

INFORME SOBRE LA SEGURIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD, COSTE E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE OCRIPLASMINA PARA LA TRACCIÓN VITREOMACULAR

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

En este informe se valora la eficacia, efectividad, seguridad, coste e impacto presupuestario de ocriplasma para la tracción vitreomacular 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 y con representantes de la industria implicada que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por la industria.

Fecha de solicitud del informe: 1 de mayo de 2014

Fecha de primera versión del informe: 10 de junio de 2014

Fecha de informe definitivo: 30 de junio de 2014

Responsable y persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores del informe: Lidia García Pérez, Jeanette Pérez Ramos, Pedro Serrano Aguilar

Colaboradores: Leticia Cuéllar (documentalista)

Resumen:

Tecnología evaluada: Jetrea® (vial con 0,5 mg de ocriplasma)

Indicación: JETREA está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micras.

Efectividad y seguridad: Se identificaron dos ensayos clínicos en fase III de calidad metodológica aceptable que comparaban ocriplasma con placebo. Los resultados son los siguientes:

- El principal resultado de este estudio encontró que la proporción de pacientes con resolución no quirúrgica de la TVM en el día 28 en el grupo que recibió ocriplasma fue modesta aunque significativamente superior a la obtenida en el grupo que recibió placebo (26,5% vs. 10,1%).
- Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de ocriplasma en determinados subgrupos de pacientes: pacientes sin membrana epirretiniana (MER), pacientes con un diámetro de adhesión vitreomacular menor de 1500 micras, y pacientes de 65 años o más.
- Para el resto de variables analizadas en los ensayos también se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ocriplasma.
- Sin embargo, la mejora en la agudeza visual fue modesta y la vitrectomía fue requerida en el 17,7% de los pacientes que fueron tratados con éxito con ocriplasma.
- La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la semana posterior a la inyección de ocriplasma, fueron leves y se resolvieron en 2-3 semanas. La incidencia de eventos adversos graves fue similar entre placebo y ocriplasma. Ha habido casos de rápido descenso en la agudeza visual tras la administración de ocriplasma.

Coste e impacto presupuestario:

- La única evaluación económica disponible es la realizada por la compañía farmacéutica en el Reino Unido. A partir de este estudio, el NICE concluyó que ocriplasma sería una alternativa coste-efectiva en pacientes con TVM sin MER y sin agujero macular, y en pacientes con TVM y agujero macular. No sería coste-efectivo, desde la perspectiva del NHS, en pacientes con TVM con MER y sin agujero macular.
- El laboratorio presentó ante este Servicio de Evaluación una herramienta de análisis de impacto presupuestario. Asumiendo un PVL de la inyección de ocriplasma de 2635 € y una serie de supuestos, se estima, para Canarias, un impacto presupuestario negativo en el primer año de 6.579 € y un ahorro acumulado en 5 años de 47.299 €.

Recomendación: Se recomienda financiar el tratamiento con ocriplasma en el SCS bajo las siguientes condiciones:

- En los pacientes sin MER y en aquellos con un diámetro de AVM menor de 1500 micras.
- Haciendo uso de un protocolo consensuado por oftalmólogos especialistas en retina que sea de uso común a todos los hospitales públicos de Canarias y que esté asociado a un registro evaluativo de pacientes con el objetivo aumentar el conocimiento sobre la ocriplasma en particular y sobre la TVM en general.
- El registro evaluativo de pacientes con TVM recogería características clínicas, resultados clínicos y de calidad de vida, uso de recursos y costes, desde el momento de diagnóstico de la TVM, antes y después de tratamiento, sea éste ocriplasma, vitrectomía o espera vigilante, con el fin de evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de ocriplasma en comparación con las otras alternativas de tratamiento.

1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME

1.1. Antecedentes

Con el envejecimiento el cuerpo vítreo tiende a separarse de la retina, aunque en algunos pacientes no se separa del todo y queda adherido parcialmente a la mácula. Este fenómeno se conoce como adhesión vitreomacular (AVM) y, de no resolverse, puede desarrollar tracción sobre la mácula y generar una afección llamada tracción vitreomacular (TVM). Esta tracción a su vez puede evolucionar produciendo agujeros maculares, distorsión macular progresiva y la pérdida irreversible de la visión [Hikichi et al., 1995; Carpintero et al., 2011; Bottós et al., 2012; Johnson et al., 2005]. Los factores de riesgo de la TVM y del agujero macular no han sido aún determinados por lo que cualquier persona podría verse afectada con la edad [Steidl et al., 2003]. Un estudio recientemente finalizado en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria estimó la prevalencia de TVM en 0,57% (IC 95 %: 0,32-0,81) y la prevalencia de TVM y agujero macular en 0,20% (IC 95%: 0,05-0,35) [Abreu et al., 2014]. Estas cifras son similares a otras publicadas anteriormente [Jackson et al., 2013].

Hasta ahora el único tratamiento disponible para la TVM era la observación y, ante una eventual evolución negativa del proceso, los pacientes podrían ser propuestos para una vitrectomía pars plana. La vitrectomía está indicada cuando los síntomas visuales o las anomalías anatómicas asociadas con la TVM (tracción de la retina y agujeros maculares) empeoran o presentan complicaciones (roturas o desprendimientos de retina). Por tanto, dados los riesgos y complicaciones que presenta, la cirugía es mayoritariamente reservada para los pacientes con afectación visual y anatómica grave por TVM.

Como alternativa a la cirugía, la vitreolisis farmacológica es un tratamiento no quirúrgico emergente para el tratamiento de la TVM, siendo la plasma uno de los agentes más estudiados y prometedores [Syed et al., 2013]. En la actualidad ya está aprobado en nuestro país, aunque aún no comercializada, la ocriplasma (Jetrea®). Ocriplasma es una forma truncada de la plasma humana, fabricada utilizando tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante. La ocriplasma ejerce actividad proteolítica frente a componentes proteicos del cuerpo vítreo y de la interfaz vitreoretiniana (entre otros, laminina, fibronectina y colágeno) con objeto de disolver la matriz proteica responsable de la TVM. Se administra por inyección intravítrea a una dosis de 0,125 mg, y no se contempla en ficha técnica la inyección repetida en un mismo ojo.

Ocriplasma recibió en octubre de 2012 la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la AVM sintomática en EE. UU. En marzo de 2013 fue aprobada por la Comisión Europea para el tratamiento de la TVM en adultos, incluidos los casos asociados con agujero macular de un diámetro igual o inferior a 400 micras. En octubre de 2013, un informe del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendó el uso de la ocriplasma por ser una opción de tratamiento coste-efectiva para los pacientes susceptibles de ser tratados con TVM, incluida su asociación al agujero macular. En consecuencia, se ha instaurado su uso dentro del sistema sanitario público de Inglaterra y Gales como primer y único tratamiento farmacológico para esta dolencia ocular [NICE, 2013].

La eficacia de este medicamento fue demostrada en dos ensayos controlados aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y placebo, que se llevaron a cabo incluyendo pacientes afectados de TVM (TG-MV-006 y TG-MV-007). En estos estudios la TVM se resolvió en 28 días en uno de cada cuatro pacientes que recibieron ocriplasma y más del 40% de los pacientes que recibieron ocriplasma mostraron el cierre del agujero macular en ese periodo [Stalmans et al., 2012]. La mayoría de las reacciones adversas (moscas volantes, dolor ocular, fotopsia y hemorragia conjuntival resultante del procedimiento de la inyección) fueron no graves y se resolvieron en 2-3 semanas. A pesar de los resultados favorables obtenidos, este medicamento está sujeto a seguimiento.

