

TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR PROVOCADO POR OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA

OZURDEX®
LUCENTIS®

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

En este informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de Ozurdex® y Lucentis® en el tratamiento del edema macular provocado por oclusión venosa retiniana, y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento (sin recomendaciones) y con los laboratorios implicados que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe definitivo. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores y están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles han sido formuladas tomando en consideración todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por los laboratorios.

Fecha de informe: 20 de marzo de 2012

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores del informe: Lidia García Pérez, Pedro Serrano Aguilar

RESUMEN EJECUTIVO

Ozurdex® es un implante biodegradable cuyo principio activo es la dexametasona, un potente corticosteroide, y que está autorizado específicamente para el tratamiento del edema macular debido a OVR y para la uveítis.

Otras alternativas terapéuticas para el edema macular debido a OVR son: fotocoagulación con láser (sólo para ORVR), ranibizumab (Lucentis® 10 mg/ml solución inyectable) y otros medicamentos fuera de indicación como bevacizumab o triamcinolona acetónido.

En el estudio GENEVA se comparaba dexametasona intravítrea con implante simulado. Se trata de un ensayo clínico de calidad de 6 meses de duración y extensión de 6 meses. Los autores concluyen que dexametasona intravítrea es más eficaz que el tratamiento simulado en términos de mejora de la agudeza visual corregida, si bien esta mejora alcanza su máximo nivel a los 2 meses para luego decrecer hasta cerca de los niveles basales. Tras un segundo implante la eficacia reproduce los mismo resultados tras el primer implante. No hay pruebas que

demuestren su efectividad más allá de dos administraciones.

Los eventos adversos más frecuentes fueron: incremento de la presión intraocular y hemorragia conjuntival. La incidencia de cataratas aumentó tras el segundo implante hasta ocurrir en el 30% de los pacientes que recibieron 2 implantes de dexametasona intravítrea. Una baja proporción de pacientes requirió extracción de cataratas en el periodo de análisis del ensayo.

No se observaron diferencias de calidad de vida relacionada con la salud a los 6 meses entre los pacientes que recibieron dexametasona intravítrea y los que recibieron implante simulado. No hay datos de la calidad de vida a las 12 meses tras un segundo implante.

La única evaluación económica disponible es la realizada por la compañía farmacéutica en el Reino Unido. La ratio coste-efectividad incremental fue inferior a la disponibilidad a pagar por lo que el NICE decidió recomendar dexametasona intravítrea para el tratamiento del edema macular debido a OVRC y ORVR, cuando la fotocoagulación no ha funcionado o no es conveniente en un paciente determinado. La demostración del coste-efectividad en otros contextos (NHS) no implica necesariamente que dexametasona intravítrea sea un tratamiento coste-efectivo desde el punto de vista de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Suponiendo 2 implantes de Ozurdex® al año el coste de la medicación anual por paciente sería de 1.757,5 €. El impacto presupuestario estimado para el Servicio Canario de la Salud sería de entre 862.932 € al año (un implante por paciente) y 1.553.279 € (suponiendo que un 80% recibe un segundo implante). Este coste está sobreestimado puesto que existen otros tratamientos utilizados como la fotocoagulación con láser para el edema macular debido a ORVR.

Ranibizumab (Lucentis®) es un medicamento también autorizado para el tratamiento del edema macular por OVR que ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos en los que se evaluaba la mejora de la agudeza visual de inyecciones mensuales de ranibizumab en comparación con una inyección simulada. La agudeza visual alcanza su máximo nivel tras 6 inyecciones mensuales. El tratamiento PRN posterior logra mantener este nivel de agudeza.

Durante el periodo cubierto por los ensayos clínicos y los 6 meses de seguimiento estudiados, el número medio de inyecciones fue de 9 al año por paciente, por lo que el coste medio de la medicación anual por paciente sería de 7.136 €. Este coste puede reducirse considerablemente mediante el proceso realizado en los servicios de farmacia hospitalaria para la obtención de hasta 3 dosis a partir de un vial, aunque el coste anual seguiría siendo superior al de Ozurdex®.

No existen estudios que comparen la eficacia de dexametasona intravítrea con otros tratamientos, sea fotocoagulación con láser, ranibizumab u otros tratamientos. Tampoco se han identificado estudios de comparaciones indirectas. Por lo tanto, no se puede concluir sobre la superioridad clínica de dexametasona intravítrea frente a ranibizumab u otras alternativas de tratamiento del edema macular debido a OVR. Tampoco existen evaluaciones económicas realizadas en España que comparen las

distintas alternativas de tratamiento.

Dado que existe incertidumbre sobre la eficacia comparativa de Ozurdex® y Lucentis®, no pudiéndose establecer cuál es más eficaz y más coste-efectivo en España; que ambos medicamentos tienen otras indicaciones autorizadas por lo que su autorización no guiada por protocolos puede hacer que el impacto presupuestario exceda lo estimado en este informe; y que existen en Canarias estrategias de ahorro de costes mediante el procesado de ranibizumab en las farmacias de los hospitales para su máximo aprovechamiento y protocolos de actuación para el tratamiento del edema macular por OVR en determinados hospitales,

Se recomienda:

- Elaborar un protocolo de tratamiento del paciente con edema macular debido a OVR mediante consenso entre los especialistas de los servicios de oftalmología de los hospitales públicos de Canarias, y contando con la colaboración de los especialistas de los servicios de farmacia. El protocolo debería:
 - Considerar todos los posibles tratamientos: dexametasona intravítrea, ranibizumab, bevacizumab, triamcinolona acetónido y láser.
 - Especificar qué características de los pacientes y en qué casos clínicos sería más recomendable un tratamiento sobre otro.
 - Incluir indicaciones para la correcta manipulación de los medicamentos y el proceso de división de ranibizumab en dosis de tal forma que se garantice la seguridad y la eficacia del producto en todos los centros por igual.
- Desarrollar un sistema de información simple pero suficiente para el registro de la información sobre uso de recursos, resultados de salud (objetivos y autopercebidos por los pacientes) y eventos adversos, con el fin de evaluar la efectividad, la seguridad y el coste-efectividad de las posibles alternativas de tratamiento. Dado que existe incertidumbre sobre qué medicamento es más eficaz o coste-efectivo, se recomienda la recogida de resultados de forma inmediata con el fin de generar conocimiento basado en datos reales lo antes posible. De este modo sería posible avanzar en un modelo de financiación temporal condicionada a la generación de conocimiento.

Descripción de la tecnología

Nombre comercial: OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador

Composición: Dexametasona 0,7 mg

Indicación: OZURDEX está indicado en adultos para el tratamiento del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana u oclusión venosa retiniana central. Recientemente ha sido ampliada la indicación a la uveítis no infecciosa en el segmento posterior del ojo.

Posología: La dosis recomendada es de un implante por vía intravítrea en el ojo afectado. No se recomienda la administración al mismo tiempo en ambos ojos. Pueden aplicarse tratamientos adicionales si la visión del paciente mejora inicialmente pero a continuación empeora, y si en opinión del médico el paciente se beneficiaría de tratamiento adicional. A los pacientes cuya visión mejore y la mejora se estabilice no deben aplicárseles otros implantes. A los pacientes cuya visión empeore y Ozurdex no contribuya a mejorarla tampoco deberán aplicárseles otros implantes. Existe información muy limitada sobre los intervalos de repetición de dosis inferiores a 6 meses. Actualmente no hay experiencia en administraciones repetidas de más de dos implantes.

Forma de administración: De uso hospitalario. Ozurdex debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado (especialista en vítreo-retina) y con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. Es preciso insensibilizar el ojo del paciente con un anestésico antes de inyectar el implante. Los pacientes también deberán administrarse gotas antibióticas antes y después de la inyección y habrán de ser supervisados después de la inyección para comprobar que no existe infección o incremento de la presión intraocular.

Laboratorio: Allergan Pharmaceuticals Ireland

Fecha de primera autorización en España: 29 de octubre de 2010

ANTECEDENTES

Ozurdex® es un implante biodegradable que se inyecta en el ojo y cuyo principio activo es la dexametasona, un potente corticosteroide. Ozurdex está autorizado para las siguientes dos indicaciones:

- Adultos con edema macular provocado por oclusión venosa retiniana (OVR)
- Adultos con uveítis no infecciosa en el segmento posterior del ojo.

