

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Tratamiento de la DMAE exudativa: Resultados con terapia antiangiogénica

Revisión sistemática y estudio en el HUB

Egilea / Autor:

Irene Ibarra Muñoz

Zuzendaria / Director/a:

Alesander Bilbao Urriaga

© 2022, Irene Ibarra Muñoz

Leioa, 28 de abril de 2022

ABREVIATURAS

AG: Atrofia geográfica

AV: Agudeza visual

AVAC: años de vida ajustados por calidad

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

DEP: Desprendimiento de Epitelio Pigmentario

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (prueba de agudeza visual)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

ICER: relación costo-efectividad incremental

MNVSr: Membranas neovasculares subretinianas

NVC: Neovascularización coroidea

PAR: proliferación angiomasosa retiniana

PIGF: Factor de crecimiento placentario

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

PRN: Pro Re Nata

T&E: Tratamiento y extensión

TCO: Tomografía de coherencia óptica

VCP: Vasculopatía coroidea polipoide

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VEGF-A: Factor de crecimiento endotelial vascular A

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	DEFINICIÓN	1
1.2	EPIDEMIOLOGÍA	1
1.3	ETIOLOGÍA	1
1.4	CLASIFICACIÓN.....	2
1.5	FISIOPATOLOGÍA	4
1.6	DIAGNÓSTICO.....	4
1.7	OPCIONES DE TRATAMIENTO	4
2	OBJETIVOS	6
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.1	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	7
3.2	FUENTES DE INFORMACIÓN	7
3.3	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	7
3.4	SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	9
3.5	MÉTODO DE ANÁLISIS EMPLEADO.....	11
4	RESULTADOS.....	11
4.1	BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT	12
4.2	RANIBIZUMAB VS BEVACIZUMAB	16
4.3	RANIBIZUMAB VS AFLIBERCEPT	18
4.4	RANIBIZUMAB, BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT Y BROLUCIZUMAB.....	19
5	DISCUSIÓN	20
6	ESTUDIO EN EL HUB	24
6.1	HIPÓTESIS	24
6.2	OBJETIVOS.....	24

6.3	MATERIAL Y MÉTODOS	25
6.3.1	Diseño	25
6.3.2	Población de estudio	25
6.3.3	Criterios de inclusión	25
6.3.4	Criterios de exclusión.....	25
6.3.5	Procedimiento del estudio	26
6.3.6	Variables	26
6.3.7	Cálculo del tamaño muestral.....	26
6.3.8	Aspectos Éticos	26
6.4	RESULTADOS	26
7.	CONCLUSIONES	28
8.	BIBLIOGRAFÍA	29

1 INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

La DMAE es un trastorno degenerativo que afecta a la mácula y cursa con pérdida progresiva de la visión central. Se caracteriza por la presencia de hallazgos clínicos específicos, incluyendo drusas, cambios del EPR y MNVSR en ausencia de otras enfermedades y con cierta determinación genética. Las fases avanzadas de la enfermedad se asocian a deterioro grave de la visión (1).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de esta patología está estimada en un 0.2% al 5.4% en personas entre 60 y 85 años, y del 12% al 30% en las de 85 años o más. Su prevalencia global entre los 45 y 85 años se estima en el 8,7% (2). Es la causa más común de pérdida visual irreversible en los países industrializados, considerándose la principal causa de ceguera legal (AV inferior a 1/10) en personas mayores de 55 años en el mundo occidental. La prevalencia aumenta con la edad, y son raros los casos sintomáticos en pacientes menores de 50 años (1). Afecta a unas 800.000 personas en España (3), y su prevalencia y la carga asistencial derivada de la misma aumentarán en los próximos años debido al progresivo envejecimiento de la población. La DMAE es por tanto una enfermedad con una elevada prevalencia y que provoca un importante deterioro de la calidad de vida del paciente. Su evolución clínica puede llevar de manera rápida a la ceguera irreversible, presentando un alto índice de bilateralidad y un fuerte impacto socioeconómico (3).

1.3 ETIOLOGÍA

La DMAE es de etiología multifactorial y se cree que responde a una compleja interacción entre factores poligénicos, de estilo de vida y ambientales.

En cuanto a los factores no modificables, la edad se considera el principal factor de riesgo (4). Por otro lado, la DMAE avanzada es más frecuente en individuos blancos que en los de otras razas (5). En lo que respecta a la herencia, la historia familiar es

importante ya que el riesgo de DMAE es hasta el triple si un pariente de primer grado padece la enfermedad. Se han identificado muchas variantes genéticas como posibles factores de riesgo o protección frente la DMAE, como el gen del factor H del complemento, CFH, que ayuda a proteger a las células de la lesión mediada por el complemento. Asimismo, el riesgo de DMAE es varias veces superior en los homocigóticos con un polimorfismo de nucleótido único (SNP) específico y el gen ARMS2 en el cromosoma 10 (1). También se cree que son importantes varios genes relacionados con el metabolismo de los lípidos.

En cuanto a los factores modificables, destacar que el tabaquismo prácticamente duplica el riesgo de DMAE (1). Asimismo, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular podrían estar asociados (1). Por otro lado, una alta ingesta de grasa y la obesidad pueden favorecer la DMAE, y el consumo elevado de antioxidantes tiene un efecto protector en ciertos grupos. Además, el ácido acetilsalicílico podría aumentar el riesgo de DMAE neovascular. Aunque no hay datos concluyentes, si una persona de alto riesgo requiere un tratamiento antiagregante, parece prudente administrar un fármaco alternativo al ácido acetilsalicílico (6).

Otros factores que podrían influir serían la cirugía de catarata, el color azul del iris, la exposición solar excesiva y el sexo femenino, aunque su efecto es más dudoso (1).

Por todo ello, la multifactorialidad y la complejidad del sistema visual junto con el envejecimiento de estos pacientes hace que la DMAE sea una patología cuyo diagnóstico correcto y tratamiento precoz son un punto clave (1).

1.4 CLASIFICACIÓN

Convencionalmente, la DMAE se ha dividido en dos tipos principales: La DMAE seca (no exudativa) y la húmeda (exudativa o neovascular).

La DMAE seca es la forma más frecuente, y representa alrededor del 90% de los casos diagnosticados. Sin embargo, no tiene tratamiento eficaz (1). La AG es la fase avanzada de la DMAE seca; algunos autores proponen reservar el término DMAE seca a la AG y no aplicarlo en estadios precoces de DMAE.

La DMAE húmeda (exudativa, neovascular) es mucho menos frecuente que la seca, pero puede progresar más rápidamente a una pérdida grave de visión. A pesar de que

el porcentaje de pacientes con DMAE húmeda sea bajo, del 80% al 90% de la grave pérdida de visión causada por esta enfermedad es el resultado de la forma húmeda (1). Sus manifestaciones principales son la NVC y el DEP, aunque en años recientes muchos autores han incluido al menos otras dos enfermedades, la PAR y la VCP en el cajón de la DMAE neovascular.

Un comité de consenso de expertos ha propuesto recientemente una clasificación clínica de la DMAE, que se expone a continuación en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación clínica de la DMAE. Anomalías pigmentarias: Cualquier alteración hiperpigmentaria o hipopigmentaria asociada a drusas medianas o grandes que no se debe a otra enfermedad conocida. El tamaño de las drusas puede estimarse comparándolas con el diámetro de aproximadamente 125 μm de una vena retiniana en el borde de la papila óptica. **Drupas:** nuevo término propuesto para las drusas pequeñas (<63 μm) (1).

Categoría	Definición basada en la presencia de lesiones en los dos diámetros papilares alrededor de la fóvea
Sin cambios seniles aparentes	Sin drusas Sin anomalías pigmentarias de DMAE
Cambios seniles normales	Solo drupas Sin anomalías pigmentarias de DMAE
DMAE incipiente	Drusas medianas (>63 μm , pero <125 μm) Sin anomalías pigmentarias de DMAE
DMAE intermedia	Drusas grandes (>125 μm) Cualquier anomalía pigmentaria de DMAE
DMAE avanzada	DMAE neovascular o cualquier grado de atrofia geográfica

1.5 FISIOPATOLOGÍA

La DMAE seca provoca cambios en el EPR, por lo general visibles como áreas puntiformes oscuras (1). El EPR juega un papel crítico para mantener a los conos y bastones sanos. La acumulación de productos de desecho de los conos y bastones puede generar drusas, que aparecen como manchas amarillas. Las áreas de atrofia coriorretiniana (referidas como AG) se producen en los casos más avanzados de DMAE seca. No hay una cicatriz macular sobreelevada (cicatriz disciforme), edema, hemorragia ni exudación (1).

La DMAE húmeda ocurre cuando se desarrollan nuevos vasos sanguíneos anormales debajo de la retina en un proceso llamado neovascularización coroidea (formación de nuevos vasos anormales). Los neovasos coroideos rompen la membrana de Bruch proliferando ya esa neovascularización a nivel retiniano (1). El edema o la hemorragia localizados pueden sobreelevar un área de la mácula o producir un desprendimiento localizado del EPR. Finalmente, la neovascularización no tratada produce una cicatriz disciforme debajo de la mácula.

1.6 DIAGNÓSTICO

Ambas formas de DMAE se diagnostican mediante examen del fondo de ojo. La clínica de pérdida de AV, escotoma central y metamorfopsia nos orientan hacia el diagnóstico. Los cambios visuales a menudo pueden detectarse con una rejilla de Amsler (1). Se realiza una fotografía color y una angiografía con fluoresceína cuando los hallazgos sugieren una DMAE exudativa. La angiografía muestra y caracteriza las MNVSR y puede delinear áreas de AG. La TCO ayuda a identificar líquido intrarretiniano y subretiniano y puede ayudar a evaluar la respuesta al tratamiento (1).