Otras ventajas de ocriplasma radican en que la administración de una única inyección intravítrea puede hacer que no sea necesaria la vitrectomía en algunos pacientes. La vitrectomía puede acelerar la progresión a catarata de modo que algunos pacientes deben someterse a una intervención de cataratas con posterioridad a la vitrectomía. Por lo tanto, ocriplasma haría disminuir el número de vitrectomías realizadas, la lista de espera para vitrectomía, el riesgo de cirugía de catarata temprana y la pérdida de calidad de vida asociada a intervenciones quirúrgicas.

Recientemente ha habido un cambio en la clasificación de la enfermedad de modo que deja de usarse el término AVM sintomática y se considera la existencia de TVM cuando hay una alteración de la anatomía retiniana [Duker et al., 2013]. En los ensayos originales se habla de AVM sintomática pero por consistencia utilizaremos a lo largo del informe el término actual para esta enfermedad, TVM.

1.2. Descripción de la tecnología

Nombre comercial: JETREA 0,5 mg/0,2 ml concentrado para solución inyectable

Composición: Cada vial contiene 0,5 mg de ocriplasma en 0,2 ml de solución. Una vez diluido en 0,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), 0,1 ml de la solución diluida contiene 0,125 mg de ocriplasma.

Indicación: JETREA está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular, incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micras.

Posología: La dosis recomendada es de 0,125 mg (0,1 ml de solución diluida) administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con JETREA en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo.

Forma de administración: Medicamento de uso hospitalario. JETREA debe ser preparado y administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas.

Laboratorio: Alcon Cusí, S.A.

Fecha de primera autorización en España: 26 de abril de 2013; sin notificación de comercialización.

1.3. Objetivos del informe

- (1)** Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, eficacia, efectividad y coste-efectividad de ocriplasma para el tratamiento de la TVM.
- (2)** Evaluar el impacto presupuestario que supondría la introducción de ocriplasma para el Servicio Canario de la Salud (SCS).

2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Revisión sistemática rápida de la literatura y estimación del impacto presupuestario en el SCS.

2.1. Revisión sistemática

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library y CRD (DARE, HTA y NHS EED), en mayo de 2014. La estrategia de búsqueda no se limitó por fecha ni por idioma de publicación. La estrategia de búsqueda consistió fundamentalmente en la combinación de dos grupos de términos: *vitreous detachment*, *vitreomacular attachment*, *vitreomacular traction*, *vitreomacular adhesion*, *macular hole*, y *ocriplasmin*, *jetrea*, *intravitreal injections*. En el anexo 1 se puede ver de ejemplo la estrategia de búsqueda utilizada en MEDLINE a través de OVIDSP. También se realizó una búsqueda manual entre las comunicaciones del más reciente congreso de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Los títulos y resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados mediante búsqueda en distintas páginas web y que se consideraron relevantes para documentar el informe (base de datos POP de EUnetHTA, base de datos PROSPERO, National Guideline Clearinghouse, Grupo Génesis, European Medicines Agency (EMA)). La calidad metodológica de los estudios fue valorada siguiendo los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos con tabulación de resultados.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

Tipo de estudio:

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados o no aleatorizados cuyos objetivos fueran evaluar la efectividad de la inyección de ocriplasma en la forma autorizada para el tratamiento de la TVM. Se excluyeron ensayos en fase I o II. Para el estudio de la seguridad se incluyeron también estudios observacionales en los que se incluyeran al menos 10 pacientes en tratamiento con ocriplasma.

Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir estudios en los que se compara costes y efectos de al menos dos alternativas terapéuticas siendo ocriplasma una de ellas, y estudios de análisis de impacto presupuestario.

Tipo de participantes:

Se incluyeron pacientes con TVM (o AVM sintomática según la antigua denominación), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular. Se excluyeron aquellos estudios en los que se ha probado ocriplasma en poblaciones con otros problemas oculares o de salud.

Tipos de intervenciones:

Para ser incluido el estudio debía comparar ocriplasma administrada en la forma autorizada en ficha técnica con tratamiento habitual, es decir, otra alternativa terapéutica aceptada y ofrecida por el sistema sanitario público, o con la opción no hacer nada o placebo.

Tipos de medidas de resultado:

Las medidas de resultado de interés son clínicas (solución de la TVM, desprendimiento vítreo, mejora en la agudeza visual, etc.), de calidad de vida relacionada con la salud, de seguridad (eventos adversos y complicaciones derivadas de la intervención) y de coste-efectividad (costes y ratios coste-efectividad).

Idioma de la publicación:

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para ser seleccionados.

2.2. Estimación de costes e impacto presupuestario

Se realizó una estimación bruta del coste directo del medicamento por paciente y año y del impacto presupuestario de su incorporación en el SCS. El laboratorio fabricante de Jetrea® aportó varios análisis de impacto presupuestario cuya calidad metodológica fue valorada con el instrumento de Brosa et al. (2005) [Brosa et al., 2005]. Los costes se expresan en euros de 2014.

2.3. Revisión externa del informe

Un informe preliminar fue sometido a valoración por parte de un grupo de expertos externos. De igual modo el informe se puso a disposición del laboratorio fabricante del medicamento para que presentara las alegaciones que considerara pertinentes. Tras estas consultas se revisó el informe incorporando las mejoras sugeridas sustentadas en pruebas científicas resultando en el presente informe.

3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda fue amplia por lo que se identificaron 526 referencias bibliográficas, 461 una vez eliminados los duplicados y publicaciones en otros idiomas distintos de español e inglés. De estas referencias se seleccionaron 12 estudios a partir de título y resumen. A partir de la lectura de texto completo se incluyeron en la revisión 2 ensayos clínicos publicados en un artículo [Stalmans et al., 2012] y una respuesta a una carta al editor en relación con estos ensayos [Huang et al., 2012], y 2 estudios sobre seguridad [Kim et al., 2013; Singh et al., 2014]. La búsqueda complementaria en páginas web relevantes permitió identificar una evaluación económica [NICE, 2013] y varias comunicaciones a congresos de interés. El laboratorio facilitó un informe y una herramienta para el análisis de impacto presupuestario.

Los estudios preclínicos y los ensayos fase I y fase II sobre ocriplasma son excluidos de este informe. Para mayor información al respecto se puede consultar artículos previos donde son revisados ampliamente [Syed et al., 2013].

3.1. Eficacia y efectividad

Existen dos estudios pivotaes o principales con diseño de ensayo clínico aleatorizado en fase III (estudio TG-MV-006 y TG-MV-007). Sus principales características se recogen en la Tabla 1. Los ensayos clínicos son idénticos en diseño siendo la única diferencia entre ellos la tasa de asignación aleatoria a grupos: 2:1 en el estudio TG-MV-006 y 3:1 en el estudio TG-MV-007, por lo que los resultados se presentan de forma conjunta en un único artículo [Stalmans et al., 2012]. (Estas tasas son el resultado de una recomendación hecha por la FDA). Estos ensayos, conocidos como estudios MIVI-TRUST (Microplasma for Intravitreal Injection - Traction Release without Surgical Treatment), son de aceptable calidad metodológica (véase Tabla 2). En ellos se evaluaba ocriplasma en un total de 652 pacientes adultos con TVM (véase criterios de inclusión y exclusión en Tabla 1). Un total de 464 pacientes fueron tratados con ocriplasma, dosis y forma de administración tal y como se describe en la ficha técnica, y 188 pacientes recibieron placebo en la forma de una inyección intravítrea de una sustancia equivalente pero libre de principio activo. Los investigadores podían recomendar vitrectomía en cualquier momento si la condición de base empeoraba, si la agudeza visual mejor corregida en el ojo en estudio empeoraba más de 2 líneas o si la condición de base no mejoraba en las 4 semanas siguientes a la inyección.