Ozurdex fue el primer medicamento autorizado específicamente para el tratamiento del edema macular por OVR. Las alternativas terapéuticas utilizadas para el tratamiento del edema macular incluyen: fotocoagulación con láser (sólo para el tratamiento de un subtipo de oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR)), anti-VEFG (como bevacizumab (Avastin®) fuera de indicación) y corticosteroides (fuera de indicación). Entre estos últimos se incluye la inyección intravítrea de dexametasona o la triamcinolona acetónido (Trigon depot®).

En mayo de 2011 un anti-VEFG, Lucentis® (ranibizumab) 10 mg/ml solución inyectable, utilizado para la degeneración macular asociada a la edad o para el edema macular diabético, ha ampliado sus indicaciones autorizadas en Europa al tratamiento del edema macular secundario a OVR.

OBJETIVO

En el presente informe se valora, previa solicitud, la eficacia, la seguridad, el impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el coste de Ozurdex® en el tratamiento del edema macular por OVR. Puesto que recientemente ha sido autorizado otro medicamento, Lucentis®, para la misma dolencia, se decidió completar este informe con datos de eficacia, seguridad, CVRS y coste de Lucentis®, como posible medicamento alternativo a Ozurdex®. El fin último de este informe es ofrecer recomendaciones fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles sobre la utilización y financiación de estos medicamentos en el Servicio Canario de la Salud.

MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, MEDLINE in process (Pubmed) en agosto de 2011 aplicando una estrategia de búsqueda sensible para obtener toda la literatura relevante. La estrategia de búsqueda no se limitó por fechas ni por idiomas y consistió en la combinación de los siguientes términos: Ozurdex OR (dexamethasone AND intravitreal) AND (macular edema OR macular oedema). Los resúmenes de las referencias fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión especificados al comienzo del estudio y al objetivo del mismo. Los artículos seleccionados fueron obtenidos, se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y se procedió a la extracción de datos y a la valoración de la calidad metodológica. La calidad de los ensayos clínicos fue valorada haciendo uso de la herramienta del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

ensayos clínicos aleatorizados en fase III (y sus estudios de seguimiento) y evaluaciones económicas en los que se evaluara Ozurdex (dexametasona intravítrea) en comparación con otro tratamiento o con placebo en pacientes con edema macular secundario a OVR. De las 34 referencias seleccionadas se seleccionaron para su inclusión en el presente informe 2 ensayos clínicos de dexametasona intravítrea.

Otras fuentes de información fueron consultadas de forma sistemática: NHS EED (CRD), Agencia Europea del Medicamento, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), ClinicalTrial.gov, Grupo Génesis, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, entre otras. Adicionalmente se consultó con expertos para identificar otras posibles publicaciones de interés. Complementariamente se estableció contacto con la industria responsable del desarrollo y comercialización de los productos en evaluación, al objeto de que pudieran aportar cualquier tipo de información disponible que consideraran relevante para la realización de este informe. De este proceso resultó la incorporación al informe de estudios adicionales y de las pruebas científicas relativas al medicamento alternativo ranibizumab.

Se realizó una estimación bruta del coste directo de los medicamentos por paciente y año, y del impacto presupuestario de su incorporación en el Servicio Canario de la Salud como tratamiento del edema macular secundario a OVR. La cantidad de recursos consumidos del tratamiento farmacológico (número de implantes o inyecciones) se ha estimado teniendo en cuenta la ficha técnica y los ensayos clínicos. Los costes unitarios se expresan en euros de 2012 según PVL con descuentos incluidos.

Un informe preliminar (sin apartado de recomendaciones) fue sometido a valoración por parte de un grupo de expertos externos. De igual modo el informe preliminar se puso a disposición de los laboratorios fabricantes de los medicamentos incluidos en esta revisión para que presentaran las alegaciones que consideraran pertinentes. Tras estas consultas se revisó el informe incorporando las mejoras sugeridas sustentadas en pruebas científicas, resultando en el presente informe.

EFICACIA CLÍNICA DE OZURDEX®

Existen dos estudios principales en fase III con diseño de ensayo clínico aleatorizado de 6 meses (estudio 206207-009 y 206207-008). Estos ensayos, conocidos como estudio GENEVA, son de aceptable calidad metodológica (véase tabla 2). En ellos se evaluaba dexametasona intravítrea en un total de 1267 pacientes adultos con edema macular debido a una ORVR ocurrida entre 6 semanas y 12 meses antes de la entrada en el estudio o a una oclusión venosa retiniana central (OVRC) ocurrida entre 6 semanas y 9 meses antes de la entrada en el estudio. Otros criterios de inclusión fueron: tener 18 años o más, agudeza visual de entre 34 letras y 68 letras, y un grosor de la retina mayor o igual a 300 µm. Si ambos ojos eran elegibles se escogía el de menor duración del edema macular. Los ensayos clínicos son idénticos en diseño y se recogen los resultados en un único artículo [Haller et al, 2010].

En estos estudios, los pacientes eran asignados aleatoriamente a tres grupos: en dos de los grupos los pacientes recibían dexametasona intravítrea, dosis de 0,35 mg o 0,7

mg, mientras que en el tercer grupo los pacientes recibían un implante “simulado” (el aplicador sin aguja era presionado contra la conjuntiva sin inyectar nada en el ojo). La principal medida de resultado se definió como tiempo hasta alcanzar 15 letras de mejora de agudeza visual desde la línea base; la FDA sugirió como medida de resultado principal la proporción de ojos con una mejora en la agudeza visual corregida, de manera que se pudieran leer al menos 15 letras más (o 3 líneas) en una tabla de escala EDTRS, al comparar la agudeza visual al inicio con los resultados tras un examen convencional al cabo de 90 o 180 días.

La dosis finalmente autorizada fue la de 0,7 mg por lo que a continuación solo se presentan los datos del grupo que tomó esa dosis durante el ensayo.

Los resultados del estudio GENEVA concluyeron que dexametasona intravítrea es más eficaz que el tratamiento simulado. En el día 180 la ratio de respuesta acumulada fue del 41% en el grupo 0,7 mg de dexametasona y 23% en el tratamiento simulado. Los resultados del análisis conjunto mostraron una mejora de la agudeza visual en el 21,3% en la población que recibió dexametasona intravítrea a los 30 días, 29,3% a los 60 días, 21,8% a los 90 días y 21,5% a los 180 días (7,5%, 11,3%, 13,1% y 17,6% en cada periodo en el grupo que recibió un implante simulado). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas a los 30 días ($p < 0,001$), a los 60 días ($p < 0,001$) y a los 90 días ($p = 0,008$). A los 180 días (ventana de 136 a 210 días) la diferencia entre los grupos de intervención y el grupo control no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$); si se excluyen las visitas ocurridas más allá de los 180 días, el 26,4% de los pacientes en el grupo de dexametasona intravítrea frente al 17% en el grupo control mejoró su agudeza visual ($p = 0,017$). Esto último refleja la tendencia del efecto clínico del medicamento: máximo efecto a los 60 días y disminución progresiva hasta acercarse a los niveles iniciales.

El incremento medio de la agudeza visual fue significativamente mayor en los grupos que recibieron un implante de dexametasona intravítrea que en el grupo de implante simulado en todas las evaluaciones realizadas ($p \leq 0,006$). La mayor diferencia entre grupos en términos de número de letras (7 letras aproximadamente) ocurrió a los 60 días. La disminución media del grosor de la retina fue significativamente mayor con dexametasona intravítrea que con el implante simulado.

De forma prospectiva se diseñó un análisis por subgrupos en función de la patología ocular: ORVR o OVRC. Este análisis de subgrupos mostró que, en general, la respuesta al tratamiento con dexametasona intravítrea en pacientes con ORVR y en pacientes con OVRC fue similar a la respuesta en el conjunto de ambos subgrupos. Sin embargo, la respuesta en el grupo simulado fue mayor en el subgrupo con ORVR que en el subgrupo con OVRC (esto es debido a que la ORVR tienen mejor pronóstico que la OVRC). Los autores no informan de resultados por separado para cada una de las poblaciones, ORVR y OVRC.