1.7 OPCIONES DE TRATAMIENTO

Las terapias eficaces para la DMAE exudativa incluyen inyecciones intravítreas con inhibidores VEGF, terapia fotodinámica, y suplementos de zinc y antioxidantes. Para la mayoría de pacientes con DMAE y neovascularización, se recomienda tratamiento intravítreo. Ya no se ofrece la terapia fotodinámica. Además, se sugiere que los pacientes con DMAE exudativa en uno o ambos ojos sean tratados con suplementos

orales diarios consistentes con la formulación AREDS2 que contienen vitamina C, E, luteína, zeaxantina, zinc y cobre. De forma alternativa, pacientes que no son fumadores pueden emplear el estándar AREDS, que contiene beta caroteno (7).

A continuación, se expone un breve resumen de cada uno de los inhibidores VEGF empleados en la práctica clínica:

Ranibizumab (Lucentis): Fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el VEGF-A humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A, impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular. El precio de venta al público del envase con 1 jeringa precargada es de 829.83€ (8).

Aflibercept (Eylea): Proteína de fusión recombinante. Actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF. El precio de venta al público del envase con 1 jeringa de 90 ml es de 829.83€ (9).

Bevacizumab (Avastin): Anticuerpo completo anti-VEGF. Aprobado por la FDA para el cáncer de colon. Su uso, no incluido en ficha técnica como inyección intravítrea, en dosis de 1,25 mg es eficaz en el tratamiento de todos los tipos de DMAE neovascular. El precio de venta al público del envase con 1 vial de 4 ml es de 408.32€ (10).

Pegaptanib (Macugen): Aptámero anti-VEGF inyectado por vía intravítrea cada 6 semanas durante 1-2 años. La FDA lo ha aprobado para todos los subtipos de NVC subfoveal. El pegaptanib reduce el riesgo de pérdida de visión, pero rara vez mejora la agudeza visual. Actualmente no está autorizado su uso en Europa (7).

Brolucizumab (Beovu): Fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv). El aumento de los niveles de señalización a través de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) se asocia con angiogénesis ocular patológica y edema retiniano. Brolucizumab se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1

y VEGFR-2. Al inhibir la unión de VEGF-A, brolicizumab suprime la proliferación de células endoteliales, reduciendo así la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular (11). Su uso acaba de aprobarse en Europa.

Otro tipo de tratamientos disponibles son los siguientes:

Terapia fotodinámica: Infusión intravenosa aprobada por la FDA de colorante fotosensibilizador (verteporfina) seguida por la aplicación de láser no destructor (frío) para activar el colorante dentro de la NVC. La terapia fotodinámica se puede aplicar hasta cada 3 meses durante 1-2 años. La NVC subfoveal clásica pequeña responde mejor, pero la NVC subfoveal pequeña oculta o mínimamente clásica también puede responder. La terapia fotodinámica disminuye la pérdida de visión, pero no mejora la visión si se emplea como monoterapia. Se usa muy poco en la actualidad. (1)

Fotocoagulación con láser térmico: Los resultados son mejores para la NVC extrafoveal ($\geq 200 \mu\text{m}$ de la fovea). El tratamiento con fotocoagulación con láser se ve complicado por elevadas tasas de recurrencia de la NVC. Se utiliza para neovascularizaciones extramaculares. (12).

2 OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Revisión sistemática de la eficacia de los distintos fármacos antiangiogénicos y ver si alguno en concreto ha demostrado ser superior.
- Revisión sistemática de la eficiencia de los distintos fármacos antiangiogénicos ya que la prevalencia de esta enfermedad se traducirá en un aumento del gasto socio sanitario.

Objetivo secundario:

- Realizar una comparativa de la mejora visual en 4 meses tras tratamiento anti-VEGF entre un grupo de pacientes del HUB que tenga una visión menor de 0.4 en los optotipos de Snellen y otro grupo con visiones mayores de 0.4 al iniciar el tratamiento. Aportar resultados comparativos según el fármaco empleado.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una revisión de la información lo más actual posible sobre la eficacia y la eficiencia de los fármacos antiangiogénicos que se emplean para el tratamiento de la DMAE exudativa. Para esta revisión se ha seguido la declaración PRISMA. La metodología se estableció antes de la búsqueda con el fin de reducir el riesgo de sesgo. En ella, se establecieron a priori los criterios de elegibilidad, así como las fuentes de información que se iban a emplear.

3.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de elegibilidad detallados se resumieron utilizando el enfoque PICOS (paciente, intervención, comparación, resultado y tipo de diseño del estudio).

P: Pacientes diagnosticados de DMAE exudativa mayores de 65 años.

I: Tratamiento exclusivo con fármacos antiangiogénicos.

C: Comparar los distintos fármacos antiangiogénicos en cuanto a eficacia y/o eficiencia.

O: Resultados terapéuticos y eficiencia de las distintas opciones de fármacos antiangiogénicos.

S: Ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis.

3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda de los estudios elegibles se realizó en PubMed por ser una base de datos de enorme calidad que recoge la inmensa mayoría de publicaciones científicas. La búsqueda se realizó entre el 23/01 y el 28/02 de 2022. Fecha de la última búsqueda realizada: 9/03/2022. Cabe destacar que únicamente se empleó PubMed como fuente de información. Esto se debe a que se encontró gran material para poder trabajar la pregunta de investigación.

3.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda consistió en combinar los términos MeSH “*Wet macular degeneration*” AND “*angiogenesis inhibitors*”, restringiéndolos a “MeSH mayor

topic”. Para el término “*Wet macular degeneration*” se limitó a los siguientes SubHeadings: *drug therapy, economics, prevention and control, rehabilitation y therapy*. Como filtros adicionales, se emplearon: edad (+65 años); *humans*; tipo de estudios: *Meta-Analysis y Randomized Controlled trial* por disponer de un nivel de evidencia de tipo A y artículos publicados en los últimos 5 años (puesto que se pretende encontrar información lo más actualizada posible). Cabe destacar que no se limitó la búsqueda por idioma con el fin de evitar el sesgo de publicación al no limitar el idioma exclusivamente al inglés.

Asimismo, tras la búsqueda anteriormente explicada, se realizó una segunda búsqueda con ambos aspectos en términos libres+tiab, combinando las distintas variantes de *entry terms* y cada una de ellas en singular y plural. Con ello se pretendía localizar aquellos artículos más recientes que aún no tuvieran asignados los términos MeSH. Tras ello, se combinaron ambas búsquedas entre sí (MeSH y texto libre+tiab) y se comprobó si añadir la búsqueda: texto libre+tiab aportaba realmente documentos de interés. La caja de búsqueda realizada fue la siguiente:

(angiogen AND (inhibit* OR antagon*)) OR ((angiostatic OR anti-angiogen* OR antiangiogen*) AND (agent* OR drug* OR effect*))*.

Por último, se realizó una búsqueda invertida de los artículos seleccionados en los que se localizaron artículos por las citas y documentos similares. A continuación se expone un resumen de la búsqueda bibliográfica realizada (**Tabla 2**).

Tabla 2. Resumen de la búsqueda bibliográfica

	Fuente: PubMed
Palabras clave	("Wet Macular Degeneration/drug therapy"[Majr] OR "Wet Macular Degeneration/economics"[Majr] OR "Wet Macular Degeneration/prevention and control"[Majr] OR "Wet Macular Degeneration/rehabilitation"[Majr] OR "Wet Macular Degeneration/therapy"[Majr]) AND (angiogenesis inhibitors[MeSH Major Topic])

Filtros	<ul style="list-style-type: none"> -Edad (+65 años) - Humanos -Tipo de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis -2017-2022
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> -No empleo de anti-VEGF -Combinación de diferentes estrategias de tratamiento (no monoterapia) -Diseño del estudio -No relación con parámetros de eficacia y/o eficiencia -No centrados en la comparación de distintos fármacos antiangiogénicos -Otros (cambio en el tratamiento si no ha funcionado el anterior)
Número de resultados	-40
Artículos seleccionados	-7+5 (por artículos relacionados)

3.4 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios debían cumplir los criterios de elegibilidad previamente mencionados para ser seleccionados. El proceso de extracción de datos se realizó de manera individual. Se llevó a cabo una primera selección de artículos mediante la lectura del título y abstract de cada uno de ellos. En esta etapa de selección, se excluyeron todos aquellos artículos que no respondían directamente a la pregunta de investigación, bien por no emplear fármacos antiangiogénicos (3 artículos excluidos), bien por evaluar otros parámetros distintos a eficacia y eficiencia (9 artículos excluidos) en los que se

evaluaban exclusivamente complicaciones de los fármacos, seguridad, tolerabilidad o dosis terapéuticas.

Asimismo, se excluyeron aquellos artículos en los que se asociaban fármacos antiangiogénicos a otras terapias (2 artículos excluidos) y aquellos en los que se evaluaba únicamente un fármaco en concreto, sin comparar distintos fármacos (16 artículos excluidos). Por último, debido al diseño del estudio se excluyeron 3 artículos. Por tanto, tras el proceso de selección fueron 7 los artículos que cumplían todos los criterios de inclusión, tal y como se muestra en el diagrama de flujo (**Figura 1**).