Tabla 1: Características de los ensayos principales (Stalmans et al., 2012)

Diseño	2 ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, fase 3, con seguimiento a los 28 días para la principal variable. La única diferencia en el diseño entre los ensayos es la tasa de asignación aleatoria a grupos: 2:1 en el estudio TG-MV-006 y 3:1 en el estudio TG-MV-007.		
Brazos	Intervención	N inicial	Pérdidas (%)*

Ocriplasma para la tracción vitreomacular

	Ocriplasma: 1 inyección intravítrea de ocriplasma (dosis recomendada según ficha técnica)	464	29 (6,25%)
	Placebo: 1 inyección intravítrea de 0,10 ml de vehículo farmacéutico idéntico diluido en salino	188	16 (8,51%)
Pacientes	<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Al menos 18 años y TVM** y agudeza visual mejor corregida de 20/25 o menos en el ojo de estudio y 20/800 o más en el ojo no en estudio.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Retinopatía diabética proliferativa, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, oclusión de la vena retiniana, afaquia, miopía elevada (más de -8 dioptrías), glaucoma incontrolado, agujero macular mayor de 400 µm de diámetro, opacidades vítreas, inestabilidad de la zónula del cristalino o lenticular, historia de desprendimiento de retina en cualquier ojo. Criterios adicionales: vitrectomía previa, fotocoagulación previa con láser de la mácula, y tratamiento con cirugía ocular, inyección intravítrea o fotocoagulación con láser de la retina en los 3 meses previos.</p> <p>El estudio TG-MV-006 se realizó en EE. UU. y el estudio TG-MV-007 se realizó en EE. UU. y en Europa.</p>		
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: -Porcentaje de ojos con resolución no quirúrgica de la TVM** en el día 28 (determinada a partir de OCT).</p> <p>SECUNDARIAS: -Porcentaje de ojos con desprendimiento del vítreo posterior total en el día 28 (determinado mediante ecografía B-SCAN). -Otras: Cierre de agujero macular a los 28 días, ganancia de 3 o más líneas en la valoración de la agudeza visual mejor corregida sin vitrectomía a los 6 meses, necesidad de vitrectomía a los 6 meses, cambio a los 6 meses desde línea base en agudeza visual mejor corregida y calidad de vida según el cuestionario VFQ-25.</p>		
<p>VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 *Número de pacientes que discontinuaron el tratamiento. Datos estimados a partir de la información recogida en el informe de la EMA [EMA, 2013]. **AVM en el artículo original.</p>			

Calidad metodológica

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 permite concluir que este ensayo clínico es de aceptable calidad metodológica. La pregunta está claramente definida y la elección del comparador, placebo, es adecuada aunque no es exactamente igual a “espera vigilante”, que es el tratamiento médico habitual, ya que existe un efecto mecánico desconocido derivado de la inyección intravítrea de cualquier sustancia. La asignación de pacientes a los grupos fue aleatoria y adecuada para asegurar el ocultamiento de la asignación. La inyección con placebo se administró de la misma manera que la inyección con ocriplasma y el contenido de ambos era el

mismo salvo en la inclusión de la ocriplasma, ausente en la inyección placebo. Esto asegura que el profesional y el paciente permanezcan cegados. Las imágenes OCT fueron evaluadas por personal entrenado de un centro especializado que desconocía el grupo de asignación de cada paciente. La ecografía también fue evaluada por un investigador entrenado que desconocía la asignación de cada paciente a los grupos. El análisis estadístico se realizó previamente al desenmascaramiento de la asignación de pacientes a grupos. Se protocolizó en qué casos y de qué manera podía determinarse como necesario el conocer el grupo de asignación del paciente. Las medidas de resultado evaluadas son las relevantes. Los análisis principales se realizaron de acuerdo al principio de análisis por intención de tratar, concretamente los datos perdidos fueron imputados a partir de la última observación. Para el análisis de la seguridad los pacientes fueron evaluados de acuerdo al tratamiento que recibieron.

Se estimó el tamaño muestral necesario en 320 pacientes, cifra que se superó. Los dos grupos eran similares al inicio en sus características salvo en la proporción de pseudofaquia y de mujeres, que era mayor en el grupo que recibió ocriplasma ($p < 0,05$). En el artículo no se informa de pérdidas de datos ni abandonos de pacientes. No obstante, a partir del informe de la EMA se puede conocer el número de pacientes que discontinuó (véase Tabla 1) y el motivo de la discontinuación así como el número de pacientes analizado en el estudio de la eficacia y en el estudio de la seguridad. Según la EMA, el número de datos perdidos es en general pequeño y no preocupante, la proporción de pacientes que abandonaron y las razones de abandono son similares entre grupos en el estudio TG-MV-006, y hubo más abandonos en el grupo que recibió placebo en el estudio TG-MV-007 pero las cifras son pequeñas [EMA, 2013].

La EMA, tras valorar las características de los pacientes de los dos ensayos, concluyó que las diferencias entre grupos (en términos de proporción de pacientes con necesidad de vitrectomía y pacientes con agujero macular de espesor total) sugieren que los pacientes que recibieron placebo podrían presentar formas menos graves de la enfermedad, y que esto podría afectar a los resultados dado que la ratio de asignación no es 1:1. Por lo tanto, concluye, la fiabilidad de los resultados de la integración de los estudios queda limitada [EMA, 2013]. En el artículo donde se presentan los ensayos clínicos los autores valoraron la homogeneidad de las odds ratios (OR) con el fin de combinar posteriormente los datos de los dos ensayos. Para ninguna de las variables encontraron evidencia de heterogeneidad. Los autores presentan los resultados para cada ensayo por separado y para el conjunto de los datos [Stalmans et al., 2012].

Tabla 2: Evaluación de la calidad metodológica del ensayo de Stalmans et al., 2012

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?	B Diferencias en algunas medidas. No se muestran todos los p- valores.

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
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

Calidad metodológica evaluada con el instrumento del SIGN para ensayos clínicos.
 Interpretación: A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente; NA: No aplicable; NI: No se informa.
 *La asignación aleatoria a grupos fue determinada por una secuencia aleatoria generada por ordenador por medio de un sistema interactivo de respuesta de voz. Esto no se describe en el artículo principal pero sí está claramente descrito en el protocolo de los ensayos que se pueden encontrar en los suplementos del artículo en la web de la revista *New England Journal of Medicine*.

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en los dos ensayos combinados

Característica	Placebo	Ocriplasma
Edad media (años)	70,7	72,1
Mujeres (%)*	61,2%	67,7%
Raza blanca (%)	92,6%	92,2%
Pseudofaquia (%)*	28,2%	37,1%
Agudeza visual mejor corregida media (letras EDTRS leídas)	65,1	63,9
Tracción vitreomacular (%)	67,0%	70,7%
Agujero macular estadio II (%)	25,0%	22,8%
Membrana epirretiniana (%)	36,2%	39,7%

EDTRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
 *Diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la proporción de mujeres y en la proporción de pacientes con pseudofaquia.

Resultados de los ensayos clínicos pivotaes

La proporción de pacientes con resolución no quirúrgica de la TVM en el día 28 fue significativamente superior en el grupo que recibió ocriplasma que en el grupo que recibió placebo en ambos ensayos (26,5% vs. 10,1%; OR=3,28, $p<0,001$) y en cada uno de los ensayos por separado. En cada una de las mediciones a lo largo del tiempo, desde la medición a los 7 días de la inyección hasta los 6 meses, estas diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas ($p<0,02$) [Stalmans et al., 2012].

El análisis de subgrupos pre-especificado, según hubiera o no presencia de membrana epirretiniana (MER), encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de ocriplasma en los pacientes sin MER (37,4% vs. 14,3%; OR=3,79, $p<0,001$) mientras que se encontraron diferencias menores en los pacientes con MER (8,7% vs. 1,5%;

OR=6,20, p=0,046) [Stalmans et al., 2012]. La información disponible en el informe de la EMA incluye resultados para otros subgrupos de pacientes. Según estos análisis, para la medida de resultado principal se encontraron diferencias entre grupos a favor de ocriplasma en los pacientes de 65 años o más (en los menores de 65 años no se encontraron diferencias significativas) y en los pacientes con un diámetro de AVM menor de 1500 micras [EMA, 2013].