Al término de los ensayos clínicos se realizó un estudio de extensión open-label por otros 6 meses (206207-009). Al inicio de esta fase un subgrupo de pacientes de los incluidos en los ensayos previos (aquellos con agudeza visual corregida inferior a 84 letras o grosor de la retina superior a 250 μm ; $N=997$), recibieron un implante de 0,7 mg. Se evaluó la seguridad y la eficacia a los 12 meses, es decir, incluyendo los 6 meses de ensayo clínico y los 6 meses de estudio open-label. El patrón de eficacia

durante los 6 meses open-label es similar al visto en los primeros 6 meses. De nuevo, el efecto máximo de dexametasona intravítrea se produce a los 60 días del implante para posteriormente disminuir hasta casi los niveles basales. Desde la línea base hasta los 12 meses una mejora de ≥ 15 letras de agudeza visual corregida fue alcanzada por el 32% de los pacientes que recibieron dos implantes [Haller et al, 2011].

Dado que las medidas de evaluación de resultados más informativas y relevantes son las efectuadas a largo plazo y a los 180 días los resultados de Ozurdex y placebo tienden a aproximarse, queda claro que la ventaja aportada por la dexametasona intravítrea reside en que permite obtener unos resultados rápidos [Haller et al, 2010; Kupperman et al, 2011]. Esta ventaja es especialmente relevante en pacientes jóvenes en edades productivas. Según los resultados del estudio más reciente, en el día 7 se obtiene una mejoría en la agudeza visual de 5 a 6 letras; el 27% de los pacientes consigue una mejora de ≥ 10 letras, y el 10% de ORVR y el 11% de OVRC consiguen ≥ 15 letras [Kupperman et al, 2011].

Tabla 1. Resumen de la eficacia clínica de dexametasona intravítrea (0,7 mg)

	Porcentaje (%) de pacientes con mejora de al menos 15 letras en una escala ETDRS	Cambio medio de agudeza visual corregida (letras ganadas)
30 días	21,3 (**)	8 aprox. (**)
60 días	29,3 (**)	10 aprox. (**)
90 días	21,8 (*)	7 aprox. (**)
6 meses	21,5 (NS) [vs 18 simulado]	5 aprox. (**) [vs 3 aprox. simulado]
12 meses (6+6 meses)	32	5 aprox. (NS) 6 aprox. (ORVR) 2 aprox. (OVRC)

Se indican los p-valores al comparar el grupo que recibió tratamiento con el grupo que recibió implante simulado (hasta los 6 meses) o implante simulado más medicamento activo en los 6 meses posteriores.
 NS: No significativo; *p<0,05; **p<0,001.
 Aprox.: Cifras aproximadas a partir de gráficas.
 Nota: El estudio GENEVA emplea el porcentaje de pacientes con mejora de al menos 15 letras en una escala ETDRS como medida de resultado primaria y el cambio medio (en términos de letras ganadas) de agudeza visual corregida como medida de resultado secundaria.

Calidad metodológica del ensayo clínico

La valoración de la calidad metodológica del ensayo clínico fue realizada con el apoyo del instrumento diseñado para tal fin por el SIGN. La valoración nos permitió concluir que este ensayo clínico es de aceptable calidad metodológica. La pregunta está claramente definida; la elección del comparador es adecuada (aunque hubiera sido deseable incluir fotocoagulación con láser como comparador); y el tamaño muestral es considerable (aunque en el grupo con OVRC no se alcanzó el tamaño muestral estimado a priori como necesario). La asignación de pacientes a los grupos fue aleatoria, el método está claramente descrito y fue adecuado para asegurar el ocultamiento de la asignación. Durante la realización del estudio, tanto los pacientes como el personal encargado de la recogida de datos estuvieron cegados a la asignación. Los tres grupos eran similares en todas sus características al inicio. Las pérdidas a los 6 meses fueron inferiores al 10% en los tres grupos. Las medidas de

resultado evaluadas son las relevantes. La principal limitación del estudio está en la poca información aportada por los autores sobre los resultados por separado de las poblaciones con ORVR y OVRC; si bien el análisis de subgrupos fue planeado a priori y los resultados no mostraron resultados muy diferentes con respecto al conjunto según publican los autores.

Tabla 2. Valoración de la calidad metodológica de los ensayos del estudio GENEVA [Haller et al, 2010]

Pregunta (SIGN)		GENEVA
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	A
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	A
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 93-95% pacientes incluidos
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI
A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente NI: No se informa; NA: No aplicable.		

SEGURIDAD

En general la incidencia de eventos adversos fue significativamente mayor en los grupos que recibieron dexametasona intravítrea en comparación con los grupos que recibieron implante simulado. El 72% de los pacientes incluidos en los ensayos experimentó al menos un efecto adverso durante los primeros 6 meses de tratamiento. Entre los pacientes que recibieron la dosis de 0,7 mg los eventos adversos más frecuentes fueron: incremento de la presión intraocular (25,2%), hemorragia conjuntival (20,2%), dolor en el ojo (7,4%), hiperemia conjuntival (6,7%), hipertensión ocular (4%) y cataratas (3,6%). La hemorragia es provocada por el procedimiento utilizado para el implante y no por el medicamento en sí. La incidencia global de eventos adversos graves durante el periodo inicial fue del 5% en el grupo que recibió 0,7 mg de dexametasona intravítrea, 6,6% en el grupo que recibió 0,35 mg y 5,9% en el grupo que recibió inyección simulada.

La incidencia de eventos adversos tras la segunda inyección fue similar a la incidencia tras la primera inyección, excepto por las cataratas. A los 12 meses, la

progresión de cataratas ocurrió en 90 de los 302 ojos (29,8%) que recibieron 2 implantes de 0,7 mg frente a 5 de 88 ojos que recibieron inicialmente implante simulado (5,7%). El 1,3% de los pacientes que recibieron 2 implantes de dexametasona intravítrea frente al 1,1% de los pacientes que no recibieron ninguno requirieron de extracción de cataratas. En el grupo que recibió 2 implantes de 0,7 mg (n=341) se observó un incremento de la presión intraocular superior a 10 mmHg desde la línea base hasta los 60 días (12,6% tras el primer tratamiento, 15,4% tras el segundo) [Haller et al, 2011].

Un estudio retrospectivo sobre la seguridad de la dexametasona intravítrea en 214 pacientes tratados en el Hospital la Fe de Valencia encontró un 69,6% de cataratas tras un segundo implante y un 21,18% de hipertensión ocular tras un primer implante de dexametasona intravítrea. Los autores de este estudio concluyeron que la indicación de retratamientos en ojos fáquicos debería ser cuidadosamente evaluada, dada la alta tasa de progresión de catarata y que en pacientes afáquicos o con rotura de cápsula posterior el implante es poco recomendable [Gallego Pinazo et al, 2012].

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

En el artículo publicado del estudio GENEVA no se incluyen resultados sobre CVRS. Ha sido necesario recurrir a fuentes secundarias para obtener la siguiente información [NICE, 2010]. En el estudio GENEVA se evaluaron las siguientes medidas de valoración de la CVRS: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25), SF-36 Health Survey version 1 y EQ-5D.

En el estudio GENEVA el porcentaje de pacientes con al menos una mejora de 5 puntos en varias subescalas del VFQ-25 desde la línea base hasta los 90 días fue significativamente mayor en el grupo que recibió dexametasona intravítrea en comparación con el grupo que recibió un implante simulado. Sin embargo, a los 180 días no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dexametasona intravítrea e implante simulado [NICE, 2010].

El porcentaje de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en su respuesta al VFQ-25 para su visión general fue estadísticamente significativo a los 30, 60 y 90 días ($p \leq 0,015$). Sólo en el estudio 206207-009 se encontraron diferencias a los 180 días ($p = 0,004$) [NICE, 2010].

No se ha informado de la calidad de vida a más largo plazo. No se han encontrado resultados a partir del SF-36 y del EQ-5D a pesar de que según la fuente identificada estos cuestionarios también fueron utilizados para medir la CVRS.

COSTE-EFECTIVIDAD

Las únicas evaluaciones económicas identificadas son las presentadas por la compañía farmacéutica ante el NICE (National Institute for Clinical Excellence). Se realizó un modelo de Markov en el que se comparaba dexametasona intravítrea con un implante simulado en personas con edema macular y pérdida de visión tras OVR. El modelo cubría un horizonte temporal de toda la vida de las personas. Los estados

de salud se definieron según la agudeza visual. Los datos para el modelo y las probabilidades de transición en los primeros 12 meses se basaron fundamentalmente en los ensayos GENEVA. Se incluyó información sobre las complicaciones. Más allá de los 12 meses los datos fueron extrapolados. La duración del tratamiento se asumió de 2,5 años en pacientes con ORVR y 3 años en pacientes con OVRC. Las utilidades se obtuvieron del mapeado del cuestionario de calidad de vida específico Visual Function Questionnaire Utility Index (VFQ-UI). El uso de recursos se obtuvo de una revisión sistemática de la literatura y de la opinión de expertos. Los costes incluyeron coste de medicamentos, visitas hospitalarias, monitorización de los pacientes, coste del tratamiento de los efectos adversos (tratamiento tópico o cirugía relacionada con el incremento de la presión intraocular; cirugía de cataratas), costes de la ceguera. Fueron realizados diversos análisis de sensibilidad y análisis por subgrupos. Varias revisiones del modelo fueron requeridas por el NICE; entre ellas se encontraba incluir bevacizumab como comparador [Allergan 2011].