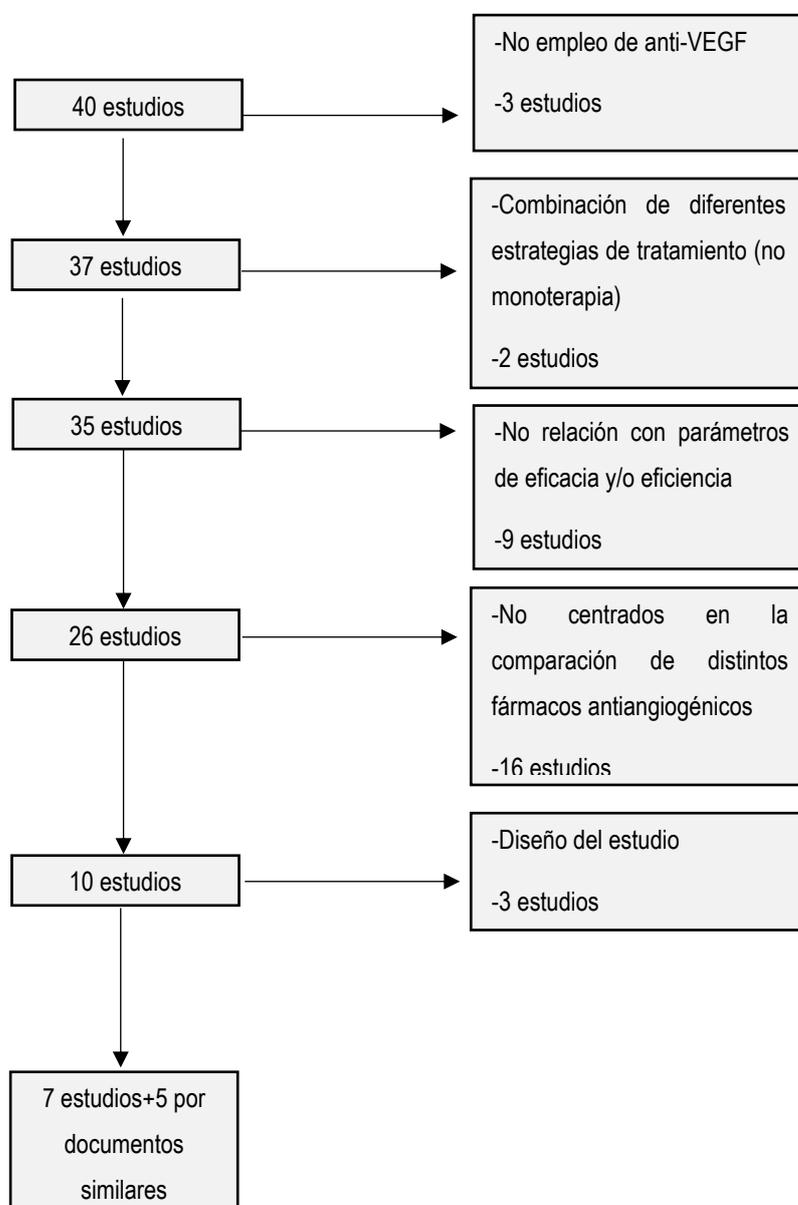


Figura 1. Diagrama de flujo

Tras la segunda búsqueda con ambos aspectos en términos libres +tiab, se obtuvo un total de 4 artículos, de los cuales todos ellos ya tenían el MeSH y por lo tanto se encontraban incluidos en nuestra anterior búsqueda.

Tras la búsqueda invertida de los artículos seleccionados, se localizaron 5 artículos por documentos similares que cumplían con los criterios de inclusión y por tanto la revisión fue completada con ellos.

Se adjunta el siguiente anexo con todos los artículos obtenidos tras la búsqueda, así como sus referencias con el fin de proporcionar una visión panorámica del proceso de selección (**Anexo 1**).

Por todo ello, tras el proceso de selección, fueron 12 artículos los que cumplían todos los criterios de inclusión y a partir de los cuales se realizó la revisión. Posteriormente, se procedió a la lectura completa de los artículos para la extracción de la información.

3.5 MÉTODO DE ANÁLISIS EMPLEADO

El análisis de la información se llevó a cabo mediante la síntesis narrativa de la información proporcionada por los estudios. Para ello, se elaboró un pequeño resumen de los resultados de cada estudio incluido y el posterior análisis de coincidencias o discrepancias de dichos resultados.

4 RESULTADOS

En total, se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados y 4 metaanálisis. Los resultados están clasificados dependiendo del tratamiento comparativo. 3 ensayos clínicos comparan brolocizumab vs aflibercept, 2 ensayos clínicos ranibizumab vs bevacizumab, 3 ensayos clínicos y 2 metaanálisis ranibizumab vs aflibercept y 2 metaanálisis hacen una comparativa de los distintos fármacos disponible.

4.1 BROLUCIZUMAB VS AFLIBERCEPT

HAWK y HARRIER (13) son 2 ensayos clínicos de fase 3 de diseño similar que comparan brolocizumab vs aflibercept, siendo en ambos su objetivo principal demostrar que brolocizumab en régimen de dosificación cada 12 semanas u 8 semanas es no inferior a aflibercept de dosis fija con respecto al cambio en la AVMC desde el inicio hasta la semana 48. En el ensayo post hoc (14), se presentan los resultados visuales de HAWK y HARRIER de la semana 48 a la 96. Los principales hallazgos se explican a continuación.

En primer lugar, se concluyó que brolocizumab fue no inferior a aflibercept en la mejora de la función visual en la semana 48. Cada brazo de brolocizumab demostró no inferioridad a aflibercept en el cambio de la AVMC desde el inicio con un P valor <0.001 (13).

En HAWK, los ojos tratados con brolocizumab 3 mg y 6 mg ganaron +6,1 y +6,6 letras, respectivamente, frente a +6,8 letras entre los ojos tratados con aflibercept. (Diferencia -0,6; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -2,5 a 1,3; Valor de P para la no inferioridad $<0,001$ e IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -2,1 a 1,8; Valor de P para la no inferioridad $<0,001$, respectivamente) (13).

En HARRIER, los ojos tratados con brolocizumab 6 mg ganaron +6,9 letras versus +7,6 letras entre los ojos tratados con aflibercept (media de mínimos cuadrados; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -2,4 a 1,0; Valor de P para la no inferioridad $<0,001$) (13).

La proporción de ojos del estudio que obtuvieron una ganancia de ≥ 15 letras de visión desde el inicio hasta la semana 48 fue del 25,2% (brolocizumab 3 mg), del 33,6% (brolocizumab 6 mg) y del 25,4% (aflibercept 2 mg) en HAWK y del 29,3% y 29,9% (brolocizumab 6 mg y aflibercept 2 mg, respectivamente) en HARRIER. En HAWK, el cambio medio (media de mínimos cuadrados \pm error estándar) en la AVMC desde el inicio hasta la semana 96 fue de 5.6 ± 0.79 letras ETDRS para brolocizumab 3 mg, 5.90 ± 0.78 letras para brolocizumab 6 mg y 5.3 ± 0.78 letras para aflibercept. En

HARRIER fue de 6.1 ± 0.73 letras para brolucizumab 6 mg y 6.6 ± 0.73 letras para aflibercept (14). Estos resultados se han resumido en la siguiente tabla (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resultados principales de HAWK y HARRIER

Resultados	HAWK			HARRIER	
	brolucizumab 3 mg	brolucizumab 6 mg	aflibercept 2 mg	brolucizumab 6 mg	aflibercept 2 mg
Cambio en la AVMC desde el inicio hasta la semana 48					
Letras (media mínimos cuadrados)	6,1	6,6	6,8	6,9	7,6
Diferencia de media de mínimos cuadrados (brolucizumab-aflibercept)					
Diferencia (error estándar)	-0,6 (0,98)	-0,2 (1,00)	—	-0,7 (0,86)	—
IC 95% para la diferencia de tratamiento	-2,5 a 1,3	-2,1 a 1,8	—	-2,4 a 1,0	—
P valor para no inferioridad	<0,001	<0,001		<0,001	
Pacientes con ganancia de ≥ 15 letras desde el	25,2	33,6	25,4	29,3	29,9

comienzo hasta la semana 48, medido en %					
Cambio en la AVMC desde el inicio hasta la semana 96	5,6±0,9	5,9±0,78	5,3±0,78	6,1±0,73	6,6±0,73

Por otro lado, más del 50% de los ojos tratados con brolocizumab 6 mg mantuvieron la dosificación cada 12 semanas hasta la semana 48 (el 56% en HAWK y el 51% en HARRIER). La probabilidad de que un ojo pudiera mantenerse en un intervalo de dosificación cada 12 semanas en la semana 96 fue del 39,7% y 45,4% para los grupos de tratamiento con brolocizumab 3 mg y 6 mg en HAWK, respectivamente, y del 38,6% para el grupo de brolocizumab 6 mg en HARRIER (13).

En cuanto a los resultados anatómicos, se demostró que menos ojos tratados con brolocizumab 6 mg tuvieron actividad de la enfermedad versus aflibercept en HAWK (24,0% vs. 34,5%; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -17,1% a -3,5%; $P = 0,001$) y HARRIER (22,7% vs. 32,2%; IC 95% para la diferencia de tratamiento, -15,8% a -3,1%; $P = 0,002$), revelando así una demostración formal de superioridad de brolocizumab versus aflibercept (13).

Asimismo, la diferencia de reducción del espesor del subcampo central desde el inicio a la semana 48 entre brolocizumab 6 mg y aflibercept fue numéricamente mayor para brolocizumab en ambos estudios (13). En la semana 96, se observaron mayores reducciones del espesor del subcampo central con brolocizumab 6 mg versus aflibercept en HAWK (media de mínimos cuadrados, -174,8 μm vs. -148,7 μm ; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -46,2 a -5,9 μm ; $P = 0,0115$) y HARRIER (media de mínimos cuadrados, -197,7 μm vs. -155,1 μm ; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -62,0 a -23,3 μm ; $P < 0,0001$) (14).

Los resultados anatómicos del líquido retiniano favorecieron el brolocizumab sobre el aflibercept. El líquido intrarretiniano estuvo presente en menos ojos tratados con brolocizumab versus ojos tratados con aflibercept en la semana 48 en HAWK (3 mg,

34,1% vs. 44,7%; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -17,4% a -3,3%; $P = 0,002$ y 6 mg, 31,2% vs. 44,6%; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -20,7% a -6,1%; $P < 0,001$) y HARRIER (25,8% vs. 43,9%; IC 95% para la diferencia de tratamiento, -24,9% a -11,8%; $P < 0,001$), con demostración formal de superioridad estadística versus aflibercept en HAWK (13). En la semana 48, el líquido subretiniano estaba presente en menos ojos tratados con brolocizumab 6 mg que en los ojos tratados con aflibercept en HAWK (13,5% vs. 21,6%; IC del 95% para la diferencia de tratamiento, -13,6% a -2,7%; $P = 0,004$) y HARRIER (12,9% vs. 22,0%; IC 95% para la diferencia de tratamiento, -13,8% a -3,9%; $P < 0,001$) (13).