Para el resto de variables también se produjeron diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza, siempre a favor de ocriplasma, tanto en la combinación de los ensayos como en los ensayos por separado con la excepción de 3 casos. La diferencia entre grupos en la mejora en la agudeza visual en más de 3 líneas no fue estadísticamente significativa en el ensayo TG-MV-006 (12,8% vs. 8,4%; OR=1,59, p=0,27). La diferencia entre grupos en el porcentaje de pacientes que necesitó vitrectomía al cabo de 6 meses no fue estadísticamente significativa en ninguno de los ensayos por separado (p=0,10 y p=0,09) aunque luego sí lo fue cuando se combinaron los ensayos (p=0,02). El cambio desde la línea base hasta los 6 meses en agudeza visual mejor corregida (en letras EDTRS) fue similar entre el grupo que recibió ocriplasma y el grupo que recibió placebo (3,6 vs. 2,5 letras, diferencia: 1,1; p=0,27, dato no mostrado en tabla).

Un análisis post-hoc mostró que los pacientes con peor agudeza visual al inicio (<20/50) tenían más probabilidad de ganancia de 3 o más líneas a los 6 meses que los que tenían mejor agudeza visual (20/32 a 20/50 o >20/32). También en un análisis post-hoc, se encontró que entre aquellos con agudeza visual peor de 20/50 al inicio, el 25,1% de los pacientes tratados con ocriplasma tuvo una ganancia de 3 o más líneas en comparación con el 11,4% de pacientes que recibieron placebo (p=0,01) [Stalmans et al., 2012].

Tabla 4. Resultados clínicos del ensayo de (Stalmans et al., 2012)

VARIABLES EVALUADAS	Placebo	Ocriplasma	OR	P-valor
Resolución no quirúrgica de la TVM en el día 28	10,1%	26,5%	3,28	P<0,001
Desprendimiento del vítreo posterior total en el día 28	3,7%	13,4%	4,27	P<0,001
Cierre de agujero macular a los 28 días *	10,6%	40,6%	5,94	P<0,001
Ganancia de 3 o más líneas en la valoración de la agudeza visual mejor corregida sin vitrectomía a los 6 meses	6,4%	12,3%	2,09	P=0,02
Vitrectomía a los 6 meses	26,6%	17,7%	0,61	P=0,02
*No todos los pacientes tenían agujero macular (véase Tabla 3).				

Los resultados sobre la calidad de vida relacionada con la salud son presentados detalladamente por los autores en una respuesta a una carta al editor [Huang et al., 2012]. La Tabla 5 recoge los resultados para cada subescala del cuestionario VFQ-25. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la

visión general, la dependencia, la conducción y en la puntuación global, siempre a favor de ocriplasma.

Tabla 5. Resultados de calidad de vida del ensayo: cambios desde línea base hasta el final del estudio (6 meses)

Variables evaluadas	Placebo (N=188)	Ocriplasma (N=464)	P valor
Salud general	-1,0	1,5	0,15
Visión general	2,1	6,1	0,006
Dolor ocular	1,1	1,5	0,88
Visión cercana	3,3	5,3	0,18
Visión lejana	0,8	4,1	0,03
Función social	-0,8	1,3	0,10
Salud mental	2,3	5,5	0,05
Role limitaciones	2,2	5,0	0,11
Dependencia	-2,1	1,7	0,009
Conducción	-1,5	2,7	0,03
Visión color	0,9	1,2	0,65
Visión periférica	-0,1	3,3	0,14
Puntuación global	0,7	3,4	0,007

Nota: El cuestionario VFQ-25 valora en una escala de 0 a 100, de peor a mejor salud o función.

3.2. Seguridad

En la literatura disponible consta la existencia de efectos adversos derivados del uso ocriplasma que afectan al ojo. En el informe del NICE [NICE, 2013] los eventos adversos han sido agrupados teniendo en cuenta los 7 ensayos clínicos disponibles, ya que TG-MV-006 y TG-MV-007 no tuvieron poder estadístico para detectar diferencias significativas en los eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los ensayos agrupados fueron TG-MV-001, TG-MV-002, TG-MV-003, TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 y TG-MV-010. A partir de éstos se encontró que la incidencia de eventos adversos graves fue similar entre el placebo (TG-MV-006 y TG-MV-007: 12,8%, todos los estudios (7 ensayos clínicos): 13,8%) y ocriplasma (TG-MV-006 y TG-M-007: 13,3%, todos los estudios: 13,5%).

El efecto secundario grave más común informado en el ojo de estudio fue el agujero macular, menos frecuente en el grupo de ocriplasma que en el grupo placebo (4,7% y 6,5%, respectivamente, en todos los estudios combinados).

A partir del estudio de Stalmans et al. [Stalmans et al., 2012], en la Tabla 6 se muestran los efectos del tratamiento con ocriplasma identificados en los ensayos TG-MV-006, TG-MV-007, aunque también se muestran resultados combinados sobre eventos adversos oculares.

Tabla 6. Efecto del tratamiento con ocriplasma en los estudios TG-MV-006, TG-MV-007 y resultados combinados (Stalmans et al., 2012).

Cualquier evento adverso ocular (homogeneidad del efecto del tratamiento, p=0,73)				
	Placebo*	Ocriplasma*	OR (IC 95%)	P valor
Estudio 6	62/106 (58,5)	159/220 (72,3)	1,85 (1,10-3,09)	0,02

Ocriplasma para la tracción vitreomacular

Estudio 7	38/81 (46,9)	159/245 (64,9)	2,09 (1,22-3,60)	0,006
Datos combinados	100/187 (53,5)	318/465 (68,4)	1,96 (1,36-2,82)	<0,001
Cualquier evento adverso ocular grave (homogeneidad del efecto del tratamiento, p=0,34)				
	Placebo	Ocriplasma	OR (IC 95%)	P valor
Estudio 6	11/106 (10,4)	21/220 (9,5)	0,91 (0,40-2,18)	0,84
Estudio 7	9/81 (11,1)	15/245 (6,1)	0,52 (0,20-1,42)	0,15
Datos combinados	20/187 (10,7)	36/465 (7,7)	0,72 (0,39-1,36)	0,26
* Número de eventos/número total de pacientes (%); IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio.				

El informe de la EMA sobre este producto muestra un perfil de seguridad basado en el tratamiento de 738 pacientes con una inyección intravítrea de ocriplasma, de los cuales 585 recibieron la dosis recomendada de 0,125 mg [EMA, 2013].

En los estudios pivotaes controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso fue mayor en el grupo sometido a ocriplasma que en el grupo placebo (76,6% vs. 69,0%). Se informó de reacciones adversas de intensidad grave en 39 (8,4%) pacientes tratados con ocriplasma y en 14 (7,5%) pacientes tratados con placebo.

En los estudios pivotaes los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) informados con mayor frecuencia fueron las moscas volantes, la hemorragia conjuntival, el dolor ocular, la fotopsia y la visión borrosa. Todos ellos se presentaron con más frecuencia en los sujetos tratados con ocriplasma vs. placebo. La fotopsia ocurrió dos veces más en los sujetos tratados con ocriplasma en TG-MV-006 que en TG-MV-007, tal vez debido a la mayor tasa de desprendimiento vítreo posterior en este estudio. Catorce de los 17 eventos de fotofobia en los estudios pivotaes ocurrieron en TG-MV-006, y tres de estos eventos fueron graves. Las tasas de EAET no oculares fueron similares en los pacientes tratados con placebo y ocriplasma.