En la tabla 3 se presentan los resultados del caso base revisado por el NICE y los de un análisis de sensibilidad extremo exigido también por el NICE en el que se supone el mantenimiento de la proporción de retratamiento a los 180 días para sucesivos retratamientos en un horizonte temporal de 3 años (supuesto improbable según el laboratorio atendiendo a la práctica clínica).

Los resultados finales ofrecieron una ratio coste-efectividad incremental de 18.472 £/AVAC en pacientes con ORVR y 16.522 £/AVAC en pacientes con OVRC. Cuando en el análisis de sensibilidad se suponen reimplantes sucesivos durante 3 años en función de la proporción de reimplantes a los 180 días, las ratios coste-efectividad incremental aumentan considerablemente en algunos grupos de pacientes. No obstante, las ratios seguirían estando por debajo de los 30.000 £/AVAC en el caso de pacientes con OVRC y en pacientes con ORVR que previamente habían recibido fotocoagulación con láser [Allergan 2011].

Tabla 3. Resultados del modelo económico presentado ante el NICE: dexametasona intravítrea frente a bevacizumab en el Reino Unido

Pacientes	RCEI (caso base)	RCEI (reimplantes durante 3 años)
Pacientes con edema macular tras OVR	17.558 £/AVAC	34.682 £/AVAC
Pacientes con edema macular tras ORVR	18.472 £/AVAC	47.708 £/AVAC
Pacientes con edema macular tras OVRC	16.522 £/AVAC	22.083 £/AVAC
Pacientes con edema macular tras ORVR y hemorragia macular	17.741 £/AVAC	45.878 £/AVAC
Pacientes con edema macular tras ORVR y fotocoagulación con láser con anterioridad	6.361 £/AVAC	16.548 £/AVAC

Fuente: Allergan 2011; Hayward et al, 2011.

Estos análisis, junto con otras consideraciones, sirvieron para que el NICE recomendara dexametasona intravítrea para el tratamiento del edema macular secundario a

- oclusión venosa retiniana central

- oclusión de rama venosa retiniana cuando el tratamiento láser (fotocoagulación) no ha funcionado o no es adecuado utilizar tratamiento con láser [NICE, Julio 2011].

COSTE E IMPACTO PRESUPUESTARIO

El PVL máximo de un vial de Ozurdex es de 950 € [MSPSI, Marzo 2011], 878,75 € si se resta el descuento del 7,5% tras el Real Decreto 8/2010. Suponiendo 2 implantes al año el coste de la medicación anual por paciente sería de 1.900 €, 1.757,5 € con descuento. A partir de esta información, se ha realizado una estimación del impacto presupuestario que supondría incorporar Ozurdex a la cartera de servicios del Servicio Canario de la Salud.

La información epidemiológica disponible nos permite estimar una incidencia de edema macular debido a OVR tratable en un año en Canarias de 982 personas (véase tabla 4). Asumiendo que todos los pacientes son tratados con Ozurdex y que sólo es necesario un implante anual, el coste anual de Ozurdex alcanzaría como máximo la cifra de 862.932 € (véase tabla 4). Si asumiéramos que un 80% de los pacientes tratados necesitara de un segundo implante [Haller et al, 2011], entonces el coste anual alcanzaría la cifra de 1.553.279 € (tabla 4). Por último, teniendo en cuenta que la fotocoagulación con láser es tratamiento que se ha venido utilizando en el caso del edema macular debido a ORVR, el impacto presupuestario podría limitarse a un mínimo de 530.310 € en el caso de que sólo se utilizara en pacientes con edema macular debido a OVRC (tabla 5).

Tabla 4. Estimación de la población con edema macular debido a OVR susceptible de ser tratado en Canarias en un año

Parámetro	Valor	Fuente	Población (número de personas)
Población Canarias 2009	2100235	INE (Estimaciones de la Población)	2100235
% Población ≥ 40 años	48%		997822
Incidencia de ORVR en pacientes ≥ 40 años	0,12%	Klein et al, 2000	1197
Incidencia de OVRC en pacientes ≥ 40 años	0,04%	NICE, 2010	399
% Pacientes con edema macular tras ORVR	60%	Margolis et al, 2006	718
% Pacientes con edema macular tras OVRC	84%	Central Vein Occlusion Study, 1993	335
% Pacientes con edema macular tras ORVR que requieren tratamiento	90%	Estimación propia siguiendo método del NICE, 2010	647
% Pacientes con edema macular tras OVRC que requieren tratamiento	100%		335
Población con edema macular que requiere tratamiento en Canarias en un año			982
Estimación propia a partir de NICE (2010).			

Tabla 5. Estimación del impacto presupuestario anual que supondría la utilización de Ozurdex para el tratamiento del edema macular debido a OVR en Canarias

Escenario	Coste
Coste de una inyección de Ozurdex: PVL máximo (a) - 7,5% de descuento (b)	878,75 €
Coste anual en pacientes con edema macular tras ORVR	
Coste anual suponiendo una inyección al año (647 pacientes x 878,75 €)	568.190 €
Coste anual suponiendo que un 80% (c) necesitara de dos inyecciones al año	1.022.741 €
Coste anual en pacientes con edema macular tras OVRC	
Coste anual suponiendo una inyección al año (335 pacientes x 878,75 €)	294.617 €
Coste anual suponiendo que un 80% (c) necesitara de dos inyecciones al año	530.310 €
Coste anual en todos los pacientes	
Coste anual suponiendo una inyección al año (982 pacientes x 878,75 €)	862.932 €
Coste anual suponiendo que un 80% (c) necesitara de dos inyecciones al año	1.553.279 €
Estimación propia a partir de NICE (2010)	
a) Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos	
b) Real Decreto 8/2010	
c) Haller et al, 2011	

En esta estimación no se han tenido en cuenta otros costes como costes de administración, seguimiento, complicaciones (incidencia de cataratas tras el segundo implante), etc. Tampoco se ha tenido en cuenta el coste que supondría la utilización de Ozurdex en el tratamiento de uveítis o el uso inapropiado que se haga del medicamento. Por otro lado, debe tenerse presente que los pacientes pueden ser tratados con otras alternativas fotocoagulación con láser (solo en pacientes con ORVR), ranibizumab o bevacizumab.

Estimaciones del laboratorio fabricante

El laboratorio fabricante ha aportado sus propios cálculos de los costes del tratamiento. Según éstos, el coste por paciente al año sería de 2.986 €. Este coste incluye 1,8 inyecciones al año (1757,50 €), el coste del procedimiento (quirófano, oftalmólogo, enfermera, antibióticos) (651 €) y el coste de las pruebas diagnósticas y de seguimiento con tomografía de coherencia óptica (578 €). Los costes de procedimiento y OCT son comunes a cualquier inyección intravítrea. Por último, según sus estimaciones el coste medio anual por paciente decae a partir del segundo año puesto que según estudios publicados sobre el curso de la enfermedad ésta se estabiliza a los 2,5 años en el caso de la ORVR y a los 3 años en el caso de la OVRC, haciendo que cada paciente fuera tratado como máximo con 5 ó 6 implantes en total. En este análisis no se incluye el coste del tratamiento de las complicaciones.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS: RANIBIZUMAB, LUCENTIS®

Entre las alternativas terapéuticas para el tratamiento de edema macular por OVR se encuentran la fotocoagulación con láser (tratamiento de elección para el edema macular por ORVR según algunas guías de práctica clínica) o medicamentos fuera de indicación como bevacizumab o la triamcinolona acetónido. No existen estudios que comparen Ozurdex con ninguno de estos tratamientos.