La proporción de ojos con líquido intrarretiniano y/o subretiniano en la semana 96 en HAWK fue del 31% para brolocizumab 3 mg ($P = 0,03$), del 24% para brolocizumab 6 mg ($P = 0,0001$) y del 37% para aflibercept mientras que en HARRIER, fue del 24% para brolocizumab 6 mg ($P < 0,0001$) y del 39% para aflibercept (14).

Por último, se concluyó que la seguridad general con brolocizumab fue similar a la de aflibercept. En general, brolocizumab fue bien tolerado. Las tasas generales de eventos adversos oculares y no oculares fueron similares a las de aflibercept en cada ensayo (13,14).

En otro ensayo clínico aleatorizado (15), el objetivo principal fue comparar la eficacia y la seguridad de brolocizumab con aflibercept. Las hipótesis primarias y secundarias fueron la no inferioridad en el cambio de la AVMC de brolocizumab vs aflibercept desde el inicio a las semanas 12 y 16, respectivamente. Se evaluaron la AVMC, el espesor del subcampo central y las características morfológicas. El cambio medio de AVMC desde el inicio con brolocizumab fue no inferior a aflibercept en la semana 12 (5,75 y 6,89, respectivamente [IC del 80% para la diferencia de tratamiento, -4,19 a 1,93]) y la semana 16 (6,04 y 6,62 [-3,72 a 2,56]), sin diferencias notables hasta la semana 40 (15).

Los resultados que exploran la actividad de la enfermedad durante los ciclos de tratamiento cada 8 semanas sugieren una mayor estabilidad de los participantes con brolocizumab, respaldada por la recepción de menos tratamientos no programados versus aflibercept (6 vs 15) y reducciones más estables del espesor del subcampo central. Además, a partir del análisis post hoc, una mayor proporción de ojos tratados

con brolocizumab había resuelto el líquido intrarretiniano y subretiniano en comparación con los ojos tratados con aflibercept. Aproximadamente el 50% de los ojos tratados con brolocizumab tenían AVMC estable durante la dosificación cada 12 semanas (15). Los eventos adversos de brolocizumab y aflibercept fueron comparables, siendo el perfil de seguridad de brolocizumab similar al de aflibercept durante 56 semanas de tratamiento. Se adjunta un resumen de los artículos que comparan brolocizumab vs aflibercept (**Anexo 2**).

4.2 RANIBIZUMAB VS BEVACIZUMAB

El ensayo clínico post hoc IVAN (16) informó que en general, un tercio de los ojos del estudio tenían una AV a distancia de 68 letras o más de 3 a 5 años después de salir del ensayo (es decir, 5-7 años después de comenzar el tratamiento anti-VEGF), manteniendo un nivel de visión que permitió a los participantes continuar conduciendo. Asimismo, la AV a distancia se deterioró en 4,3 letras por año (IC del 95%, 3,7–4,9). Cabe destacar que la tasa de inyección no influyó en el cambio en la AV a distancia después de ajustar las covariables clave.

En el ensayo clínico CATT (17), el objetivo fue por un lado comparar los efectos del ranibizumab y bevacizumab cuando se administran mensualmente o PRN durante dos años y por otro lado describir el impacto del cambio en el régimen de dosificación (de mensual a PRN). Para ello, los pacientes fueron asignados en 4 grupos de tratamiento distintos definidos por el tipo de fármaco y régimen de tratamiento. Al cabo de un año, los pacientes inicialmente asignados en el régimen mensual se reasignaron en el tratamiento mensual o PRN, sin cambiar el tipo de fármaco.

En cuanto al grupo de pacientes tratados con el mismo régimen de dosificación durante los 2 años, el incremento medio en la AV fue de 8,8 letras en el grupo de ranibizumab mensual; 7,8 en el grupo de bevacizumab mensual; 6,7 en el ranibizumab PRN y 5,0 en el bevacizumab PRN (P fármaco 0,21; P dosificación 0,046). El cambio estimado en la AV, promediado durante 2 años de seguimiento, fue de 0,7 letras mejor para ranibizumab (IC: [-0,9-2,3]; P=0,41) y 1,7 letras mejor para los pacientes tratados mensualmente (IC: [-0,1-3,4]; P=0,07) (17).

La AV media a los dos años fue similar entre los 4 grupos de tratamiento con un equivalente aproximado de Snellen de 20/40 (P fármaco=0,17, P régimen=0,41). Las proporciones con AV 20/20 o mejor y con 20/200 o peor también fueron similares entre los grupos de tratamiento. La media de inyecciones en el año 2 en el grupo PRN (de un máximo de 26) fue de 12,66 en pacientes tratados con ranibizumab y 14,17 para los tratados con bevacizumab (P=0,01). La estimación del coste del fármaco para 2 años (por paciente) osciló los 705\$ en el grupo bevacizumab PRN y 44.800\$ en el grupo ranibizumab mensual.

A los 2 años, el grosor medio de la retina era de 29 μm menor en pacientes tratados mensualmente que en pacientes tratados PRN (P=0,005). La proporción de pacientes sin fluido en la TCO fue entre 13,9% en el grupo bevacizumab PRN y 45,5% en el grupo ranibizumab mensual (P fármaco=0,0003; P dosificación=0,0001). Las fugas durante la prueba con fluoresceína se encontraron ausentes en un mayor porcentaje de pacientes tratados mensualmente en comparación con PRN (P=0,002). El cambio medio en el área de lesión osciló entre 0,4 mm^2 para el grupo ranibizumab mensual y 3,0 mm^2 para el grupo bevacizumab PRN (P fármaco=0,006; P dosificación=0,0003). La proporción de ojos estudiados con AG al cabo de 2 años fue mayor entre los pacientes tratados mensualmente en comparación con la proporción sin aparente AG, alcanzando el 25,8% en el grupo de ranibizumab mensual y el 12,9% en el grupo de bevacizumab PRN.

En cuanto al grupo de pacientes con régimen de dosificación reasignada al cabo de 1 año, la AV media entre pacientes que continuaron en el grupo mensual cambió poco durante el año 2, mientras que el cambio medio en el grupo que pasó de mensual a PRN fue de -1.8 letras en el grupo de ranibizumab y -3.6 letras en el grupo bevacizumab (P dosificación=0,03). Para ambos fármacos, el cambio medio en la AV a los 2 años fue similar en el PRN y en los grupos que cambiaron de mensual a PRN. Entre los pacientes que cambiaron de tratamiento, el número medio de inyecciones fue de 5,0 para ranibizumab y 5,8 para bevacizumab (P=0,11). El grosor medio total de la retina en el grupo de dosificación mensual cambió poco, pero aumentó en el grupo de cambio de dosificación (ranibizumab, 31 μm ; bevacizumab, 19 μm ; P dosificación=0,0004). La proporción de pacientes sin fluido en la TCO fue similar en los 2 grupos de cambio de tratamiento (19,2% para ranibizumab; 18% para

bevacizumab) y fueron sustancialmente mayores en el grupo de bevacizumab mensual (30.2%) y el grupo de ranibizumab mensual (45.5%; $P_{\text{fármaco}} = 0.03$; $P_{\text{régimen}} = 0,0001$).

En definitiva, ranibizumab y bevacizumab tuvieron efectos similares en la AV en un periodo de 2 años. Los grupos con tratamiento PRN tuvieron una menor ganancia visual. Se adjunta un resumen de los artículos que comparan ranibizumab y bevacizumab (**Anexo 3**).

4.3 RANIBIZUMAB VS AFLIBERCEPT

En un metaanálisis en red publicado en 2020 (18), se incluyeron 6 ECA para comparar aflibercept en régimen T&E versus ranibizumab T&E a los 2 años. En él, se evaluaron los resultados visuales (medido en letras ETDRS vs la línea de base) y la carga de tratamiento (medido en número medio de inyecciones).

Los resultados principales del estudio fueron que los pacientes que recibieron un régimen de aflibercept T&E pueden lograr y mantener una mejora en la AV con menos inyecciones durante un período de 2 años en comparación con los que reciben ranibizumab T&E.

En cuanto al número medio de inyecciones, los resultados de todos los análisis demostraron que el régimen aflibercept T&E se asoció con 0,7 a 1,0 inyección menos en promedio en comparación con aflibercept cada 8 semanas o PRN a los 2 años.

En otro metaanálisis en red (19), se evaluó la efectividad en el mundo real y la carga general del tratamiento con aflibercept y ranibizumab en pacientes sin tratamiento previo con DMAE y se determinó la relación costo-efectividad entre ambos fármacos.

Tras corregir la edad y la AV basal, la ganancia media de AV para los pacientes tratados con aflibercept fue de 6,57 letras ETDRS, con pacientes que recibieron 7,10 inyecciones y 8,65 visitas en las primeras 52 semanas. La ganancia media de AV para los pacientes tratados con ranibizumab fue de 4,42 ETDRS, que recibieron en promedio 5,88 inyecciones e informaron 10,10 visitas. En cuanto a la rentabilidad, el análisis de costo-efectividad mostró que aflibercept es una opción de tratamiento más efectiva con una ganancia incremental en los AVAC (4,918 frente a 4,880) y una ICER de € 27,087 por AVAC.

En el estudio RIVAL (20), la proporción de pacientes con atrofia macular aumentó del 7% (10/141) al 37% (43/117) para ranibizumab y del 6% (8/137) al 32% (35/108) para aflibercept desde el inicio hasta el mes 24. El número promedio de inyecciones recibidas por año fue similar entre ambos grupos: 9,6 (IC del 95%, 9,2–10,0) para ranibizumab y 9,5 (IC del 95%, 9,1–9,9) para aflibercept. El cambio medio en AVMC desde el inicio hasta el mes 24 fue de +6,6 letras (IC del 95%, 4,7–8,5 letras) para el grupo de ranibizumab y +4,6 letras (IC del 95%, 2,7–6,6 letras) para el grupo de aflibercept ($P = 0,15$). Las tasas de efectos adversos fueron similares entre ambos grupos.