Se registraron 8 muertes en estudios completados o en curso. Dos de ellas ocurrieron en los sujetos que recibieron inyecciones simuladas y 5 en los estudios pivotaes TG-MV-006 y TG-MV-007. Tras el análisis, se concluyó que cada muerte se debió probablemente a una condición médica pre-existente, y ninguno de estos acontecimientos parece estar causalmente relacionado con la ocriplasma o el procedimiento de inyección.

En total hubo 6 casos con eventos adversos graves relacionados con la visión, que experimentaron un rápido descenso en agudeza visual tras la administración de ocriplasma. Mientras que la ocriplasma puede causar una aguda, y en la mayoría de casos, transitoria disminución de la agudeza visual, existen informes con disminución crónica de agudeza visual, así como pacientes cuya agudeza visual se redujo significativamente a los 6 meses en comparación con el valor basal. Además, hubo informes de alteración permanente de la visión del color, así como alteraciones en el electroretinograma (ERG) hasta 1 año después de la administración de ocriplasma.

Como eventos adversos de especial interés, el informe de la EMA incluye en base a su relevancia clínica actual o potencial:

- cambios en la función visual (alteración de la visión, alteración de los colores, cambios ERG),
- hallazgos estructurales de la retina (edema retiniano y edema macular, agujero macular, los cambios del epitelio pigmentario de la retina),
- desgarros de retina,
- cataratas,
- eventos conocidos por estar asociados con el procedimiento de inyección intravítrea,
- subluxación de la lente,
- inmunogenicidad potencial.

De forma complementaria a la información mostrada sobre seguridad, a continuación se presentan datos científicos reflejados en la ficha técnica del medicamento. Dichos datos están precedidos por una tabla resumen (Tabla 7) que contiene las reacciones adversas ocurridas en estudios clínicos con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con ocriplasma. Esta lista de reacciones se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia.

Tabla 7. Trastornos oculares por frecuencia de aparición según ficha técnica de Jetrea®

Muy frecuentes (≥1/10)	Células flotantes en el vítreo (miodesopsias), dolor ocular, hemorragia conjuntival
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Agudeza visual disminuida*, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano*, desprendimiento de retina*, presión intraocular aumentada, agujero macular*, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular, edema retiniano, epiteliopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas*, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, fotopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, retinograma anormal*, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, discromatopsia*
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Ceguera transitoria, subluxación del cristalino*, escotoma, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival

Para los trastornos señalados con asterisco se aporta una descripción más detallada de los hallazgos científicos:

***Agudeza visual disminuida**

En los estudios pivotaes el 7,7% de pacientes con ocriplasma y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución transitoria aguda en la agudeza visual corregida ≥ 2 líneas (≥ 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección, sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención.

***Discromatopsia**

Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó ocriplasma. La mayoría de efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

***Electrorretinograma anormal**

En pacientes a los que se les inyectó ocriplasma se ha notificado como una reacción adversa frecuente la existencia de cambios electroretinográficos consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas a y b; en la mayoría de casos también se notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. El tiempo medio de resolución fue de 6 meses. Estos cambios en ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en agudeza visual.

***Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento)**

En los estudios pivotaes se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado ocriplasma, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo ($p = 0,11$). La mayoría de estos acontecimientos tuvo lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de ocriplasma y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de ocriplasma y del 0,5% en el grupo placebo.

***Agujero macular**

En los estudios pivotaes se notificaron casos de reaparición o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó ocriplasma, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes ocriplasma ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la TVM, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

***Adherencias vítreas**

En los estudios pivotaes se notificaron casos de empeoramiento de TVM en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó ocriplasma frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una inyección de placebo. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

***Subluxación/facodonesis del cristalino**

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con ocriplasma. En un estudio pediátrico de evaluación de ocriplasma como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación de

cristalino en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de ocriplasma.

La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección y fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas. La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con ocriplasma y del 2,4% en pacientes control. En base a estos datos, el fabricante afirma que la mayoría de los eventos adversos fueron no graves, de intensidad leve, y que fueron resueltos, por lo que no se consideran clínicamente significativos.

En consonancia con los datos expuestos previamente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA ha llegado a la conclusión de que los beneficios de Jetrea® son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la Unión Europea. Con respecto a su seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron de corta duración y se consideraron tratables, a menudo se producían como respuesta al procedimiento de la inyección o estaban relacionados con la resolución de la propia enfermedad. El riesgo de efectos adversos más graves, como disminución irreversible de la visión, otros cambios en la función de la retina o de las estructuras de soporte del cristalino se establecieron como pequeños. Las preocupaciones de que ocriplasma podría inducir toxicidad retiniana en los fotorreceptores, lo que resulta en cambios en el ERG y discromatopsia, permanecen y son incluidas en el protocolo del estudio en curso TG-MV-014.

Algunos estudios observacionales y retrospectivos post-autorización han sido publicados recientemente. En un estudio de 19 pacientes solo un paciente experimentó pérdida de visión (al menos 3 líneas ETDRS) debido a progresión de TVM a agujero macular; no hubo casos de uveítis post-inyección, endoftalmitis, desgarro o desprendimiento de retina [Kim et al., 2013]. En otro estudio con 17 pacientes se analizaron los eventos adversos autoinformados [Singh et al., 2014]. La mayoría de los síntomas ocurrieron en los 2 primeros días tras la inyección y normalmente se resolvieron antes de la semana. Los eventos adversos de mayor a menor frecuencia fueron la fotopsia, visión borrosa, agudeza visual reducida, cuerpos flotantes, dolor en el ojo y lagrimeo. Siete pacientes experimentaron pérdida del segmento externo de la zona elipsoide [Singh et al., 2014]. Aunque la efectividad encontrada en estos estudios, por su diseño, es cuestionable, cabe mencionar que la resolución de la TVM entre los pacientes que recibieron ocriplasma es superior a la encontrada en los ensayos pivotales, 42% [Kim et al., 2013] y 47% [Singh et al., 2014].

En el congreso de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2014, recientemente celebrado, se han presentado varias comunicaciones sobre ocriplasma, entre ellas 6 estudios retrospectivos que incluían entre 20 y 62 pacientes y un estudio prospectivo de 14 pacientes. Uno de los estudios más interesantes, aunque los resultados no pueden ser adecuadamente valorados porque solo se dispone de la información recogida en el resumen de la comunicación, fue presentado por la American Society of Retina Specialists (ASRS) Therapeutic Surveillance Committee (TSC) [Hahn et al., 2014]. Este estudio consistió en la monitorización de eventos adversos relacionados con ocriplasma una vez comercializada (4387 inyecciones) y su comparación con los resultados de seguridad pre-autorización (999 inyecciones). Encontraron que los eventos adversos antes y después de la comercialización eran

similares y por lo general temporales aunque las tasas de eventos informados eran menores tras la comercialización. Los hallazgos de posible toxicidad sobre los fotorreceptores solo fueron informados tras la comercialización. A partir de este estudio la TSC concluye que los resultados de seguridad tras la comercialización son consistentes con los resultados obtenidos en los ensayos anteriores a la comercialización [Hahn et al., 2014].