Recientemente se ha aprobado y comercializado una nueva opción terapéutica para el edema macular secundario a OVR: ranibizumab (Lucentis®, Novartis). Lucentis está autorizado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (enero 2007), para el edema macular diabético (octubre 2010) y para el edema macular secundario a OVR desde mayo de 2011.

La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo no recomienda el uso de un medicamento sobre otro habida cuenta de las pruebas científicas disponibles y teniendo en consideración que no existen estudios head to head que comparen directamente la eficacia de Lucentis y Ozurdex.

Nombre comercial: Lucentis 10 mg/ml solución inyectable

Composición: Ranibizumab, fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de Escherichia coli mediante tecnología de ADN recombinante.

Indicación: Lucentis está indicado en adultos para: a) el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa); b) el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular diabético (EMD); c) el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana).

Posología y forma de administración: Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. Para el tratamiento del edema macular debido a OVR la dosis recomendada es 0,5 mg administrada mensualmente en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta alcanzar la agudeza visual máxima, es decir, hasta que la agudeza visual de los pacientes es estable durante tres controles mensuales consecutivos realizados durante el tratamiento con ranibizumab. Si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de las primeras tres inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento. A partir de ese momento se debe controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente. El tratamiento se reanuda cuando el control indique una pérdida de agudeza visual debida a edema macular secundario a OVR. Entonces se deben administrar inyecciones mensuales hasta alcanzar nuevamente una agudeza visual estable durante tres controles mensuales consecutivos (lo que implica un mínimo de dos inyecciones). El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Laboratorio: Novartis Europharm Limited

Fecha de primera autorización en España: 8 de febrero de 2007

Eficacia de ranibizumab (Lucentis®)

La eficacia de ranibizumab para el tratamiento del edema macular secundario a OVR se fundamenta en dos estudios promovidos por el laboratorio fabricante: los ensayos clínicos BRAVO (N=397) y CRUISE (N=392) en pacientes con edema macular debido a ORVR y OVRC respectivamente (789 pacientes en total, eficacia a 6 meses), y sus respectivos estudios de seguimiento open-label (por otros 6 meses). Existe un tercer

estudio de seguimiento open-label, el estudio HORIZON, que va más allá de los 12 meses de análisis y del que no hay datos publicados por el momento.

Los estudios BRAVO [Campochiaro et al, 2010] y CRUISE [Brown et al, 2010] son ensayos clínicos aleatorizados, controlados con inyección simulada, doble ciego y multicéntricos. Los criterios de inclusión de pacientes fueron, entre otros, tener 18 años o más, tener edema macular secundario a OVR, con diagnóstico del edema macular en los 12 meses anteriores, y un grosor de la retina mayor o igual a 250 µm. Si ambos ojos eran elegibles se escogía el de peor agudeza visual. Son estudios de aceptable calidad metodológica (véase tabla 7) en los que se compararon tres alternativas de tratamiento: una inyección intraocular mensual de 0,3 mg de ranibizumab, una inyección de 0,5 mg y una inyección simulada. En el estudio BRAVO se permitió rescate con fotocoagulación con láser a partir del tercer mes de recibir ranibizumab. En ambos estudios la principal medida de resultado fue el cambio medio a los 6 meses en la agudeza visual corregida.

La dosis finalmente autorizada fue la de 0,5 mg por lo que a continuación solo se presentan los datos del grupo que tomó esa dosis durante el ensayo.

Los resultados a los 6 meses mostraron que aquellos pacientes que recibieron 0,5 mg de ranibizumab ganaron una media de 18,3 (16,0-20,6) letras en pacientes con ORVR [Campochiaro et al, 2010] y 14,9 (12,6 -17,2) letras en pacientes con OVRC [Brown et al, 2010] ($p < 0,0001$ en comparación con inyección simulada). En ambos estudios se observó una importante mejora en la agudeza visual corregida a la semana de la primera inyección de ranibizumab: 7,5 letras ganadas en ORVR [Campochiaro et al, 2010] y 9 en OVRC [Brown et al, 2010].

Los análisis por subgrupos mostraron resultados consistentes con los obtenidos para la muestra global. No se indica la significación estadística de las posibles diferencias.

Los dos ensayos clínicos tuvieron continuación en un estudio de extensión open-label por otros 6 meses (N=608). Durante esta fase de continuación los pacientes recibieron inyecciones mensuales a demanda o pro re nata (PRN): en el grupo de pacientes que recibieron 0,5 mg de ranibizumab durante todo el periodo el número medio de inyecciones durante los 6 meses de seguimiento fue de 2,7 en pacientes con ORVR [Brown et al, 2011] y de 3,3 en pacientes con OVCR [Campochiaro et al, 2011]. Al final del periodo los niveles de agudeza visual se mantuvieron próximos a los niveles alcanzados tras los primeros 6 meses: 18,3 (15,8-20,9) letras en pacientes con ORVR [Brown et al, 2011] y 13,9 (11,5-16,4) letras en pacientes con OVCR [Campochiaro et al, 2011].

Una medida de resultado secundaria fue la proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en el mes 6. Esta proporción fue del 61,1% en pacientes con ORVR y del 47,7% en pacientes con OVRC. La ganancia se mantiene al mismo nivel en los 6 meses posteriores, 60,3% y 50,8% respectivamente.

Tabla 6. Resumen de la eficacia clínica de ranibizumab (0,5 mg)

	Ranibizumab 0,5 mg ORVR	Ranibizumab 0,5 mg OVRC
Porcentaje (%) de pacientes con mejora de al menos 15 letras en una escala ETDRS		
30 días	32,8 (*)	25,4 (***)
60 días	39,7 (*)	37,7 (***)
90 días	50,4 (*)	36,9 (***)
6 meses	61,1 (***) [vs 28,8 simulado]	47,7 (***) [vs 16,9 simulado]
12 meses (6+6 meses)	60,3 [vs 43,9 simulado/0,5]	50,8 [vs 33,1 simulado/0,5]
Cambio medio de agudeza visual corregida (letras ganadas)		
30 días	12 aprox.	10 aprox.
60 días	13 aprox.	12 aprox.
90 días	15 aprox.	13 aprox.
6 meses	18,3*** [vs 7,3 simulado]	14,9** [vs 0,8 simulado]
12 meses (6+6 meses)	18,3*** [vs 12,1 simulado/0,5]	13,9** [vs 7,3 simulado/0,5]
Se indican los p-valores al comparar el grupo que recibió tratamiento con el grupo que recibió implante simulado (hasta los 6 meses) o implante simulado más medicamento activo en los 6 meses posteriores. *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,0001. Aprox.: Cifras aproximadas a partir de gráficas. Nota: Los estudios BRAVO y CRUISE emplean el cambio medio (en términos de letras ganadas en una escala ETDRS) de agudeza visual corregida como medida de resultado primaria y el porcentaje de pacientes con mejora de al menos 15 letras como medida de resultado secundaria.		

Tabla 7. Valoración de la calidad metodológica de los ensayos clínicos de ranibizumab BRAVO y CRUISE [Campochiaro et al, 2010; Brown et al, 2010]

Pregunta (SIGN)		BRAVO	CRUISE
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A	A
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A según informe EPAR	A según informe EPAR
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	A	A
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	B según informe EPAR	B según informe EPAR
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	P; se permitió rescate con láser	A
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A	A
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 93-96%	A 89-98%
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A	A

Pregunta (SIGN)		BRAVO	CRUISE
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI	NI
A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente NI: No se informa; NA: No aplicable.			

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio HORIZON [Heier et al, 2012]. Este estudio es continuación de los ensayos clínicos BRAVO y CRUISE que incluyó 304 pacientes con ORVR y 304 pacientes con OVCR. Se diseñó como un ensayo open-label de extensión del ranibizumab a 12 meses, donde los pacientes recibían tratamiento en régimen de PRN. Los pacientes con OVCR sufrieron una disminución en su visión debido posiblemente al menor seguimiento (cada 3 meses) y al menor número de inyecciones en el segundo año. Por su parte los pacientes con ORVR mantuvieron su agudeza visual estable [Heier et al, 2012].