En el ensayo clínico publicado en 2020, Gillies et al (21) realizaron un análisis de 12 meses de los datos de 278 pacientes y encontraron que la AVMC medida en letras desde el inicio hasta el mes 12 fue de 7,2 (IC del 95%, 5,5-8,9) para ranibizumab y de 4,9 (IC del 95%, 3,1-6,6) para aflibercept (diferencia de puntuación de letras, 2,3; IC del 95%, -0,1 a 4,7; $P = 0,06$). El número medio de inyecciones desde el inicio hasta el mes 12 fue de 9,7 en los brazos de ranibizumab (DE, 2,8) y aflibercept (DE, 2,6) con un cociente de tasas de 1,00 (IC del 95%, 1,0-1,1; $P = 0,86$).

Por último, en el análisis post hoc de los estudios de fase III VIEW 1 y VIEW 2 (22), los ojos se trataron con aflibercept o ranibizumab y se evaluó la relación entre el estado de fuga/líquido y la AVMC. Se agruparon los datos de todos los grupos de tratamiento. Al inicio del estudio, el 95,4% de los ojos presentaban tanto fugas como líquido. En la semana 52, las fugas y el líquido estaban presentes en el 16,0% de los ojos. Las ganancias medias de AVMC en la semana 52 fueron numéricamente mayores en ojos sin fugas y líquido en comparación con los ojos con fugas y líquido (10,3 frente a 9,2 letras). Se adjunta un resumen de los artículos que comparan ranibizumab vs aflibercept (**Anexo 4**).

4.4 RANIBIZUMAB, BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT Y BROLUCIZUMAB

Hubo 2 metaanálisis que compararon varios fármacos anti-VEGF. Zhang et al (23) compararon ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y brolucizumab, con unos resultados estadísticamente significativos a favor de brolucizumab 6 mg q12w/q8w, aflibercept 2 mg bimestralmente o T&E y ranibizumab 0,5 mg T&E. En otro

metaanálisis (24) se analizó la relación costo-efectividad del tratamiento con ranibizumab (PRN), aflibercept (bimestral) y bevacizumab (PRN), con unos resultados de efectividad similar para todos los fármacos, siendo el bevacizumab el más rentable. Se adjunta un resumen de los artículos que comparan ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y brolucizumab (**Anexo 5**).

5 DISCUSIÓN

Aunque la terapia anti-VEGF se ha convertido en el tratamiento de primera línea de la DMAE, la necesidad de inyecciones intravítreas repetidas supone una carga grave para los pacientes debido a la ansiedad relacionada con el tratamiento y las consideraciones financieras (18). Por esta razón, la carga de múltiples visitas clínicas asociadas con las terapias anti-VEGF actuales sigue siendo alta. Se han desarrollado dos estrategias que permiten flexibilidad en la frecuencia de la administración de anti-VEGF (18). Bajo un régimen PRN, la decisión sobre si administrar una inyección anti-VEGF se toma en cada visita, sobre la base de los resultados de una TCO. Por el contrario, con los regímenes de T&E, se adopta un enfoque de tratamiento proactivo; el paciente recibe una inyección intravítrea en cada visita, pero los intervalos entre visitas consecutivas se pueden ajustar en función de la progresión de la enfermedad (18).

En teoría, el régimen PRN requiere del mismo número de visitas que el régimen de intervalo fijo, aunque los pacientes pueden recibir inyecciones con menos frecuencia en comparación con la dosificación de intervalo mensual fijo. Sin embargo, en la práctica diaria, el régimen PRN se asocia con una eficacia subóptima, posiblemente impulsada por el tratamiento insuficiente de la enfermedad (18). Se ha observado que los pacientes que cambiaron de un régimen PRN a T&E experimentaron una mejoría en la agudeza visual incluso 8 años después del tratamiento inicial (18). El cambio a T&E se asoció con un número reducido de visitas y un número ligeramente mayor de inyecciones (18). Por lo tanto, los regímenes de T&E se consideran estrategias óptimas para la administración intravítrea de anti-VEGF, produciendo eficacia no inferior y una carga relacionada con el tratamiento notablemente disminuida en comparación con una posología de intervalo fijo (18).

Por otro lado, actualmente las controversias con respecto al fármaco ideal y la estrategia terapéutica óptima permanecen (23).

Los resultados del ensayo CATT (17) demostraron que a los 2 años, tanto bevacizumab como ranibizumab tuvieron efectos similares sobre la AV con el mismo régimen de dosificación. Hubo diferencias mínimas en los parámetros visuales evaluados. La ganancia media de AV a los 2 años estaba dentro de 1,4 letras y la diferencia en la visión promediada durante el período de 2 años fue de 0,7 letras.

Surgieron pequeñas diferencias en la ganancia media de AV entre los regímenes de dosificación. A los 2 años, los grupos PRN de cualquiera de los fármacos produjo 2,4 letras menos de ganancia que la dosificación mensual ($P=0.046$), con la mayor diferencia (3,8 letras) entre ranibizumab mensual y bevacizumab PRN (17). Esto podría deberse a un mayor crecimiento de la lesión, fuga de fluoresceína y líquido residual en la TCO en los ojos en el grupo PRN.

Asimismo, el cambio en la dosificación de mensual a PRN después de un año de tratamiento mensual con cualquiera de los fármacos produjo una disminución media de 2,2 letras, produciendo una AV media prácticamente igual a la obtenida con la dosificación PRN durante dos años. Al cabo de un año, más ojos tenían una resolución completa del líquido con ranibizumab que con bevacizumab (17).

A los dos años, las diferencias en el grosor medio de la retina en la TCO y en la proporción de pacientes con líquido residual se mantuvieron esencialmente sin cambios desde el primer año, excepto en los pacientes que cambiaron de tratamiento mensual a PRN en ambos grupos de fármacos (17).

Aproximadamente 6 años después de la finalización del ensayo clínico IVAN (16), se demostró que la tasa de inyección y el cambio de tratamiento no fueron factores importantes para determinar los resultados en la AV. Un tercio de los ojos tratados retuvieron una AV suficiente para ejercer tareas tales como conducir, pero en promedio, cabe destacar que la agudeza visual a distancia se deterioró en 4,3 letras ETDRS por año.

En HAWK y HARRIER, (13) los ensayos de fase 3 que evaluaron brolocizumab en un régimen q12w/q8w versus q8w aflibercept, la actividad de la enfermedad se evaluó en cada visita. En la evaluación de la semana 16 emparejada, correspondiente a 8

semanas después de la finalización de la fase de carga en todos los pacientes, menos ojos tratados con brolocizumab 6 mg tenían actividad de la enfermedad versus aflibercept en ambos estudios, con demostración formal de superioridad en HAWK, lo que sugiere una duración prolongada del efecto. En ambos estudios, esta ventaja de brolocizumab 6 mg versus aflibercept también se reflejó en las evaluaciones anatómicas en la semana 16, nuevamente con demostración formal de superioridad en HAWK, con respecto a las reducciones del espesor del subcampo central y la presencia de líquido intrarretiniano y/o subretiniano. Esto se debe a que el brolocizumab es un fragmento de anticuerpo de cadena única, lo que permite la administración de una dosis molar mayor en comparación con moléculas más grandes y el potencial de penetración tisular es más efectivo (13).

Estas ventajas en los parámetros anatómicos apoyan la hipótesis subyacente de que un menor peso molecular combinado con un gradiente de concentración más alto entre el vítreo y la retina aumentan la distribución del fármaco al sitio objetivo, lo que resulta en un control más efectivo de la actividad de la enfermedad anatómica (13). En conjunto, los datos sugieren una mayor duración del tratamiento y, por lo tanto, una menor necesidad de tratamiento con brolocizumab.

Los resultados de los ensayos en la semana 48 (13) mostraron ganancias sólidas de AV con brolocizumab dosificado con un régimen cada 12 semanas o cada 8 semanas, que no fueron inferiores a aflibercept cada 8 semanas, mientras que se estimó que >50% de los ojos tratados con brolocizumab 6 mg se mantuvieron en la dosis de cada 12 semanas inmediatamente después de la fase de carga hasta la semana 48.

Los resultados en la semana 96 (14) mostraron que brolocizumab proporcionó ganancias de visión comparables con las de aflibercept, con una mayor resolución de líquidos y una alta probabilidad de permanecer en una dosificación cada 12 semanas desde la semana 48 hasta la 96. Estos hallazgos de 2 años de HAWK y HARRIER demuestran que brolocizumab puede permitir un mejor control de la enfermedad y una menor carga de tratamiento en la DMAE, con un perfil de seguridad general bien tolerado.

En conclusión, los estudios HAWK y HARRIER evaluaron con éxito una opción de tratamiento alternativa, combinando la duración prolongada del efecto de

brolocizumab con un régimen de tratamiento individualizado, lo que permite una eficacia favorable, una programación de tratamiento efectiva y una carga de monitoreo mínima (13).

En un metaanálisis en red (18) en el que se evaluó la eficacia de aflibercept T&E versus ranibizumab T&E durante un periodo de 2 años, los investigadores concluyeron que aflibercept T&E puede servir como terapia óptima para la DMAE, ya que se lograron mejoras visuales comparables a las logradas con ranibizumab T&E con una menor carga de tratamiento basada en menos inyecciones. Otro metanálisis (19) en el que se evaluó la efectividad en el mundo real de aflibercept vs ranibizumab sugirió que los pacientes tratados con aflibercept pueden lograr una mejora clínicamente significativa en la AV de 5 letras ETDRS (1 línea de visión) con 5-6 inyecciones, mientras que los pacientes tratados con ranibizumab requerirían 6-7 inyecciones para superar la ganancia de 5 letras frente a la línea de base. Asimismo, en cuanto a la rentabilidad, aflibercept fue rentable en comparación con ranibizumab, con mejores resultados. Por todo ello, se llegó a la conclusión de que el aflibercept puede considerarse rentable a pesar de un precio más alto para cada inyección intravítrea individual en comparación con ranibizumab.