3.3. Estudios económicos

Evaluaciones económicas

La búsqueda de literatura solo permitió identificar una evaluación económica de calidad metodológica aceptable realizada por la compañía farmacéutica para su presentación ante el NICE [NICE, 2013]. El modelo económico comparaba ocriplasma con espera vigilante en pacientes con TVM con MER, TVM sin MER y TVM con agujero macular. El modelo cubría un horizonte temporal de toda la vida de las personas con 2 componentes: un árbol de decisión en el corto plazo basado en los ensayos MIVI-TRUST y un modelo de Markov para la extrapolación en el largo plazo. Los estados de salud fueron los siguientes: TVM y agujero macular resueltos, TVM no resuelta sin agujero macular, TVM no resuelta con agujero macular, TVM resuelta con agujero macular (sin vitrectomía), TVM resuelta con agujero macular (1 vitrectomía), TVM resuelta con agujero macular (2 vitrectomías). Las transiciones entre estados se debieron a resolución espontánea, resolución tras vitrectomía, fallo de vitrectomía, y desarrollo espontáneo de agujero macular. Las probabilidades de transición entre estados provienen de los ensayos clínicos, otros estudios publicados, estadísticas, opiniones de expertos y asunciones de los autores. Dos supuestos básicos del modelo son que se realizan un máximo de 2 vitrectomías y que la vitrectomía es efectiva en el 100% de los casos. Dentro de cada estado a su vez se dan hasta 6 subestados dependiendo de la agudeza visual en términos de número de letras ETDRS. Las utilidades para los estados se obtuvieron de la adaptación de un estudio previo en el que se simulaba la incapacidad visual causada por la degeneración macular asociada con la edad. En el modelo también se incluyeron eventos adversos debidos a ocriplasma y a vitrectomía: desgarro de retina, desprendimiento de retina, aumento de presión intraocular, hemorragia vítrea, cataratas. Los costes incluyeron solo costes directos sanitarios, concretamente: coste de ocriplasma (2500 libras esterlinas), administración de ocriplasma, vitrectomía, cirugía de cataratas, visitas de seguimiento, OCT, coste anual de ceguera y eventos adversos. Los costes fueron tomados de tarifas del National Health Service (NHS), de la literatura y de otras fuentes. Parte del uso de recursos se basó en opinión de expertos. Fueron realizados análisis de sensibilidad univariante y análisis de escenarios.

El NICE analizó la información presentada por el laboratorio e incorporó algunas modificaciones en los parámetros del modelo (entre ellos algunos que le eran especialmente preocupantes como la probabilidad de aparición de cataratas). En la Tabla 8 se incluyen los resultados del caso base revisado por el NICE. En pacientes con TVM sin MER y sin agujero macular de estadio II, ocriplasma sería una opción coste-efectiva. En pacientes con TVM con MER y sin agujero macular en estadio II, ocriplasma no sería una opción coste-efectiva principalmente debido a la pequeña diferencia en efectividad entre las alternativas en comparación. En pacientes con TVM

y agujero macular el NICE considera que es probable que la RCEI sea inferior a 30.500 libras por año de vida ajustado por calidad (AVAC) y por tanto considera ocriplasma coste-efectiva también para este tipo de pacientes.

Tabla 8. Resultados del modelo económico presentado por el laboratorio y revisado por el NICE: ocriplasma frente a espera vigilante en el Reino Unido

Pacientes	Ratios coste-efectividad incremental	
	Caso base presentado por el laboratorio	Resultados tras revisión por el NICE
Pacientes con TVM sin MER	18.481 £/AVAC	20.861 £/AVAC
Pacientes con TVM con MER	67.119 £/AVAC	69.694 £/AVAC
Pacientes con TVM con agujero macular	21.593 £/AVAC	<30.500 £/AVAC

Fuente: NICE technology appraisal guidance [NICE, 2013].

Estos análisis, junto con otras consideraciones, sirvieron para que el NICE recomendara ocriplasma como una opción para el tratamiento de la TVM en adultos solo si 1) el paciente no tiene MER y 2) el paciente tiene un agujero macular de estadio 2 con un diámetro de 400 micras o menos y/o presenta síntomas graves [NICE, 2013].

Por último, recordamos que los resultados no son directamente extrapolables a nuestro entorno puesto que esta evaluación económica fue realizada en Reino Unido desde la perspectiva del NHS. Con el fin de conocer si ocriplasma es un tratamiento coste-efectivo desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud, sería necesario diseñar un modelo contextualizado o bien adaptar el modelo existente a la realidad española, incorporando costes unitarios de nuestro entorno entre otros aspectos.

Impacto presupuestario

El PVL de un vial de Jetrea® aprobado en Europa (en países como Alemania, Holanda o Irlanda) se aproxima a 3100 €. El precio solicitado por Alcon para España es de 2635 € [comunicación personal]. Teniendo en cuenta que solo se recomienda una inyección por ojo y otros datos recogidos de la literatura, se estima que el coste por paciente al año para el SCS sería de 2635 € (sin tener en cuenta posibles descuentos negociados, costes de administración ni otros costes derivados).

El laboratorio farmacéutico presentó ante el National Centre for Pharmacoeconomics de Irlanda un informe con una estimación preliminar de impacto presupuestario desde la perspectiva de un tercer pagador [comunicación personal]. Para un coste de ocriplasma de 3099 € e incluyendo en el análisis otros costes directos sanitarios relevantes (administración intravítrea, monitorización pre y post-intervención, vitrectomías y gestión de las complicaciones) y una serie de supuestos, estimaron el impacto presupuestario de introducir Jetrea® en 116.759 € en un año (escenario con Jetrea®: 374.691 €; escenario actual (espera vigilante): 257.931 €). A lo largo de 5 años el impacto se mantiene positivo, en torno a 120.000 € anuales. El menor número de vitrectomías que se realizarían introduciendo ocriplasma no compensa el aumento en el coste por la introducción del medicamento.

El laboratorio presenta ante este Servicio de Evaluación una herramienta diseñada en Excel para estimar el impacto presupuestario que supondría la introducción de ocriplasma en España. Haciendo uso de esta herramienta es posible variar parámetros, incluidos el tamaño de la población, la incidencia o los precios, y realizar estimaciones del impacto presupuestario en Canarias.

Los parámetros del modelo son los siguientes:

- Población mayor de 40 años en Canarias: 1.059.447 (estimación propia a partir de Cifras de población a 1 de enero de 2013, Instituto Nacional de Estadística).
- Crecimiento anual poblacional: 5% (estimación según proyección de datos demográficos de Instituto Nacional de Estadística).
- Incidencia de TVM y agujero hasta 400 micras: 0,003681% (estimado a partir de la literatura [McCannel et al., 2009; La Cour et al., 2002; y otros]).
- Porcentaje de pacientes tratados el primer año: 100% (supuesto de los autores).
- Incidencia de TVM (sin agujero): 0,060229% (estimado a partir de la literatura [McCannel et al., 2009; La Cour et al., 2002; y otros]).
- Porcentaje de pacientes tratados el primer año: 35% (supuesto de los autores teniendo en cuenta que, según los autores, la TVM es asintomática en un 60% de los casos y sintomática en el 40%).
- Pacientes sometidos a vitrectomía que previamente recibieron Jetrea®: 26,15% (estimación de los autores, media aritmética de 2 subpoblaciones sin MER descritas en el informe del NICE (8% y 44,3%)).
- Pacientes sometidos a vitrectomía que previamente no recibieron Jetrea® sino espera vigilante: 68,70% (estimación de los autores a partir de los ensayos pivotaes).
- PVL de Jetrea®: 2635 € (precio solicitado por Alcon ante el Ministerio de Sanidad).
- Descuento sobre PVL: 7,5% (Real Decreto-ley 8/2010).
- Coste de administración de Jetrea®: 146,71 € (estimación de los autores, media aritmética de precios de Cataluña con Hospitales Concertados: 104,75 y 188,67 €).
- Coste de vitrectomía: 4602,76 € (supuesto de los autores, estimado como media aritmética del coste de los GRD 26 (Procedimientos sobre retina; 5636,12 €) y GRD 39 (Procedimientos sobre cristalino con o sin vitrectomía; 3569,40 €)).
- Frecuencia de efectos adversos y de uso de otros recursos (cataratas, desprendimiento de retina, desgarro de retina, endoftalmitis, presión intraocular, hemorragia vítrea, OCT, visitas médicas): varios valores tomados del análisis de impacto presupuestario realizado en Reino Unido.
- Costes unitarios de efectos adversos y de uso de otros recursos: varios valores (fuentes variadas provenientes de países europeos, España para el coste de algunos de los recursos).