Seguridad de ranibizumab (Lucentis®)

En los ensayos clínicos los efectos secundarios más frecuentes fueron (% con eventos adversos tras 6 meses de tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab): aumento de la presión intraocular (3,5%), dolor ocular (13,5%), partículas flotantes en el vítreo (3,1%), hemorragia conjuntival (22%), irritación ocular (3,5%), sensación de cuerpo extraño en los ojos (3,1%) [EPAR]. En casos raros pueden aparecer endoftalmitis o catarata (<1%). En el conjunto de los pacientes (incluyendo los que recibieron ranibizumab en régimen PRN durante 6 meses más), los efectos adversos más notables fueron la hemorragia conjuntival (26,9%), el dolor ocular (13,1%) y el aumento de la presión intraocular (6,3%). Por grupos de pacientes dentro de aquellos que recibieron 0,5 mg de ranibizumab, el 6,2% de los pacientes con ORVR [Brown et al, 2011] y el 7,0% de los pacientes con OVCR [Campochiaro et al, 2011] sufrieron cataratas durante los 12 meses de tratamiento.

Entre los efectos secundarios no oculares, la mayoría de ellos fueron de gravedad leve o moderada y en pocas ocasiones se relacionaron con el medicamento o la inyección. La incidencia de efectos adversos sistémicos relacionados con la inhibición del VEGF (ictus, insuficiencia cardiaca congestiva) no es considerada alarmante por la EMA habida cuenta de las comorbilidades en este tipo de pacientes [EPAR].

En el estudio HORIZON, ensayo open-label de extensión del ranibizumab a 12 meses, donde los pacientes recibían tratamiento en régimen de PRN, no se identificaron eventos de seguridad nuevos siendo las tasas de eventos adversos graves potencialmente relacionados con el tratamiento, consistentes con los encontrados en los ensayos clínicos [Heier et al, 2012].

Calidad de vida relacionada con la salud

No se han identificado estudios publicados con contenidos en CVRS. El laboratorio fabricante de ranibizumab ha facilitado una presentación en la que se incluyen

algunos datos al respecto. En los estudios BRAVO y CRUISE se midió la CVRS con el instrumento VFQ-25.

En el estudio BRAVO se observó un cambio medio desde la línea base hasta los 6 meses de 12,8 puntos en la subescala de visión general en el grupo de pacientes que recibió 0,5 mg de ranibizumab semanal (N=130) frente a 6,2 en el grupo con inyecciones simuladas (N=129). En el estudio CRUISE el cambio a los 6 meses fue mucho menor: 7,3 en el grupo que recibió 0,5 mg de ranibizumab semanal (N=128) y 6 en el grupo con inyecciones simuladas (N=127). No se indica la significación estadística de estas diferencias.

Coste, coste-efectividad e impacto presupuestario de ranibizumab (Lucentis®)

El coste de Lucentis es de 857,21 € el vial de 100 mg/ml (792,92 € con descuento del 7,5%).

No se han identificado evaluaciones económicas sobre ranibizumab para el tratamiento del edema macular secundario a OVR.

Para este informe, hemos realizado una estimación del impacto presupuestario, para el Servicio Canario de Salud, teniendo en cuenta el coste de la medicación, la estimación del número de pacientes susceptible de recibir o utilizar el tratamiento (véase tabla 4) y la necesidad de inyecciones de ranibizumab por paciente:

Por un lado, según ficha técnica la posología consiste en una inyección mensual hasta que la agudeza visual se estabilice durante 3 meses consecutivos en tratamiento. Si no hay mejora tras recibir las 3 primeras inyecciones la continuación del tratamiento no es recomendada. Una vez se consigue estabilidad en la agudeza visual, ésta debe ser controlada mensualmente y se reanudará el tratamiento en régimen PRN.

Por otro lado, en los ensayos clínicos publicados el número medio de inyecciones fue de 5,7 en los primeros 6 meses y de 2,7 (ORVR) y de 3,3 (OVCR) en los siguientes 6 meses. Esto hace un total aproximado de 9 inyecciones en el año de media.

Por tanto, en la práctica clínica el número de inyecciones por paciente en un año puede variar de 3 (mínimo necesario hasta considerar la existencia de respuesta) a 12, si bien la media anual puede estar en torno a 9 (media anual según ensayo clínico). Asumiendo estos límites y el coste de un vial de Lucentis, el coste de la medicación anual variaría de 2.378 € (3 inyecciones) a 7.136 € (9 inyecciones) por paciente y de 796.885 € (3 inyecciones en pacientes con OVRC) a 7.007.827 € (9 inyecciones en todos los pacientes) de impacto presupuestario en toda Canarias (tabla 8). Expertos consultados consideran que en la práctica clínica habitual no es usual administrar 9 inyecciones anuales por lo que estas cifras estarían sobreestimadas.

Sin embargo, el coste de cada inyección en la práctica en nuestros hospitales es actualmente inferior al precio de cada vial. En los 4 grandes hospitales de Canarias los Servicios de Farmacia, mediante un proceso estandarizado basado en procedimientos de flujo laminar y adoptando medidas de seguridad, obtienen

actualmente hasta 3 dosis a partir de un vial de Lucentis. Esta práctica es utilizada en otros hospitales de España y está descrita en publicaciones científicas [Fernández López de Vicuña 2008; Acosta Robles 2008; Sierra García 2011]. Dado que cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab, mediante la técnica descrita los servicios de Farmacia obtienen hasta 3 dosis de ranibizumab de forma que no se desperdicia principio activo (lo cual sí ocurre cuando es el propio oftalmólogo quien prepara la inyección quedando parte del principio activo en el vial, en la jeringuilla y en la aguja).

Si bien esta técnica permite reducir los costes de una inyección a una tercera parte, el coste del tratamiento anual (con los supuestos vistos anteriormente) seguiría siendo superior al de Ozurdex: el coste de 4 o más inyecciones de Lucentis (1.057 €) sería superior al coste de un implante de Ozurdex (878,75 €); y el coste de 7 o más inyecciones de Lucentis (1.850 €) sería superior al coste de uno o dos implantes de Ozurdex al año (1.757 €). El coste anual de la medicación con Lucentis en Canarias utilizando esta técnica variaría de 793 € (3 inyecciones) a 2.379 € (9 inyecciones) por paciente y de 265.628 € (3 inyecciones en pacientes con OVRC) a 2.335.942 € (9 inyecciones en todos los pacientes) de impacto presupuestario en toda Canarias (tabla 8).

Tabla 8. Estimación del impacto presupuestario anual que supondría la utilización de Lucentis para el tratamiento del edema macular debido a OVR en Canarias.

Escenarios	Supuesto	
	Empleando 1 vial por inyección	Empleando 1 vial para 3 inyecciones
Coste de una inyección de Lucentis: PVL máximo de un vial (a) - 7,5% de descuento (b) [/3 si 3 inyecciones por vial]	792,92 €	264,31 €
Coste anual en pacientes con edema macular tras ORVR		
Coste anual suponiendo 3 inyecciones al año	1.539.058 €	513.020 €
Coste anual suponiendo 9 inyecciones al año	4.617.173 €	1.539.058 €
Coste anual en pacientes con edema macular tras OVRC		
Coste anual suponiendo 3 inyecciones al año	796.885 €	265.628 €
Coste anual suponiendo 9 inyecciones al año	2.390.654 €	796.885 €
Coste anual en todos los pacientes		
Coste anual suponiendo 3 inyecciones al año	2.335.942 €	778.647 €
Coste anual suponiendo 9 inyecciones al año	7.007.827 €	2.335.942 €
Estimación propia a partir de NICE (2010)		
a) Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos		
b) Real Decreto 8/2010		

Este análisis cuenta con limitaciones similares a las descritas más arriba en el apartado de impacto presupuestario de Ozurdex (no se incluyen costes de procedimiento, OCT para diagnóstico y monitorización, complicaciones, etc.) y con otras limitaciones adicionales como no incluir el coste del rescate con láser (permitido en el estudio BRAVO). Este análisis omite el impacto presupuestario que supone la utilización de Lucentis como tratamiento en sus otras indicaciones (edema macular diabético y degeneración macular relacionada con la edad). Los escenarios planteados se fundamentan en supuestos y no en datos observados sobre la

utilización de cada uno de los tratamientos. No se han tenido en cuenta los costes del proceso de flujo laminar para la división de un vial de Lucentis en varias dosis por parte del Servicio de Farmacia (uso de la tecnología, consumibles, personal).

Por último, en el estudio HORIZON, donde se administró PRN inyecciones de ranibizumab a pacientes provenientes de los ensayos clínicos, se observó que el número medio de inyecciones durante 12 meses en los pacientes que habían recibido 0,5 mg en los primeros 12 meses fue de 2,1 en pacientes con ORVR y de 3,5 en pacientes con OVRC [Heier et al, 2012]. Este número de inyecciones es significativamente menor que las inyecciones que se administraron en el primer año de tratamiento.