Sin embargo, en el estudio RIVAL (20) ranibizumab y aflibercept lograron agudezas visuales similares y mejoras en el grosor de la retina durante 24 meses utilizando un régimen de T&E, con un número similar de inyecciones y resultados de seguridad comparables. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ranibizumab 0,5 mg y aflibercept 2,0 mg en el desarrollo de atrofia macular en estos pacientes tratados. En otro ensayo clínico con similares objetivos al estudio RIVAL (21), concluyeron que ni aflibercept ni ranibizumab fueron superiores uno sobre otro con respecto a las ganancias medias de AV de 12 meses ni los números de inyección utilizando un régimen de T&E.

Un metaanálisis (23) mostró que ranibizumab, bevacizumab, brolocizumab y aflibercept con diferentes regímenes terapéuticos incorporaron un cambio medio en AVMC desde el inicio, con beneficios visuales y mantenimiento de la estabilidad. No se observaron diferencias significativas entre los cuatro agentes anti-VEGF para la eficacia visual, independientemente de los regímenes terapéuticos, lo que sugiere que

los cuatro fármacos tienen una eficacia similar para la agudeza visual. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo brolocizumab 6 mg q12w/q8w, aflibercept 2 mg bimestralmente o T&E, y ranibizumab 0,5 mg T&E superiores (23). Con respecto a la frecuencia terapéutica, los regímenes T&E, mensuales y bimestrales fueron superiores a los regímenes PRN, lo que sugiere que los regímenes proactivos podrían ser superiores a los reactivos en la eficacia visual (23).

En otro estudio (24) en el que se evaluó la relación costo-efectividad del tratamiento con ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, se sugiere que el bevacizumab es el tratamiento más rentable para la DMAE, por lo que se debería considerar la posibilidad de adoptar medidas para aplicar bevacizumab en la práctica clínica como primera opción. Aunque los tres agentes son igualmente efectivos en la conservación de la visión, existen grandes diferencias en el precio. El bevacizumab es un factor 20 veces menos costoso que ranibizumab o aflibercept. Se estima que Europa gasta en exceso 335 millones de euros en atención médica si aflibercept es un tratamiento de primera elección en lugar de bevacizumab, siendo el gasto excesivo de implementar ranibizumab como primera opción aún mayor (24).

6 ESTUDIO EN EL HUB

6.1 HIPÓTESIS

Dado que la DMAE se trata de una enfermedad degenerativa, es de vital importancia su diagnóstico y tratamiento precoz ya que la adherencia al tratamiento consigue frenar la evolución de esta patología (4). Por ello, la principal hipótesis es que la terapia antiangiogénica es más eficaz en pacientes que parten de una mayor AV en el momento del diagnóstico ya que el daño estructural de la retina es menor. Esto implica que comenzar con un tratamiento anti-VEGF de forma precoz mejoraría el resultado más que si el diagnóstico y por tanto su tratamiento se demorara en el tiempo. Por todo ello, la ganancia visual sería mayor si se parte de una agudeza visual mayor.

6.2 OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Realizar una comparativa de la mejora visual en 4 meses tras tratamiento anti-VEGF entre un grupo de pacientes que tengan una visión menor de 0.4 en los optotipos de Snellen y otro grupo con visiones mayores de 0.4 al iniciar el tratamiento. El plazo de 4 meses es debido a que el tratamiento consiste en una dosis de carga mensual durante los tres primeros meses y al cuarto mes se hace la revisión en consulta.

Objetivo secundario:

Aportar resultados comparativos según el fármaco que se haya empleado (ranibizumab, aflibercept o bevacizumab).

6.3 MATERIAL Y MÉTODOS

6.3.1 Diseño

Se llevará a cabo un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de DMAE exudativa y tratados con anti-VEGF durante un periodo de 4 meses.

6.3.2 Población de estudio

Consultar las bases de datos del servicio de Oftalmología del HUB y escoger pacientes con diagnóstico de DMAE exudativa en tratamiento con terapia antiangiogénica. La muestra se extraerá de la población general de Oftalmología.

6.3.3 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de DMAE exudativa que se hayan sometido a terapia antiangiogénica y que hayan sido tratados durante 4 meses.

6.3.4 Criterios de exclusión

Pacientes con comorbilidades oculares asociadas para que no interfiera con los resultados que se obtengan. Se excluirán los pacientes con patologías oftalmológicas que puedan afectar a la mácula como diabetes y oclusiones venosas.

6.3.5 Procedimiento del estudio

Se llevará a cabo un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de DMAE exudativa en el HUB y que no tengan patologías oculares asociadas. Estos pacientes tendrán que estar en tratamiento con fármacos antiangiogénicos (cualquiera de los fármacos comercializados: Lucentis, Eylea o Avastin) y se recogerán los resultados tras 4 meses con dicha terapia.

Se solicita la exención de petición de consentimiento informado en base a que se trata de un estudio retrospectivo y debido a la dificultad de contactar con todos los pacientes.

6.3.6 Variables

Agudeza visual (medida con la escala de Snellen) antes y después del periodo de tratamiento con terapia antiangiogénica.

6.3.7 Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral será de 100 pacientes. Dado que la mayoría de los pacientes en la práctica clínica tienen una agudeza visual menor de 0.4 en el momento del diagnóstico, se incluirán aproximadamente 60 pacientes en este grupo y 40 pacientes en el grupo de agudeza visual mayor o igual a 0.4 en el momento del diagnóstico.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, se llevará a cabo una recopilación de los datos, procesamiento y análisis e interpretación de los mismos.

6.3.8 Aspectos Éticos

El estudio cuenta con el visto bueno del comité de ética y estudios del HUB. No se cederán datos a terceros, salvo obligación legal.

6.4 RESULTADOS

De los 60 pacientes del grupo de $AV < 0.4$, 43 de ellos mejoraron su AV, 16 la mantuvieron y solo 1 paciente la empeoró. En este grupo las líneas de mejora totales

fueron 5,57. De estas, 2,16 se corresponden a los pacientes tratados con Lucentis y 3,41 a los pacientes tratados con Eylea.

De los 40 pacientes del grupo de $AV \geq 0,4$, 22 de ellos mejoraron su AV y 18 de ellos la mantuvieron. Las líneas de mejora totales en este grupo fueron 3,97. De estas, 1,37 se corresponden a los pacientes tratados con Lucentis y 2,6 a los tratados con Eylea.

Tal como se muestra en la tabla (**Tabla 4**), en el grupo de pacientes que parten de una AV de $<0,4$ la media de líneas de mejora es de 0,094 mientras que en el grupo de AV inicial $\geq 0,4$ la media de líneas de mejora asciende a 0,09925, siendo ligeramente superior a pesar de que esta diferencia no es significativa.

Tabla 4. Media líneas mejora

	MEDIA LÍNEAS INICIAL	MEDIA LÍNEAS MEJORA
AGUDEZA VISUAL $<0,4$ (60 PACIENTES)	0,1765	0,094
AGUDEZA VISUAL $\geq 0,4$ (40 PACIENTES)	0,57575	0,09925

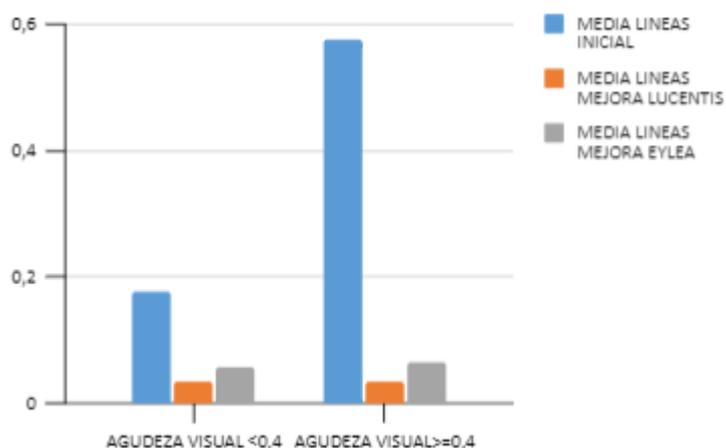


Figura 2. Media líneas mejora por fármaco empleado.

En cuanto al tipo de fármaco empleado, en ambos grupos Eylea obtuvo mejores resultados que Lucentis (**Figura 2**). En el grupo $AV < 0,4$, la media de las líneas de mejora con Lucentis fue de 0,036, mientras que con Eylea fue de 0,0568 (**Tabla 5**).

En el grupo $AV \geq 0,4$, la media de las líneas de mejora con Lucentis fue de 0,03425, mientras que con Eylea fue de 0,065 (**Tabla 5**).

Cabe destacar que únicamente se empleó Avastin en un paciente, por lo que únicamente se han evaluado los resultados con Lucentis y Eylea.

Tabla 5. Media líneas de mejora por fármacos

	MEDIA LÍNEAS MEJORA LUCENTIS	MEDIA LÍNEAS MEJORA EYLEA
AGUDEZA VISUAL < 0.4 60 PACIENTES	0,036	0,05683
AGUDEZA VISUAL ≥ 0.4 40 PACIENTES	0,03425	0,065

7. CONCLUSIONES

De la revisión sistemática:

-Aquellos estudios que comparan brolocizumab con aflibercept demuestran la no inferioridad de brolocizumab con respecto a aflibercept, con reducciones más estables del espesor del subcampo central y tasas más altas de resolución de líquidos con brolocizumab. En conjunto, los datos sugieren un control más efectivo de la actividad de la enfermedad con brolocizumab favorecido por la composición molecular de este.

-Aquellos estudios analizados que comparan ranibizumab con bevacizumab demuestran que ambos fármacos tienen efectos similares en la AV, por lo que no se puede concluir la superioridad de uno frente a otro. Asimismo, a partir de estos estudios se concluye que las dosificaciones mensuales favorecen un mejor control de la enfermedad que la dosificación PRN.

-En aquellos estudios que comparan ranibuzimab con aflibercept existen discrepancias con respecto a la eficacia. Algunos sugieren que el aflibercept en régimen T&E es más

eficaz que el ranibizumab, mientras que otros concluyeron que uno no es superior frente a otro.

