleatorizados; pacientes incluidos en todos los estudios (5,496 ojos)	11 ensayos clínicos aleatorizados pacientes incluidos en todos los estudios (8,815)
Bases de datos consultadas	CENTRAL, Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, OvidMEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE (January 1946 to March 2014), EMBASE (January 1980 to March 2014), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (January 1982 to March 2014), the metaRegister of Controlled Trials (mRCT), Clinical-Trials.gov and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	Medline, PreMedline, EMBASE, SCOPUS, Cochrane Library.
Fuentes de literatura gris	Manual y en Association for Research in Vision & Ophthalmology (ARVO)	Búsqueda manual y Science Citation Index Database.
Fecha de búsqueda	27 de Marzo de 2014	junio de 2013
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 1980 a marzo de 2014.	No se reporta
Restricciones de lenguaje	Ninguno	No se reporta
Otros límites empleados	No se reporta	No se reporta

<p>Calidad de los estudios primarios</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Random sequence generation (selection bias)</th> <th>Allocation concealment (selection bias)</th> <th>Masking of participants (performance bias)</th> <th>Masking of study personnel (performance bias)</th> <th>Masking of outcome assessment (detection bias)</th> <th>Incomplete outcome data (attrition bias)</th> <th>Selective reporting (reporting bias)</th> <th>Other bias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABC 2010</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>ANCHOR 2006</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>Blewas 2011</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>CATT 2011</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>OEFAL 2013</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>MAN 2013</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>MANTA 2013</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>MARINA 2006</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>PIER 2008</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>Sacu 2009</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Subramanian 2010</td> <td>?</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>VISION 2004</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> </tr> </tbody> </table>		Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants (performance bias)	Masking of study personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	ABC 2010	+	+	+	+	+	+	?	+	ANCHOR 2006	+	+	+	+	+	+	+	?	Blewas 2011	+	?	?	+	+	+	?	+	CATT 2011	+	+	?	+	+	?	+	+	OEFAL 2013	+	+	+	+	+	?	?	+	MAN 2013	+	+	+	+	+	?	?	+	MANTA 2013	+	+	+	+	+	?	+	+	MARINA 2006	+	+	+	+	+	+	+	?	PIER 2008	+	?	+	+	+	+	+	?	Sacu 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	Subramanian 2010	?	+	+	+	+	+	?	+	VISION 2004	+	+	+	+	+	+	+	?	<p>No se reporta</p>
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants (performance bias)	Masking of study personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias																																																																																																															
ABC 2010	+	+	+	+	+	+	?	+																																																																																																															
ANCHOR 2006	+	+	+	+	+	+	+	?																																																																																																															
Blewas 2011	+	?	?	+	+	+	?	+																																																																																																															
CATT 2011	+	+	?	+	+	?	+	+																																																																																																															
OEFAL 2013	+	+	+	+	+	?	?	+																																																																																																															
MAN 2013	+	+	+	+	+	?	?	+																																																																																																															
MANTA 2013	+	+	+	+	+	?	+	+																																																																																																															
MARINA 2006	+	+	+	+	+	+	+	?																																																																																																															
PIER 2008	+	?	+	+	+	+	+	?																																																																																																															
Sacu 2009	+	+	+	+	+	+	+	+																																																																																																															
Subramanian 2010	?	+	+	+	+	+	?	+																																																																																																															
VISION 2004	+	+	+	+	+	+	+	?																																																																																																															
<p>Fuentes de financiación</p>	<p>No se recibió financiación de la industria farmacéutica.</p>	<p>No se recibió financiación de la industria farmacéutica.</p>																																																																																																																					
<p>Conclusiones</p>	<ul style="list-style-type: none"> Los resultados de esta revisión indican que la eficacia de los agentes anti-VEGF (ranibizumab y bevacizumab) en cuanto al mantenimiento de la agudeza visual; ranibizumab y bevacizumab también se mostró a mejorar la agudeza visual. La información disponible sobre los efectos adversos de cada medicamento no sugieren una mayor incidencia de complicaciones potencialmente amenazan la visión con la inyección intravítrea en comparación con las intervenciones de control; Sin embargo, los tamaños de muestra de ensayos clínicos pueden no haber sido suficiente para detectar los resultados de seguridad raras. 	<ul style="list-style-type: none"> Ranibizumab, aflibercept y bevacizumab presentan un alto porcentaje de letras nadas cuando se comparan con placebo. Los eventos adversos serios y los eventos tromboticos sistémicos ocurrieron a menudo con ranibizumab, aflibercept y bevacizumab cuando se comparan con placebo. Al comparar el porcentaje de letras ganadas con eventos adversos se encontró que: las altas dosis de ranibizumab 0,5 mg y aflibercept 2 mg tienen una efectividad mayor que ranibizumab 0,3mg, pero con mayor porcentaje de eventos adversos serios. No se identificaron otros hallazgos estadísticamente significativos. 																																																																																																																					



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)