Haciendo uso de la herramienta y teniendo en cuenta estos valores y supuestos, se estima que la población susceptible de ser tratada con Jetrea® en un primer año sería de 38 pacientes con TVM y agujero hasta 400 micras y de 223 pacientes con TVM sin agujero; teniendo en cuenta las cuotas de mercado previstas por el fabricante para este primer año, el número de pacientes que recibirían Jetrea® sería de 37 pacientes en Canarias. Estas cifras aumentarían en años sucesivos debido al crecimiento poblacional y al aumento de la cuota de mercado, hasta sumar 266 pacientes acumulados en 5 años. Teniendo en cuenta los costes de ocriplasma, de la vitrectomía y los efectos adversos y otros usos de recursos relacionados, la herramienta

permite estimar el impacto presupuestario para varios precios de Jetrea® (Tablas 9 y 10).

Para un precio de Jetrea® como el solicitado, 2635 €, el análisis muestra un impacto presupuestario negativo anual y un impacto negativo acumulado en 5 años de 47.299 €, es decir, introducir Jetrea® supondría un ahorro para el SCS desde el primer año. Para el conjunto del estado este ahorro sería de 1.088.939 € en 5 años. En el otro extremo, para un precio de 3100 €, el análisis muestra un impacto positivo anual y acumulado en 5 años, ya que un escenario con Jetrea® supondría un coste mayor que un escenario sin Jetrea® y que este coste aumentaría en el tiempo según desplazara Jetrea® a la vitrectomía.

Tabla 9. Impacto presupuestario anual que supondría introducir ocriplasmina en Canarias a un precio de 2635 €.

Escenario	2014	2015	2016	2017	2018
Sin Jetrea®	1.350.568 €	1.412.663 €	1.474.758 €	1.547.202 €	1.619.646 €
Con Jetrea®	1.343.988 €	1.404.083 €	1.463.378 €	1.535.822 €	1.608.266 €
Impacto presupuestario	-6.579 €	-6.579 €	-11.380 €	-11.380 €	-11.380 €

Resultados obtenidos con la herramienta en Excel diseñada y facilitada por Alcon Cusí.

Tabla 10. Impacto presupuestario anual que supondría introducir ocriplasmina en Canarias para varios precios.

Precio de Jetrea®	2014	2015	2016	2017	2018
2600 €	-7.777 €	-7.777 €	-13.452 €	-13.452 €	-13.452 €
2635 €	-6.579 €	-6.579 €	-11.380 €	-11.380 €	-11.380 €
2700 €	-4.355 €	-4.355 €	-7.532 €	-7.532 €	-7.532 €
2800 €	-932 €	-932 €	-1.612 €	-1.612 €	-1.612 €
2900 €	2.490 €	2.490 €	4.308 €	4.308 €	4.308 €
3000 €	5.913 €	5.913 €	10.228 €	10.228 €	10.228 €
3100 €	9.335 €	9.335 €	16.148 €	16.148 €	16.148 €

Resultados obtenidos con la herramienta en Excel diseñada y facilitada por Alcon Cusí.

La herramienta de análisis de impacto presupuestario en formato Excel presentada por el laboratorio ha sido valorada críticamente utilizando la guía desarrollada por Brosa et al. (2005), la cual permite valorar la transparencia, reproducibilidad y adaptabilidad del análisis de impacto presupuestario. El modelo ha sido desarrollado y presentado como una herramienta informática sencilla que permite la adaptación del modelo a contextos específicos. Por defecto en la herramienta se estima el impacto presupuestario para la población de todo el país pero se puede sustituir este dato por otras poblaciones, por regiones por ejemplo, tal y como hemos hecho para este informe adaptado a Canarias. La herramienta no aporta, de forma integrada, información suficiente que permita valorar la calidad metodológica del modelo en su justa medida. Las fuentes de donde se extraen los valores de los parámetros no se detallan en la propia herramienta sino separadamente y la herramienta no se acompaña de un documento donde se informe del método seguido para realizar el análisis.

El análisis de impacto presupuestario no está exento de incertidumbres. El modelo es sensible a parámetros clave como el precio de la ocriplasma o el coste de la vitrectomía. Si el primero fuera superior al solicitado (véase Tabla 10) o si el coste de la vitrectomía fuera inferior al supuesto, el resultado del análisis del impacto presupuestario podría ser de signo contrario. Por ejemplo, si el coste de la vitrectomía fuera similar al GRD 39 (Procedimientos sobre cristalino con o sin vitrectomía; 3569,40 €), supuesto realista e incluso conservador, el impacto presupuestario bruto de introducir ocriplasma sería de 141.613 €, es decir, no produciría ningún ahorro en comparación con el escenario actual.

Otras limitaciones del análisis de impacto presupuestario tienen que ver con la incertidumbre sobre la prevalencia e incidencia de la enfermedad, no solo en España sino internacionalmente. Especialistas del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria han realizado recientemente un estudio de revisión de historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de TVM con o sin agujero macular atendidos durante el año 2013 en la Sección de Retina [Abreu et al., 2014]. Según comunicación personal, y a partir de este estudio, el número de pacientes susceptibles de recibir ocriplasma, si solo fuera seleccionado para recibir este tratamiento aquel tipo de paciente que mejores resultados obtuvo en los ensayos clínicos (paciente sin MER, con un diámetro de AVM menor de 1500 micras y mayor de 65 años), se limitaría a un sujeto en ese periodo en ese hospital. No obstante, existe una variabilidad notable en las estimaciones del número de pacientes susceptibles de recibir ocriplasma entre los hospitales consultados en Canarias. Por lo tanto, si los criterios de prescripción fueran homogéneos y restringidos a aquellos pacientes con mejores posibilidades de obtener beneficios del tratamiento, el impacto presupuestario bruto y neto podría limitarse.

Tabla 11. Evaluación crítica del análisis de impacto presupuestario de ocriplasma presentada por el laboratorio fabricante

1	¿Ha sido correctamente definida la pregunta y está claro el objetivo a responder por el Análisis de Impacto Presupuestario?	P
2	¿Son adecuadas las variables escogidas para valorar el impacto económico de los resultados clínicos producidos por el nuevo tratamiento o tecnología?	S
3	¿Se consideran y cuantifican todos los costes relevantes para la(s) perspectiva(s) del análisis?	P
4	¿Se describe claramente la dinámica de la población y la implantación esperada de la nueva intervención?	P
5	¿Es el modelo suficientemente transparente y reproducible?	P
6	¿Se presentan los resultados de una forma clara y mostrando el impacto de la incertidumbre del análisis?	P
7	¿Se proporciona acceso público a los resultados del modelo?	N
Calidad metodológica evaluada con el instrumento de Brosa et al. Interpretación: N: No; P: Parcialmente; S: Sí		

4. ESTUDIOS CLÍNICOS EN MARCHA

Song et al. [Song et al., 2014] revisaron ampliamente los 14 ensayos en marcha con ocriplasma que identificaron en clinicaltrials.gov. Para actualizar estos datos, se ha consultado este registro de ensayos clínicos en mayo de 2014 encontrándose 21 ensayos registrados, de los cuales:

- 5 estudios se centran en otros problemas de salud (cardiovasculares) y/o tecnologías.
- 12 estudios se encuentran completados o terminados:
 - o Aún no se dispone de resultados de 3 de estos estudios, uno de ellos es el estudio de seguimiento de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos principales.
 - o Algunos estudios terminados se realizaron en pacientes con otras enfermedades oculares para las que todavía no existe indicación de ocriplasma autorizada como uveítis (estudio MIME), edema macular diabético (estudio MIVI-II) o degeneración macular asociada a la edad (estudio MIVI-5).
- 4 estudios están activos, aunque uno de ellos aún no está reclutando; uno de los ensayos es fase IV, mientras que otros 2 estudios son ensayos en fase II en pacientes con degeneración macular (estudio AMD) y con AVM sintomática y agujero macular (estudio OASIS).