-En aquellos estudios en los que se comparan varios fármacos antiangiogénicos, se concluye que la eficacia visual de los 4 fármacos (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y brolocizumab) es comparable. Además, el fármaco más eficaz entre los 4 parece ser el bevacizumab.

-Debido al aumento en la prevalencia de la enfermedad, el tratamiento de los pacientes continuará incrementando así como la carga financiera. Por todo ello, es de vital importancia una elección óptima del fármaco y del régimen de dosificación. Debido a las discrepancias existentes entre los diversos estudios, se proponen nuevas líneas de investigación orientadas a determinar si realmente el empleo de un fármaco sobre otro supone una diferencia significativa, si es el régimen de dosificación el parámetro más importante o si es una combinación de ambas la que hace que el tratamiento sea realmente eficaz y eficiente.

Del estudio en el HUB:

-El tratamiento mejora o mantiene la visión en todos los pacientes de la muestra excepto 1. Esto al ser una enfermedad degenerativa es importante.

-Con Eylea se obtienen mejores resultados que con Lucentis en ambos grupos. Sin embargo, las diferencias no son significativas.

-Mejoran más líneas de visión los pacientes que parten de una agudeza visual superior, es decir, los que menos daño retiniano tienen o cuando el tratamiento se inicia más precozmente. Sin embargo, esta diferencia no es significativa. Hay que tener en cuenta que el tamaño muestral es pequeño y el periodo de seguimiento es corto debido al diseño del estudio y los plazos de los que disponemos. Estos resultados obtenidos van en línea con otros estudios publicados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sarda SR, Wiedemann P, editores. Ryan's Retina E-Book. 6.a ed. Elsevier; 2017.

2. Medicos P. Actualización en el manejo y seguimiento de la degeneración macular asociada a la edad exudativa [Internet]. Revista-portalesmedicos.com. 2020 [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/actualizacion-en-el-manejo-y-seguimiento-de-la-degeneracion-macular-asociada>
3. DMAE [Internet]. IMO. 2011 [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.imo.es/es/dmae>
4. Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR. Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol* 2000;118(2):264-9. doi:10.1001/archopht.118.2.264
5. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358(24):2606-17. doi: 10.1056/NEJMra0801537
6. Yan R, Zhao J, Zhang X, Wang W, Jiang Z. Association between aspirin usage and age-related macular degeneration: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:824745. doi: 10.3389/fphar.2022.824745
7. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=age-related-macular-degeneration-clinical-presentation-etiology-and-diagnosis&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language
8. LUCENTIS 10 mg/ml Sol. iny. - Prospecto [Internet]. Vademecum.es. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-lucentis_prospecto-30816
9. EYLEA 40 mg/ml Sol. iny. en jeringa prec - Datos generales [Internet]. Vademecum.es. 2020 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-eylea_40982
10. Vademecum.es. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-avastin_28628
11. Spain VV. Brolucizumab [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2020 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-brolucizumab-s011a06>

12. Bagheri N, Wajda B, Calvo C, Durrani A, editores. Manual de Oftalmología del Wills Eye Hospital: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en la consulta y en urgencias. 7a ed. La Villa y Corte de Madrid: Ovid Technologies; 2017.
13. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020;127(1):72–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
14. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021;128(1):89–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
15. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolocizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: A randomized trial. *Ophthalmology* 2017;124(9):1296–304. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
16. Evans RN, Reeves BC, Phillips D, Muldrew KA, Rogers C, Harding SP, et al. Long-term visual outcomes after release from protocol in patients who participated in the Inhibition of VEGF in age-related choroidal Neovascularisation (IVAN) trial. *Ophthalmology* 2020;127(9):1191–200. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.020
17. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Writing Committee:, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G-S, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Two-year results. *Ophthalmology* 2020;127(4S):S135–45. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.029
18. Ohji M, Lanzetta P, Korobelnik J-F, Wojciechowski P, Taieb V, Deschaseaux C, et al. Efficacy and treatment burden of intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab treat-and-extend regimens at 2 years: Network meta-analysis incorporating individual patient data meta-regression and matching-adjusted indirect comparison. *Adv Ther* 2020;37(5):2184–98. doi:10.1007/s12325-020-01298-x
19. Carrasco J, Pietsch G-A, Nicolas M-P, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-world effectiveness and real-world cost-effectiveness of intravitreal aflibercept and

- intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Adv Ther* 2020;37(1):300–15. doi:10.1007/s12325-019-01147-6
20. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecher FL, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL study). *Ophthalmology* 2020;127(2):198–210. doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.023
21. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(4):372–9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.6776
22. Moshfeghi DM, Thompson D, Saroj N. Changes in neovascular activity following fixed dosing with an anti-vascular endothelial growth factor agent over 52 weeks in the phase III VIEW 1 and VIEW 2 studies. *Br J Ophthalmol* 2020;104(9):1223–7. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315021
23. Zhang Y, Gao S, Li X, Huang X, Zhang Y, Chang T, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor monotherapies for neovascular age-related macular degeneration: A mixed treatment comparison. *Front Pharmacol* 2021;12:797108. doi:10.3389/fphar.2021.797108
24. Van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018;13(5):e0197670. doi:10.1371/journal.pone.019

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de artículos excluidos agrupados por motivo de exclusión.

NO EMPLEO DE FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS	13,20,26
NO EVALÚA EFICACIA Y/O EFICIENCIA DE LOS FÁRMACOS (evalúa complicaciones de los fármacos, seguridad, tolerabilidad, dosis terapéuticas...)	2, 7,10,17,18,25,30,32,38,40
ASOCIACIÓN DE FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS CON OTRAS TERAPIAS	33,35
NO COMPARA DISTINTOS FÁRMACOS (sólo evalúa un fármaco en concreto)	8,9,11,12,16,21,22,23,24,27,36,37,29,31,19,14
DISEÑO DEL ESTUDIO	15 (Estudio de fase I)
OTROS: cambio en el tratamiento si el anterior no les ha funcionado	28

Artículos incluidos: 1,3,4,5,6,34,39 + los artículos relacionados por búsqueda invertida (41,42,43,44,45). En total 12 artículos a partir de los cuales se realizará la revisión.

DOI:

1. 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
2. 10.1016/j.ophtha.2018.08.035
3. 10.1016/j.ophtha.2019.08.023
4. 10.1007/s12325-020-01298-x
5. 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
6. 10.1016/j.ophtha.2020.01.029
7. 10.1016/j.ophtha.2017.12.026
8. 10.1016/j.ophtha.2019.09.030
9. 10.1136/bjophthalmol-2019-313907
10. 10.1016/j.ophtha.2018.07.013
11. 10.1111/aos.14231
12. 10.1016/j.ophtha.2020.03.010
13. 10.1016/j.oret.2020.03.015
14. 10.1016/j.ophtha.2021.04.031
15. 10.1016/j.oret.2019.10.008
16. 10.1080/02713683.2020.1731832
17. 10.1136/bjophthalmol-2019-314661

18. 10.1016/j.ajo.2019.01.005
19. 10.1097/IAE.0000000000003349
20. 10.1097/IAE.0000000000002124
21. 10.1177/1120672119848961
22. 10.1080/08820538.2021.1884269
23. 10.1097/IAE.0000000000003207
24. 10.1186/s12886-019-1251-6
25. 10.1016/j.ajo.2018.05.008
26. 10.1001/jamaophthalmol.2020.2309
27. 10.1136/bjophthalmol-2019-314251
28. 10.1016/j.ophtha.2019.01.003
29. 10.1001/jamaophthalmol.2020.0437
30. 10.1097/IAE.0000000000002717
31. 10.1016/j.oret.2019.06.001
32. 10.1111/aos.14184
33. 10.1016/j.ophtha.2019.09.021
34. 10.1016/j.ophtha.2020.03.020
35. 10.1097/IAE.0000000000001264
36. 10.1016/j.ophtha.2019.01.013
37. 10.1186/s12886-020-01468-z
38. 10.1177/1120672119832171
39. 10.1136/bjophthalmol-2019-315021
40. 10.1159/000488010
41. 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
42. 10.3389/fphar.2021.797108
43. 10.1007/s12325-019-01147-6
44. 10.1371/journal.pone.0197670
45. 10.1001/jamaophthalmol.2018.6776

ANEXO 2. Resumen de los artículos que comparan brolocizumab vs aflibercept

Autor, revista, año (cita)	Tipo de estudio (diseño)	n° pacientes (sujetos)	Tratamientos comparativos	Medidas de resultado	Objetivo primario	Principales hallazgos
<p>Dugel et al, <i>Ophthalmology</i>, 2019 (13)</p>	<p>Multicéntrico Aleatorizado Controlado Doble enmascarado Fase 3 Seguimiento durante 48 semanas</p>	<p>1817</p>	<p>Brolucizumab vs aflibercept</p> <p>HAWK: Brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg o aflibercept 2 mg</p> <p>HARRIER: Brolucizumab 6 mg o aflibercept 2 mg</p>	<p>AVMC (desde el inicio del estudio hasta la semana 48)</p> <p>Ganancia de letras ETDRS</p> <p>Mantenimiento de la dosis cada 12 semanas durante 48 semanas</p> <p>Actividad de la enfermedad (en la semana 16)</p> <p>Resultados anatómicos</p> <p>Presencia de líquido intrarretiniano (IRF) y/o subretiniano (SRF) en las semanas 16 y 48 y presencia de líquido sub-EPR</p> <p>Seguridad</p>	<p>Demostrar que brolucizumab cada 12 semanas es no inferior a aflibercept de dosis fija con respecto al cambio en la AVMC hasta la semana 48</p>	<p>En la semana 48 cada brazo de brolucizumab demostró no inferioridad a aflibercept</p> <p>Más del 50% de los ojos tratados con brolucizumab 6 mg se mantuvieron en dosificación cada 12 semanas hasta la semana 48</p> <p>En la semana 16, menos ojos tratados con brolucizumab 6 mg tenían actividad de la enfermedad versus aflibercept</p> <p>Mayores reducciones del espesor del subcampo central desde</p>