Un aspecto importante a tener en cuenta es el siguiente. No existen estudios que prueben la eficacia de sólo 3 inyecciones de ranibizumab. Igualmente, a pesar de que no se pone en duda la efectividad de las divisiones, no existen estudios que prueben que su eficacia es igual a la empleada en los ensayos clínicos. Varios expertos han puesto de relieve que la manipulación del producto aún sin dividir está sujeta a posibles variaciones relacionadas con la práctica clínica con respecto a las condiciones controladas habidas en un ensayo clínico. Sí existen estudios sobre la seguridad de la división [Grisanti 2010, Liu 2011]. La preparación y conservación de las divisiones debe realizarse bajo condiciones estrictas que aseguren la estabilidad y seguridad de las mismas.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA CLÍNICA DE OZURDEX Y LUCENTIS

No existen estudios que comparen directamente la eficacia de dexametasona intravítrea y ranibizumab. Tampoco se han identificado estudios con comparaciones indirectas donde se enfrenten los ensayos clínicos de dexametasona intravítrea (estudio GENEVA) y los ensayos clínicos de ranibizumab (estudios BRAVO y CRUISE). Existen diferencias notables en el diseño de los estudios que avalan a cada uno de estos dos medicamentos y que dificultan, aún más, posibles comparaciones. Entre ellas están la selección de las medidas de resultados principales, los criterios de inclusión en el estudio o el tiempo de seguimiento. Estas diferencias se reflejan en las características basales de los pacientes incluidos en los estudios (tabla 9). Se aprecian, sin embargo diferencias notables en la incidencia de acontecimientos adversos entre estos dos medicamentos, ya vistas anteriormente. Por lo tanto, no se puede concluir sobre la superioridad clínica de un medicamento sobre otro para el tratamiento del edema macular debido a OVR.

En la tabla 9 vemos la comparación de las características basales de los ensayos clínicos en los que se evaluó dexametasona intravítrea o ranibizumab frente a inyección simulada (solo se presentan las características de los grupos que recibieron la dosis finalmente autorizada). Aunque los estudios publicados que ofrecen información sobre ambos fármacos tienen el mismo objetivo, ya en los criterios de inclusión había ligeras diferencias que luego se traducen en diferencias en las características basales de los grupos en un ensayo y otro. Resaltamos, por ejemplo, que en el ensayo GENEVA los pacientes tienen mejor agudeza visual y mayor proporción de pacientes con tiempos de diagnósticos mayores en comparación con los estudios BRAVO y CRUISE. Aunque desde el punto de vista clínico estas diferencias

pueden ser importantes (ya que algunos estudios confirman que cuanto mayor duración del edema menor capacidad de recuperación de la agudeza visual), no es posible conocer su significación estadística y, por tanto, no es correcto comparar sus resultados. Podría decirse que las diferencias en resultados (las cuales favorecerían a ranibizumab) se deben a las diferencias basales pero no hay pruebas científicas de ello y esta interpretación solo puede considerarse una hipótesis a contrastar en futuros estudios.

Tabla 9. Comparación de estudios GENEVA, BRAVO y CRUISE

	GENEVA Implante de dexametasona 0,7 mg	BRAVO Ranibizumab 0,5 mg	CRUISE Ranibizumab 0,5 mg	
Principales diferencias entre estudios en criterios de inclusión de pacientes				
Tiempo desde diagnóstico de edema macular	ORVR: Entre 6 semanas y 12 meses antes OVRC: Entre 6 semanas y 9 meses antes	12 meses anteriores		
Ojo seleccionado	Ojo con menor duración de edema macular (desde el diagnóstico)	Ojo con peor agudeza visual		
Agudeza visual (Equivalentes de Snellen)	Entre 20/200 y 20/50	Entre 20/40 y 20/400	Entre 20/40 y 20/320	
Grosor de la retina	≥300 µm	≥250 µm		
Comparativa de características basales				
Tamaño muestral	427	131	130	
Edad, años	Media (DE)	64,7	67,5 (11,8)	67,6 (12,4)
	Rango	33-90	41-91	40-91
Sexo	Hombres	217 (50,8%)	71 (54,2%)	80 (61,5%)
	Mujeres	210 (49,2%)	60 (45,8%)	50 (38,5%)
Raza	Blancos	321 (75,2%)	107 (81,7%)	108 (83,1%)
	Negros	15 (3,5%)	13 (9,9%)	10 (7,7%)
	Otros	91 (21,3%)	11 (8,4%)	12 (9,2%)
Diagnóstico	ORVR	291 (68,1%)	100%	0%
	OVRC	136 (31,9%)	0%	100%
Duración del edema macular	Media (DE)	157,6 días	3,3 (3,1) meses	3,3 (3,7) meses
	Rango	19-374 días	0-13 meses	0-27 meses
	≤90 días	70 (16,4%)	88 (67,2)	94 (72,3%)
	90-179 días	219 (51,3%)	20 (15,3%)	17 (13,1%)
	180-269 días	93 (21,8%)	14 (10,7%)	10 (7,7%)
≥270 días	45 (10,5%)	9 (6,8%)	9 (8,9%)	
Agudeza visual, letras	Media (DE)	54,3 (9,93)	53,0 (12,5)	48,1 (14,6)
	Equivalentes de Snellen	20/80	20/80	20/100
Grosor de la retina, µm (DE)	562 (188)	551,7 (223,5)	688,7 (253,1)	
Fotocoagulación con láser previa	41 (10%)	0 (se excluyeron pacientes con episodios previos de OVR y pacientes con fotocoagulación con láser en 4 meses previos)		
ORVR	37 (90%)			
OVRC	4 (10%)			

ESTUDIOS CLÍNICOS EN MARCHA

En la actualidad existen varios estudios activos en los que se evalúa dexametasona intravítrea como tratamiento del edema macular secundario a OVR (clinicaltrials.gov, noviembre de 2011):

- 3 estudios experimentales (2 en fase III y uno en fase IV), reclutando pacientes en la actualidad, tienen por objetivo comparar la eficacia y la seguridad de dexametasona intravítrea frente a ranibizumab;
- 2 estudios observacionales retrospectivos de pacientes en tratamiento con dexametasona intravítrea;
- un estudio experimental en el que se compara dexametasona intravítrea con bevacizumab; y un estudio experimental en el que se evaluará la eficacia de dexametasona intravítrea tras una inyección de un anti-VEGF (como bevacizumab o ranibizumab).

Entre los estudios en marcha destacamos el ensayo clínico COMO [Bandello 2012] en el que se compara dexametasona intravítrea frente a ranibizumab en pacientes con características similares a los pacientes incluidos en el estudio BRAVO. Otros estudios en marcha evaluarán dexametasona intravítrea para el tratamiento de la uveítis (indicación ya autorizada) o del edema macular diabético.

No se esperan resultados a corto plazo de aquellos estudios que comparan dexametasona intravítrea y ranibizumab.

OTRAS CONSIDERACIONES

Hasta la aparición de estos nuevos medicamentos se aconsejaba la observación de 3 a 6 meses antes de utilizar láser ya que entre un tercio y la mitad de los pacientes con ORVR recuperan visión a 20/40 o superior sin tratamiento [Comunicación personal]. Algunos estudios recientes relegan el láser para los casos en los que no se obtiene respuesta a las inyecciones intravítreas repetidas de esteroides o anti-VEGF [Coscas et al, 2011;]. Por otro lado, la Sociedad Española de Retina y Vítreo en la última revisión de su Guía de Práctica Clínica en el Manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina (marzo de 2012), hace las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con OVRC:
 - Se recomienda la dexametasona intravítrea como un tratamiento de primera elección en los casos de edema macular secundario a OVRC con buena perfusión.
 - Se recomienda ranibizumab como un tratamiento de primera elección en los casos de edema macular secundario a OVRC.
- En pacientes con ORVR: La fotocoagulación en rejilla, las inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis®) o los implantes intravítreos de dexametasona (Ozurdex®), en monoterapia o en terapia combinada, pueden ser utilizados como arma terapéutica de primera elección en los casos en los que exista buena perfusión macular.