5. CONCLUSIONES

- Ocriplasma (nombre comercial: Jetrea®) es el primer y único tratamiento farmacológico para la TVM.
- Dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, fase 3, valoraron la efectividad y seguridad de una inyección de ocriplasma en comparación con una inyección de placebo intravítreo en pacientes con TVM. Este estudio es de calidad metodológica aceptable.
- El principal resultado de este estudio encontró que la proporción de pacientes con resolución no quirúrgica de la TVM en el día 28 en el grupo que recibió ocriplasma fue del 26,5%, cifra significativamente superior a la obtenida en el grupo que recibió placebo y que fue 10,1%. Esta diferencia seguía siendo estadísticamente significativa a los 6 meses.
- Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de ocriplasma en determinados subgrupos de pacientes: pacientes sin MER, pacientes con un diámetro de AVM menor de 1500 micras, y pacientes de 65 años o más.
- Para el resto de variables (desprendimiento del vítreo posterior y cierre de agujero macular a los 28 días, y mejora en la agudeza visual y vitrectomía a los 6 meses), cuando se analizaron los resultados de la combinación de los dos ensayos, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza a favor de ocriplasma.
- Sin embargo, en los ensayos pivotaes la mejora en la agudeza visual fue modesta y la vitrectomía fue requerida en el 17,7% de los pacientes que fueron tratados con éxito por lo que ocriplasma puede no evitar la vitrectomía en algunos pacientes.
- La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección de ocriplasma y fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas. La incidencia de eventos adversos graves fue similar entre placebo y ocriplasma. En los ensayos clínicos se contaron 6 casos de rápido descenso en la agudeza visual tras la administración de ocriplasma.
- Solo se identificó una evaluación económica de ocriplasma, la presentada por el laboratorio ante el NICE. A partir de este estudio, el NICE concluyó que ocriplasma sería una alternativa coste-efectiva en pacientes con TVM sin MER y sin agujero macular, y en pacientes con TVM y agujero macular. No sería coste-efectivo, desde la perspectiva del NHS, en pacientes con TVM con MER y sin agujero macular.
- El PVL de ocriplasma solicitado es de 2635 €. Haciendo uso de la herramienta de análisis de impacto presupuestario y asumiendo una serie de supuestos se estima, para Canarias, un impacto presupuestario negativo en el primer año de 6.579 € y un ahorro acumulado en 5 años de 47.299 €.

6. RECOMENDACIONES

Se recomienda financiar el tratamiento con ocriplasmina en el SCS bajo las siguientes condiciones:

- En los pacientes sin MER y en aquellos con un diámetro de AVM menor de 1500 micras.
- Haciendo uso de un protocolo consensuado por oftalmólogos especialistas en retina que sea de uso común a todos los hospitales públicos de Canarias y que esté asociado a un registro evaluativo de pacientes con el objetivo aumentar el conocimiento sobre la ocriplasmina en particular y sobre la TVM en general.
- El registro evaluativo de pacientes con TVM recogería características clínicas, resultados clínicos y de calidad de vida, uso de recursos y costes, desde el momento de diagnóstico de la TVM, antes y después de tratamiento, sea éste ocriplasmina, vitrectomía o espera vigilante, con el fin de evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de ocriplasmina en comparación con las otras alternativas de tratamiento.

7. REFERENCIAS

Abreu R, Solé L, Hernández D, Alonso M, Gil MA, Abreu P. Prevalence of vitreomacular traction, associated or not to a macular hole, in a Spanish reference hospital. 14th EURETINA Congress, 11-14 septiembre 2014, Londres.

Bottós J, Elizalde J, Arevalo JF, Rodrigues EB, Maia M. Vitreomacular traction syndrome. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012 Apr;7(2):148-61.

Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics- Spanish Research Articles.* 2005; 2(2):64-78.

Carpineto P, Di Antonio L, Aharrh-Gnama A, Ciciarelli V, Mastropasqua L. Diagnosing and Treating Vitreomacular Adhesion. *European Ophthalmic Review,* 2011;5(1):69-73.

Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> [12/05/2014].

Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013 Dec;120(12):2611-9.

European Medicines Agency. JETREA: EU Assessment Report. 2013. Disponible en http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf [10/6/2014].

Hahn P, Chung MM, Huang S, Kim JE, Mahmoud TH, Sadda SR, Flynn HW, Dugel PU. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion - a comprehensive analysis of pre- and post- marketing experiences. ARVO 2014 Annual Meeting, 4-8 mayo 2014, Orlando, Florida.

Hikichi T, Yoshida A, Trempe C. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(1):55-61.

Huang J, Wen D, Wang Q. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):2052-3; author reply 2054.

Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población a 1 de enero de 2013. Disponible en: <http://www.ine.es> [30/05/2014].

Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina.* 2013 Sep;33(8):1503-11.

Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:537-567.

Kim BT, Schwartz SG, Smiddy WE, Doshi RR, Kovach JL, Berrocal AM, Moshfeghi AA, Fortun JA. Initial outcomes following intravitreal ocriplasmin for treatment of symptomatic vitreomacular adhesion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013 Jul-Aug;44(4):334-43.

la Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Dec;80(6):579-87.

McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1366-9.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Ocriplasmin for treating vitreomacular traction. NICE technology appraisal guidance 297. October 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14297/65505/65505.pdf> [12/05/2014].

Ocriplasmina (Jetrea®). Ficha técnica. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [12/05/2014].

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> [10/06/2014].

Singh RP, Li A, Bedi R, Srivastava S, Sears JE, Ehlers JP, Schachat AP, Kaiser PK. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar;98(3):356-60.

Song SJ, Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evid*. 2014 Mar 21;9:51-59.

Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA; MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):606-15.

Steidl S, Hartnett ME. *Clinical Pathways In Vitreoretinal Disease* 2003;2:212.

Syed YY, Dhillon S. Ocriplasmin: a review of its use in patients with symptomatic vitreomacular adhesion. *Drugs*. 2013 Sep;73(14):1617-25.

REVISORES EXTERNOS

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe:

- Rodrigo Abreu González, FEA Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Luis Arias Barquet, Jefe de Sección de Retina y Vítreo, Hospital Universitario de Bellvitge
- Roberto Gallego Pinazo, Coordinador de la Unidad de Mácula del Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe
- Alicia Pareja Ríos, Médica Adjunta de la Sección de Retina y Vítreo, Hospital Universitario de Canarias

Los Dres. Rodrigo Abreu, Luis Arias y Alicia Pareja declaran haber recibido financiación de Alcon para la asistencia a eventos o haber participado en colaboraciones de consultoría o en reuniones de expertos organizados por Alcon en los 2 últimos años. Los otros revisores declaran no tener ningún conflicto de interés.

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

LABORATORIOS CONSULTADOS

- Alcon Cusí S.A.

AGRADECIMIENTOS

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

- Balbina Santana Expósito, Servicio de Evaluación de la Calidad Asistencial y Sistemas de Información, Dirección General de Programas Asistenciales, Servicio Canario de la Salud

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVIDSP)

1	*Vitreous Detachment/	345
2	vitreomacular traction.tw.	297
3	vitreomacular adhesion.tw.	71
4	vitreomacular attachment.tw.	13
5	VMA.tw.	992
6	macular hole.tw.	2292
7	*Retinal Perforations/	2858
8	*Vitreous Body/pa [Pathology]	1249
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	6097
10	ocriplasmin.tw.	35
11	*Intravitreal Injections/	128
12	Intravitreal Injection.tw.	3448
13	jetrea.tw.	4
14	10 or 11 or 12 or 13	3538
15	9 and 14	130