						<p>el inicio hasta la semana 48</p> <p>Resultados anatómicos del líquido retiniano favorecieron el brolicizumab sobre el aflibercept</p> <p>Eventos adversos similares con ambos fármacos</p>
<p>Dugel et al, <i>Ophthalmology</i>, 2020 (14)</p>	<p>Mismo diseño que Dugel et al, <i>Ophthalmology</i>, 2019 (13)</p> <p>Seguimiento durante 96 semanas</p>	1817	<p>Mismo que Dugel et al, <i>Ophthalmology</i>, 2019 (13)</p>	<p>AVMC desde el inicio</p> <p>Proporción de pacientes en régimen de dosificación cada 12 semanas</p> <p>Grosor de la retina</p> <p>Cambios en el líquido retiniano</p> <p>Seguridad</p>	<p>Informe de los resultados tras 96 semanas de HAWK y HARRIER</p>	<p>Los resultados visuales de la semana 48 a la 96 confirman la eficacia alcanzada en la semana 48</p> <p>Brolicizumab demostró una mayor resolución de líquidos</p> <p>Potencial de dosificación cada 12 semanas para brolicizumab observado en la semana 48 se mantuvo en la semana 96</p>

<p>Dugel et al. Ophthalmology, 2017 (15)</p>	<p>Estudio prospectivo</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Doble enmascarado</p> <p>Multicéntrico</p> <p>Fase 2</p>	<p>89</p>	<p>brolicizumab vs aflibercept</p>	<p>No inferioridad de brolicizumab vs aflibercept</p> <p>Espesor del subcampo central</p> <p>Características morfológicas</p>	<p>Comparar la eficacia y seguridad de brolicizumab con aflibercept</p>	<p>Durante la fase q8 emparejada, la AVMC en los ojos tratados con brolicizumab pareció comparable a los ojos tratados con aflibercept.</p> <p>Reducciones más estables del espesor del subcampo central con brolicizumab</p> <p>Recepción de menos tratamientos no programados y tasas más altas de resolución de líquidos con brolicizumab</p>
--	--	-----------	------------------------------------	---	---	--

Anexo 3. Resumen de los artículos que comparan ranibizumab vs bevacizumab

Autor, revista, año (cita)	Tipo de estudio (diseño)	n° pacientes (sujetos)	Tratamientos comparativos	Medidas de resultado	Objetivo primario	Principales hallazgos
<p>Evans et al. Ophthalmology. 2020 (16)</p>	<p>Seguimiento de 7 años tras salida del ensayo clínico IVAN</p>	<p>537</p>	<p>bevacizumab vs ranibizumab</p>	<p>Cambio en la AV a distancia durante la vigilancia activa del ojo en estudio</p> <p>Frecuencia de visitas y tratamientos y los cambios en el fármaco anti-VEGF</p>	<p>Describir los resultados visuales, frecuencia del tratamiento y las visitas</p>	<p>Un tercio de los ojos del estudio tenían una agudeza visual a distancia de 68 letras o más de 3 a 5 años después de salir del ensayo</p> <p>La AV a distancia se deterioró aproximadamente 4.3 letras ETDRS por año</p> <p>Las tasas de inyección de anti-VEGF y los cambios de tratamiento no fueron factores importantes para determinar los resultados de la AV</p>
<p>Martín et al, Ophthalmology. 2020 (17)</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico Aleatorizado</p>	<p>1107</p>	<p>ranibizumab vs bevacizumab</p>	<p>Ganancia media en la AV</p>	<p>Describir los efectos del ranibizumab y bevacizumab cuando se administran mensualmente o PRN</p> <p>Describir el impacto del cambio en el régimen de dosificación (de mensual a PRN tras</p>	<p>Entre los pacientes que siguieron el mismo régimen durante 2 años, la ganancia media de AV fue similar para ambos fármacos</p> <p>Ganancia media fue mayor para el tratamiento</p>

					1 año de tratamiento mensual)	<p>mensual que para el PRN</p> <p>La proporción sin líquido: 13,9% en bevacizumab (PRN) 45,5% ranibizumab mensual</p> <p>El cambio de tratamiento de mensual a PRN resultó en menor ganancia visual durante el segundo año, y menor proporción sin líquido</p>
--	--	--	--	--	-------------------------------	--

Anexo 4. Resumen de los artículos que comparan ranibizumab vs aflibercept

Autor, revista, año (cita)	Tipo de estudio (diseño)	n° pacientes (sujetos)	Tratamientos comparativos	Medidas de resultado	Objetivo primario	Principales hallazgos
<p>Ohji et al. Advances in Therapy. 2020 (18)</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura</p> <p>Comparación indirecta ajustada por correspondencia (MAIC)</p> <p>Metarregresión de datos</p>	2373	aflibercept vs ranibizumab	Resultados visuales y carga de tratamiento	<p>Comparar los resultados visuales y la carga de tratamiento entre los regímenes de T&E de aflibercept y ranibizumab a los 2 años</p>	<p>Aflibercept T&E lograron y mantuvieron una mejoría en la AV con menos inyecciones durante 2 años en comparación con ranibizumab</p> <p>Aflibercept T&E puede por tanto servir como terapia óptima. Se asoció con eficacia clínica y carga de tratamiento minimizada</p>
<p>Carrasco et al. Advances in therapy. 2020 (19)</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura</p> <p>Metaanálisis</p> <p>Metarregresión multivariable</p>	12.389	aflibercept vs ranibizumab	Análisis de costo-efectividad	<p>Evaluar la efectividad en la práctica clínica de aflibercept y ranibizumab</p> <p>Determinar la relación costo-efectividad de aflibercept vs ranibizumab en la práctica clínica habitual</p>	<p>Pacientes tratados con aflibercept en la práctica clínica informaron una ganancia media de AV de magnitud similar a la ganancia media de AV informada en el ECA pivotal</p> <p>El tratamiento con ranibizumab varió significativamente entre los diferentes estudios. Los pacientes informaron una baja frecuencia de inyección y un seguimiento frecuente, impulsado en parte por el alto número de pacientes tratados con regímenes PRN. Los pacientes tratados con ranibizumab informaron ganancias en la AV; sin embargo, la magnitud de la ganancia en AV no fue comparable a las ganancias de AV informadas en el ECA pivotal</p>

						El tratamiento intravítreo con aflibercept se asoció con mejores resultados medios de AV y una ganancia incremental en AVAC en comparación con ranibizumab y puede considerarse rentable para el tratamiento de la DMAE exudativa en pacientes en Francia a pesar de un precio más alto para cada inyección intravítrea individual de aflibercept en comparación con ranibizumab
Ophthalmology. Gillies et al, 2019 (20)	Estudio multicéntrico aleatorizado Parcialmente enmascarado Fase 4	278	ranibizumab vs aflibercept	Cambio medio en el área de la raíz cuadrada de la atrofia macular desde el inicio hasta el mes 24	Investigar las diferencias en el desarrollo de atrofia macular durante 24 meses	No se observaron diferencias significativas en la tasa de desarrollo o crecimiento de la AC durante 24 meses entre ranibizumab y aflibercept
Gillies et al, JAMA Ophthalmology, 2019 (21)	Mismo que Gilles et al, 2019 (20)	281	ranibizumab vs aflibercept	Cambio medio en AVMC y el número de inyecciones desde el inicio hasta el mes 12	Informar de los resultados de los objetivos secundarios del ensayo clínico RIVAL	Ni aflibercept ni ranibizumab son superiores a los otros fármacos anti-VEGF
Moshfegui et al. The British Journal of Ophthalmology. 2020 (22)	Análisis post hoc de los estudios VIEW	2373 ojos	aflibercept vs ranibizumab	Presencia o ausencia fuga/líquido AVMC Impacto del tipo de lesión basal	Evaluar la relación entre el estado de fuga/líquido y la AVMC	En la semana 52, las fugas y el líquido estaban presentes en el 16% de los ojos Las ganancias medias de la AVMC en la semana 52 fueron numéricamente mayores en ojos sin fugas

						y líquido en comparación con los ojos con fugas y líquido (10,3 frente a 9,2 letras)
--	--	--	--	--	--	--

Anexo 5. Resumen de los artículos que comparan ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y brolucizumab.

Autor, revista, año (cita)	Tipo de estudio (diseño)	n° pacientes (sujetos)	Tratamientos comparativos	Medidas de resultado	Objetivo primario	Principales hallazgos
Zhang et al, frontiers in Pharmacology,2021 (23)	Metaanálisis	10484	ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, brolucizumab y conbercept	Cambio medio en la AV Eventos adversos graves Proporción de pacientes que obtuvieron > o igual a 15 letras en la AVMC Cambio medio en el grosor central de la retina	-Evaluar eficacia comparativa y la seguridad de la monoterapia con anti-VEGF	La eficacia visual de los cuatro fármacos anti-VEGF individuales es comparable. Se observaron varias diferencias estadísticamente significativas considerando regímenes especiales anti-VEGF, lo que sugiere que brolucizumab 6 mg q12w/q8w, aflibercept 2 mg bimestralmente o T&E, y ranibizumab 0,5 mg T&E son los regímenes anti-VEGF ideales para los pacientes con DMAE. En el

				Número de inyecciones dentro de los 12 meses.		panorama actual, basado en la premisa de eficacia y seguridad equivalentes, la elección óptima de monoterapias anti-VEGF parece obligatoria para obtener el máximo beneficio.
Van Asten F et al. PLoS One. 2018 (24)	Metaanálisis	100	Se compararon tres estrategias: ranibizumab PRN, aflibercept administrado bimestralmente y bevacizumab PRN.	Eficacia y calidad de vida	Relación costo-efectividad del tratamiento con ranibizumab (PRN), aflibercept (bimestral) y bevacizumab (PRN).	Tratamiento con bevacizumab cuesta 27.087 € al año, unos 4.000 € menos que aflibercept y 6.000 € menos que ranibizumab. Con una efectividad similar para todos los fármacos como se muestra en el metanálisis, bevacizumab fue el más rentable.