Bevacizumab, por su parte, parece tener mejor perfil de eficacia que dexametasona o ranibizumab [Comunicación personal], aunque no existen comparaciones directas y

las diferencias en los diseños de los estudios hace difícil obtener una clara conclusión. El coste de bevacizumab dependería del aprovechamiento de cada vial para varios pacientes, lo cual permitiría optimizar el ahorro de costes. Por otro lado, existe menor experiencia clínica con bevacizumab y no tiene la indicación aprobada. Esto limita su recomendación.

Ante la incertidumbre sobre la conveniencia de optar por alguno de los diversos tratamientos disponibles, varios centros hospitalarios han desarrollado, por consenso, protocolos de tratamiento (Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria en Tenerife) [Comunicación personal]. En el protocolo de tratamiento del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria se recomienda Lucentis como primera elección y Ozurdex como segunda opción si no se obtiene mejoría con el primero.

RECOMENDACIONES

Dado que existe incertidumbre sobre la eficacia comparativa de Ozurdex® y Lucentis®, no pudiéndose establecer cuál es más eficaz y más coste-efectivo en España; que ambos medicamentos tienen otras indicaciones autorizadas por lo que su autorización no guiada por protocolos puede hacer que el impacto presupuestario exceda lo estimado en este informe; y que existen en Canarias estrategias de ahorro de costes mediante el procesado de ranibizumab en las farmacias de los hospitales para su máximo aprovechamiento y protocolos de actuación para el tratamiento del edema macular por OVR en determinados hospitales,

Se recomienda:

- Elaborar un protocolo de tratamiento del paciente con edema macular debido a OVR mediante consenso entre los especialistas de los servicios de oftalmología de los hospitales públicos de Canarias, y contando con la colaboración de los especialistas de los servicios de farmacia. El protocolo debería:
 - Considerar todos los posibles tratamientos: dexametasona intravítrea, ranibizumab, bevacizumab, triamcinolona acetónido y láser.
 - Especificar qué características de los pacientes y en qué casos clínicos sería más recomendable un tratamiento sobre otro.
 - Incluir indicaciones para la correcta manipulación de los medicamentos y el proceso de división de ranibizumab en dosis de tal forma que se garantice la seguridad y la eficacia del producto en todos los centros por igual.
- Desarrollar un sistema de información simple pero suficiente para el registro de la información sobre uso de recursos, resultados de salud (objetivos y autopercibidos por los pacientes) y eventos adversos, con el fin de evaluar la efectividad, la seguridad y el coste-efectividad de las posibles alternativas de tratamiento. Dado que existe incertidumbre sobre qué medicamento es más eficaz o coste-efectivo, se recomienda la recogida de resultados de forma inmediata con el fin de generar conocimiento basado en datos reales lo antes posible. De este modo sería posible avanzar en un modelo de financiación temporal condicionada a la generación de conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

- Acosta Robles P, Fernández Martín JM, Gimeno Jordá MJ, Pinto Nieto CM, Verdejo Reche F, Hierro Pedrosa CM. Optimización de tratamientos antiangiogénicos intravítreos desde la unidad de mezclas intravenosas. Farm Hosp. 2008;32(Espec Congr):3-251.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.es> [12/09/2011].
- Allergan. NICE STA of OZURDEX® (dexamethasone intravitreal implant). Additional analyses requested following Appraisal Consultation (1). Allergan, March 2011. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13037/54697/54697.pdf>
- Bandello F. Design and rationale of a 12-month masked phase IV study that compares the safety and efficacy of Ozurdex versus ranibizumab in patients with branch retinal vein occlusion. En: 11th Euretina Congress. Londres: 26-29 mayo de 2011. Disponible en: <http://www.euretina.org/site/meetings/london11/details.asp?id=1799&cat=free>
- Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com> [12/09/2011].
- Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. Arch Ophthalmol. 1993 Aug;111(8):1087-95.
- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Aug;118(8):1594-602.
- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY, CRUISE Investigators: Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010; 117: 1124-1133.
- Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Oct;118(10):2041-9.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO Investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010; 117: 1102-1112.
- Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> [12/09/2011].
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Ozurdex. Procedure No. EMEA/H/C/001140. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001140/WC500095503.pdf [12/09/2011].
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Lucentis. Procedure No. EMEA/H/C/000715/II/0022. Disponible en:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000715/WC500107807.pdf [12/09/2011].
- European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu> [12/09/2011].
 - Fernández López de Vicuña EM, Mejuto Pérez del Molino B, Duran Román C, Carbajales Álvarez M, Rodríguez Nebreda S. Optimización de viales de ranibizumab: apostando por la reducción del gasto. *Farm Hosp.* 2008;32(Espec Congr):3-251.
 - Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, de Smet M, Soubrane G, Staurenghi G. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica.* 2011;226(1):4-28.
 - Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology.* 2012 Jan 31. [Epub ahead of print]
 - Gallego Pinazo R et al. Analizando el perfil de seguridad de Ozurdex: revisión retrospectiva de 214 pacientes. En: XVI Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Valencia: 2-3 de marzo de 2012.
 - Grisanti S, Tura A. [Qualitative differences between ranibizumab from original and ready to use syringes]. *Ophthalmologie.* 2010 Dec;107(12):1123-32.
 - Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology.* 2011 Dec;118(12):2453-60. Epub 2011 Jul 20.
 - Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1134-1146.e3. Epub 2010 Apr 24.
 - Hayward E, Almond C, Trueman D, Yeh WS, Kowalski JW. The Cost-Effectiveness of Ozurdex® (Dexamethasone Intravitreal Implant in Applicator) Compared With Observation for the Treatment of Macular Oedema Following Central and Branch Retinal Vein Occlusion. *Value Health.* 2011; 4(7):A506.
 - Instituto Nacional de Estadística. Estimaciones de la población actual. Población por fecha de referencia, comunidad autónoma, sexo y edad. Disponible en: <http://www.ine.es> [12/09/2011].
 - Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008 Apr;126(4):513-8.
 - Kuppermann BD, Haller JA, Bandello F, Belfort R, Loewenstein A, Gillies M, Heier JS, Jiao J, Li XY, Whitcup SM. Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant for Best Corrected Visual Acuity in Patients With Retinal Vein Occlusion After 7 Days. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:E-abstract 3966.
 - Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 22;52(2):1023-34.
 - Manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Primera revisión. Marzo 2010.

- Margolis R, Singh RP, Kaiser PK. Branch retinal vein occlusion: clinical findings, natural history, and management. Compr Ophthalmol Update. 2006 Nov-Dec;7(6):265-76.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Acuerdos adoptados por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos de 17 de marzo de 2011 en relación con el PVL máximo. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/profesionales/farmacia/financiacion/documentos/AcuerdoCIPMde17demarzo2011.pdf> [12/09/2011].
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Acuerdos adoptados por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos de 4 de julio de 2011 en relación con el PVL máximo. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/profesionales/farmacia/financiacion/documentos/AcuerdoCIPMde4juliodede2011.pdf> [12/09/2011].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) for the treatment of macular oedema caused by retinal vein occlusion. Single technology appraisal (STA). September 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13037/52863/52863.pdf> [12/09/2011].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. NICE technology appraisal guidance 229. July 2011. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13541/55590/55590.pdf> [12/09/2011].
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE N° 126 de 24 de mayo de 2010. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf> [12/09/2011].
- Sierra García F, Moleón Ruiz M, Román Márquez E. Análisis del impacto económico y eficiencia en la farmacotecnia de la elaboración de jeringas precargadas de ranibizumab. En: VIII Congreso de la SAFH. Almería: 6-8 de abril de 2011.

REVISORES EXTERNOS

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe en la que no se incluían recomendaciones:

- Dolores Marrero Saavedra, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Francisco Cabrera López, Oftalmólogo del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Francisco Gómez-Ulla, Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Santiago de Compostela
- Javier Merino Alonso, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Pedro Abreu Reyes, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Rodrigo Abreu González, Oftalmólogo del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe en el que no se incluían recomendaciones. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

LABORATORIOS CONSULTADOS

- Javier Aracil, Allergan
- Tomás Valencia, Novartis

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representantes de los laboratorios fabricantes mencionados anteriormente, así como a las siguientes personas:

- Cristina Mantolán Sarmiento (Jefa de Sección de Retina del Hospital Universitario de Canarias)
- Francisco Javier García García (Director Médico de Servicios Sanitarios del Área de Salud de El Hierro)
- Luis Cordovés Dorta (Oftalmólogo del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias)
- Miguel Serrano García (Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias)
- Pedro Cardona Guerra (Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria)