Dexametasona intravítrea en Edema Macular Secundario a Oclusión Venosa Retiniana

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 13/01/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dexametasona intravítrea
Indicación clínica solicitada: Edema macular persistente secundario a trombosis venosa retiniana.
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Adaptado. Basado en el informe de evaluación de Ventayol P, Puigventós F, Barceló C. Hospital Son Espases. Octubre 2011[1]
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Oftalmología
Justificación de la solicitud: Similar a otros medicamentos intravítreos usados (triamcinolona, bevacizumab, ranibizumab...), pero mucha mayor duración de sus efectos. Menor cantidad de pinchazos. Menos efectos antihipertensivos que la triamcinolona.
Fecha recepción de la solicitud: 30/06/2011
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO[2]

Nombre genérico: Dexametasona
Nombre comercial: Dexametasona®
Laboratorio: Allergan Pharmaceuticals Ireland
Grupo terapéutico: Oftalmológicos, agentes antiinflamatorios **Código ATC:** S01BA01
Vía de administración: intravítrea
Tipo de dispensación: Hospitalaria
Vía de registro: Centralizada

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Dexametasona® 700mcg implante intravítreo en aplicador	1	665887		988€

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La dexametasona, un potente corticosteroide, ha demostrado reducir la inflamación inhibiendo el edema, la deposición de fibrina, la fuga capilar y la migración fagocítica de la respuesta inflamatoria.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una citoquina que se expresa en concentraciones elevadas cuando aparece el edema macular. Se trata de un potente activador de la permeabilidad vascular. Los corticosteroides han demostrado inhibir la expresión del VEGF.
Además, los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales han sido identificadas como mediadoras del edema macular cistoide.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
EMA: está indicado en adultos para el tratamiento del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR)
y para el tratamiento del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR)[3]. (28/10/10)
Tratamiento de pacientes adultos con inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa[4] (15/4/2011)
FDA: es un corticosteroide indicado para el tratamiento del edema macular después de la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) o la oclusión venosa retiniana central (OVCR), y para el tratamiento de la uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo[5]. (09/2010)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
La dosis recomendada es de un implante para ser administrado por vía intravítrea en el ojo afectado. No se recomienda la administración al mismo tiempo en ambos ojos.
Puede considerarse repetir la dosis cuando un paciente presente una respuesta al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual y el médico estime que dicha repetición puede resultar beneficiosa y no expone al paciente a un riesgo significativo.
No debe repetirse el tratamiento en pacientes que alcancen y mantengan una mejoría de su visión. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que sufran un deterioro de su visión que no se ralentiza con dexametasona intravítrea.
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 en oclusión venosa retiniana.
Debe monitorizarse a los pacientes después de la inyección a fin de que pueda iniciarse un tratamiento temprano en caso de producirse una infección o un incremento de la presión intraocular.
<u>Forma de administración</u>
Implante intravítreo en aplicador de un solo uso y sólo para administración intravítrea. Cada aplicador debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo.
La inyección intravítrea debe realizarse en condiciones asépticas controladas, entre las que se incluyen el uso de guantes estériles, paños estériles y un espéculo estéril para el párpado (o equivalente).
Debe administrarse un antimicrobiano tópico de amplio espectro anteriormente y el día del procedimiento de inyección. Debe emplearse una anestesia local adecuada.

4.4 Farmacocinética.
Se obtuvieron concentraciones plasmáticas de un subgrupo de 21 pacientes en los dos estudios de eficacia de 6 meses antes de la dosis y los días 7, 30, 60 y 90 tras el implante intravítreo con 350 µg o 700 µg de dexametasona. El 95% de los valores de concentración plasmática de dexametasona para el grupo con la dosis de 350 µg y el 86% para el grupo con la dosis de 700 µg se encontraban por debajo del límite inferior de determinación cuantitativa (0,05 ng/ml). El valor más elevado de concentración plasmática, 0,094 ng/ml, se observó en un sujeto del grupo de 700 µg. La concentración plasmática de dexametasona no pareció estar relacionada con la edad, el peso corporal ni el sexo de los pacientes.
La matriz se degrada lentamente en ácido láctico y ácido glicólico mediante hidrólisis simple, degradándose después en dióxido de carbono y agua.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

La oclusión venosa de retina (RVO) es la segunda causa, solo por detrás de la retinopatía diabética, de ceguera de origen vascular. Puede afectar la vena central de la retina o la rama venosa en diversos grados de isquemia y hemorragia. La ORVR que afecta a una sola vena de la rama es la presentación más común con una prevalencia de entre 0.6-1.1%, mientras que la OVCR llega al 0.1-0.4%. El edema macular (EM) es una complicación frecuente de estas afecciones que acaba causando ceguera.
Para el manejo del EM en RVO existen diferentes estrategias como: la fotocoagulación, anticuerpos anti-VEGF (ranibizumab y bevacizumab), corticoides como la triamcinolona acetónido y la dexametasona.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	**Triamcinolona intravitrea** (1)	**Dexametasona intravitrea**	**Bevacizumab**
Presentación	Inyección intravítrea	Implante intravítreo	Inyección intravítrea
Posología	1 mg/4 meses	700 µg dosis única 2º implante a los 6 meses en caso necesario. No experiencia en administraciones repetidas de mas de 2 implantes	0,5 mg/mes (6 meses, después si precisa).
Ensayos disponibles	Ensayo SCORE[6] (n = 411)+ Series de casos, ensayos retrospectivos	EC aleatorizados randomizados, doble ciego	Series de casos, ensayos retrospectivos.
Condiciones legales	Uso no autorizado	Aprobado por la EMA y FDA	Uso no autorizado
Eficacia	- SCORE (study report 6): 1. No hay diferencias de AV a 1 año entre pacientes tratados y no tratados para ORVR[c] (n=271). . 2. Mejora de AV a 1 año en pacientes con OVCR[d].	- Mejora de la agudeza visual a los 30, 60 y 90 días pero no a los 180 días. - Se necesitan más estudios para evaluar eficacia en subgrupos y retratamiento.	- Mejora de la AV. - Es necesario realizar EC.
Seguridad	- Riesgo de endoftalmitis. - No hay un preparado comercial específico. - El que se usa tiene excipientes tóxicos para la retina.	- Riesgo de endoftalimitis.	- Riesgo de endoftalmitis (superior porque la administración es mensuall)
Efectos adversos	- Relacionados con la inyección[b]. - Cataratas (35%; D= 4mg) - Aumento de la presión intraocular (41%; D = 4mg) - Glaucoma	- Relacionados con la inyección[b]. - Cataratas (24,6%). - Aumento de la presión intraocular (32,6%) - Glaucoma	- Relacionados con la inyección[b]. - Cataratas - Glaucoma - No se han observado los Ef. Adv sistémicos asociados a bevacizumab.

[a] Mejora de la agudeza visual entendida como mejora de >15 letras en el test visutal ETDRS.
[b] Hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea, opacidades vítreas, dolor ocular, fotopsia, edema conjuntival, presencia de células en la cámara anterior, hiperemia conjuntival, desgarro de la retina* destellos en la cámara anterior.
[c] Oclusión de rama venosa retiniana.
[d] Oclusión venosa central retiniana.
(1) Existe Triamcinolona en formulación no dispersable y libre de conservantes, preparada específicamente para su administración ocular, del que se han publicado algunos ensayos (Estudios SCORE), pero no disponible en España. Se emplea en caso necesario la triamcinolona comercialmente disponible (Trigón depot) que no es de uso específicamente ocular y contiene excipientes y conservantes que pueden producir reacciones locales.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

El EPAR[7] de la EMA para edema macular se basa en una publicación que incluye dos ensayos fase III (206207-009 y 206207-008) que compara el uso de Dexametasona a dos dosis diferentes (0,7mg y 0,35mg) frente a placebo en pacientes con edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión venosa retiniana central. Los estudios tenían una primera fase controlada con placebo seguido de un estudio de extensión abierta donde se retrataba a los pacientes incluidos sólo con dexametasona.

Tabla 1. Estudio 206207-009 y 206207-008
Haller JA et al. Ophthalmology. 2010; 117: 1134-1146[8].

-Nº de pacientes: 1267 pacientes
-Diseño: Ensayos clínico fase III que compara dos dosis de dexametasona (0,7 y 0,35mg), seis meses, randomizado (1:1:1), placebo controlado. Posteriormente seis meses de estudio de extensión abierta sólo con dexametasona (0,7mg).

- Criterio de inclusión: paciente >18 años, con edema macular debido a OVCR en las últimas seis semanas a nueve meses, o a ORVR en las últimas seis semanas a 12 meses, anteriores a inicio del estudio.
- Criterios de exclusión: existencia de comorbilidades que impidan una mejora de 15 letras de agudeza visual.
- Mejor agudeza visual corregida entre 34-68 letras según ETDRS, grosor de la retina ≥300µm.
- Periodo de seguimiento: 12 meses.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
o Brazo A: Dexametasona 0,7mg día 0
o Brazo B: Dexametasona 0,35mg día 0
o Brazo C: Placebo día 0
Estudio de extensión abierta: Dexametasona 0,7mg día 180
- Objetivo principal: tiempo para alcanzar una mejoría de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida con respecto a la basal.
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar en objetivo de eficacia primaria. Análisis por protocolo para estudio de seguridad y de eficacia del estudio de extensión abierta.
- Pacientes: 66% (830) con ORVR; 17% (211) con edema macular <90 días

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Dex 0,7mg N= 427***	***Dex 0,35mg N= 414***	***Placebo N=426***	***P ****			***RAR frente a placebo***		***NNT***	
				Dex0,7/ plac	***Dex0,35/ plac***	***Dex0,7/ Dex0,35***	***Dex 0,7mg***	***Dex 0,35mg***	***Dex 0,7mg***	***Dex 0,35mg***
Resultado principal										
- Tasa de respuestas acumuladas de incremento en la mejor AV corregida ≥15letras en el día 180	*41%*	*40%*	*23%*	*<0,01*	*<0,01*	*NS*	*19%*	*18%*	*6*	*6*
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥15letras en el día 180	*22%*	*19%*	*18%*	*NS*	*NS*	*NS*	*-*	*-*	*-*	*-*
Resultados secundarios de interés										
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥15letras en el día 30	*21%*	*18%*	*8%*	*<0,01*	*<0,01*	*NS*	*13%*	*10%*	*8*	*10*
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥15letras en el día 60	*29%*	*29%*	*11%*	*<0,01*	*<0,01*	*NS*	*18%*	*18%*	*6*	*6*
- Tasa de ojos con incremento en la mejor AV corregida ≥15letras en el día 90	*22%*	*23%*	*13%*	*<0,01*	*<0,01*	*NS*	*9%*	*10%*	*12*	*10*
- *Porcentaje de ojos que empeoran la mejor AV corregida* ≥15letras *en el día 180*	*6%*	*7%*	*11%*	*≤0,036*	*NS*	*NS*	*5%*	*-*	*20*	*-*
- *Porcentaje de ojos que empeoran la mejor AV corregida* ≥15letras *en el día 30*	*1%*	*1%*	*3%*	*≤0,036*	*≤0,036*	*NS*	*2%*	*2%*	*50*	*50*
- *Porcentaje de ojos que empeoran la mejor AV corregida* ≥15letras *en el día 60*	*1%*	*1%*	*5%*	*≤0,036*	*≤0,036*	*NS*	*4%*	*4%*	*25*	*25*
- *Porcentaje de ojos que empeoran la mejor AV corregida* ≥15letras *en el día 90*	*4%*	*3%*	*7%*	*≤0,036*	*≤0,036*	*NS*	*3%*	*4%*	*34*	*25*
Completaron estudio día 180	*94,4% (403)*	95,4% (395)	*93,4% (398)*							

****Diferencias estadísticamente significativas si p<0,05***

En un análisis de subgrupo por diagnóstico de OVCR y ORVR, se observó que la respuesta al implante de dexametasona era similar a los observada en la población global, si bien, los pacientes con edema macular tras ORVR tratados con placebo presentaban una mayor recuperación frente a los secundarios a OVCR, aunque se seguían manteniendo las diferencias estadísticamente significativas de la población general.
También se observó que los pacientes que habían sido tratados en ≤90 días de presencia de edema macular presentaban mejores resultados.
Posteriormente se recogía dentro del ensayo, una nueva administración a los seis meses para aquellos pacientes con respuesta inicial que hubieran perdido agudeza visual posteriormente. De estos pacientes se hizo un seguimiento de seis meses. Se dispone de datos limitados

acerca de este estudio. A continuación se muestran los resultados por separado de los dos estudios.

Estudio 206207-009

Table 11–1 Patients with 15 or More Letters Improvement from First Baseline BCVA in the Study Eye (Re-Treated Population)

Visit	DEX 700/700 N = 179	DEX 350/700 N = 173	Sham/DEX 700 N = 168
IT Day 30	22.9%	18.5%	5.4%
IT Day 60	31.3%	31.2%	10.1%
IT Day 90	18.4%	23.1%	10.7%
IT Day 180	17.9%	17.3%	11.3%
OL Day 30	30.7%	33.5%	23.2%
OL Day 60	34.1%	31.8%	25.0%
OL Day 90	27.4%	31.8%	28.0%
OL Day 180	22.3%	23.7%	23.2%

Estudio 206207-008

Table 11–1 Patients with 15 or More Letters Improvement from First Baseline BCVA in the Study Eye (Re-Treated Population)

Visit	DEX 700/700 N = 162	DEX 350/700 N = 156	Sham/DEX 700 N = 159
IT Day 30	17.9%	13.5%	7.5%
IT Day 60	28.4%	25.0%	9.4%
IT Day 90	17.9%	19.9%	9.4%
IT Day 180	14.2%	12.2%	15.7%
OL Day 30	22.8%	30.1%	21.4%
OL Day 60	29.0%	32.1%	26.4%
OL Day 90	31.5%	33.3%	26.4%
OL Day 180	25.3%	22.4%	18.9%

Estudio de extensión (Haller JA et la Ophtalmology 2011[9])**:**
Su objetivo es evaluar la seguridad del tratamiento con dexametasona implante tras una segunda administración a los 6 meses hasta la finalización del seguimiento a los 12 meses Criterios de inclusión: Pacientes que finalizaron el estudio anterior con BCVA <84 letras (20/20) o espesor del lecho medio de la retina >250µM (OCT). Todos los pacientes que finalizaron los dos primeros estudios en el día 180 optaban a recibir una "segunda" inyección de dexametasona 0,7mg de forma abierta si cumplían los criterios.
Se les evaluaba antes de desenmascarar de qué brazo provenían. Se formaros por lo tanto 6 nuevos grupos: DEX 0.7/0.7; DEX 0.35/0.7; SHAM/DEX 0.7; DEX 0.7/-; DEX 0.35/-; SHAM/- (estos grupos también incluyeron pacientes que no habían finalizado el primer estudio, retirada antes del día 180).
Resultados:
Son 997 pacientes que a partir del día 180 recibieron dexametasona implante. El pico de mejoría AV se estableció aprox en el día 60 después de cada administración y fue de 10 letras (similar al estudio 6 meses). La proporción de pacientes en alcanzar la mejoría de 15 letras de AV fue similar en los dos semestres para el grupo DEX 0.7/0.7. No hubo diferencias significativas entre la proporción de pacientes que alcanzaron ≥10 letras entre los grupos DEX 0.7/0.7 (55%) y SHAM/0.7 (46%).
Espesor retinal: No se reflejaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron una o dos inyecciones de DEX 0.7mg.
El efecto adverso más frecuente fue la hemorragia conjuntival asociada a las inyecciones i al aumento de presión intraocular. 24.9% (DEX 0.7/0.7); 22.5% (DEX 0.35/0.7); 22.3% (SHAM/0.7). No se registró ninguna endoftalmitis.
Cataratas: 29.8% (DEX 0.7/0.7); 19.8% (DEX 0.35/0.7); 10.5% (SHAM/0.7); p<0.001. Grupos tratados una solo vez (0.7mg o 0.35mg) o ninguna: 7.6%, 7.7%, 5.7% respectivamente (NS).

En resumen los resultados de eficacia y seguridad son similares a los que se presentan en los primeros 6 meses, excepto un aumento de los casos de cataratas que se presentaron en el 29,8% de los pacientes con el implante.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna.
El estudio posee una adecuada validez interna, ya que se informa de la randomización, del enmascaramiento, el comparador es el adecuado y se analizan los datos tanto por análisis por intención de tratar como por protocolo.
- Limitaciones de diseño y/o comentarios:
El objetivo principal del estudio sufrió modificaciones a lo largo del ensayo. En el primer estudio 206207-009 se determinó como objetivo principal el porcentaje de ojos que lograban un incremento en la mejor AV corregida ≥15letras en el día 180, mientras que en el segundo (206207-008) las agencias reguladoras lo cambiaron por el tiempo para alcanzar un incremento en la mejor AV corregida ≥15letras. Este último objetivo fue añadido al primer estudio y es el que se muestra en los resultados anteriores, y en el que se observan diferencias estadísticamente significativas.
El comparador utilizado fue el adecuado, dado que en el momento de la realización del estudio no existía ningún otro fármaco formalmente aprobado con la indicación aprobada. El informe del NICE[10] señala que debería haberse empleado como comparador bevacizumab o triamcinolona.
- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital: Si
- Relevancia clínica de los resultados: la recuperación de la agudeza visual se consigue con mayor rapidez con dexametasona, reduciendo hasta en un tercio el tiempo de recuperación, pero esta recuperación no es duradera y no hay diferencias significativas con placebo a los 180 días (18 % vs 22% pacientes con recuperación de la AV). En los resultados se ofrecen también las proporciones acumuladas pero no se publican los valores de HR, lo que nos permite estimar el porcentaje acumulado de pacientes que consigue responder en un periodo de 180 días, 23% vs 41 %. En la tabla consta un RAR y un NNT, pero debe tenerse en cuenta que son datos acumulados y de interés muy relativo. La eficacia en cuanto a recuperación de la AV es pues moderada y no se mantiene el día 180.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica
Se dispone de una guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Oftalmología[11], del año 2010, la cual es anterior a la aprobación tanto de los implantes intravítreos de dexametasona como de las inyecciones intravítreas de ranibizumab para el tratamiento del edema macular debido a oclusión venosa retiniana. En esta guía, basándose en resultados preliminares, sitúan a ranibizumab como fármaco de elección, debido a que la dexametasona no es capaz de mantener los resultados a los 180 días. Sin embargo otorgan un nivel de evidencia 1, grado de recomendación A, a ambas opciones terapéuticas en el tratamiento del edema macular.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

El *NICE*[10] consideró que el implante intravítreo de dexametasona esta recomendado como una opción de tratamiento en el edema macular debido a OVCR. Además en ORVR recomienda su uso cuando el tratamiento con fotocoagulación láser no ha sido beneficioso o no es aconsejable por la extensión de la hemorragia macular. (Jul 2011)
Respecto a bevacizumab, concluye que en cuanto a eficacia no hay una certeza de mejor eficacia de dexametasona que con bevacizumab y que los efectos adversos que presenta dexametasona son más graves y más difíciles de tratar que con bevacizumab. Por ello bevacizumab es el referente. En cuanto a Triamcinolona intraocular, no se encuentra comercializada den Gran Bretaña y no se considera.
En la evaluación preliminar de ranibizumab [12] concluye que aunque se considera un tratamiento efectivo para la RVO, comparado frente a bevacizumab lo ofrece una ganancia en visión de 3 letras, lo que no se considera clínicamente relevante. Además el coste-efectividad

frente a dexametasona intravítrea es de 37.000 £. Por todo ello no se recomienda para el tratamiento de esta patología.

Prescrire[13]:
Concluye que el implante intravitreo de dexametasona no aporta ninguna novedad en el tratamiento de los pacientes con edema macular secundario a OVCR y ORVR. Se describe que el edema macular revierte en la mitad de los pacientes de forma espontánea en un tiempo aproximado de entre 3 y 6 meses. En referencia a los ensayos pivotales se observa una recuperación inicial más rápida de agudeza visual pero en 6 meses no se observan diferencias entre los pacientes tratados y sin tratar, por lo que recomienda evitar usar estos implantes.

-Opiniones de expertos
Existe una revisión publicada recientemente, *Channa R 2011*[14], que revisa los tratamientos más frecuentemente utilizados en edema macular debido a oclusión venosa retiniana. En esta revisión se decantan por ranibizumab como fármaco de elección seguido de dexametasona intravítrea, triamcinolona se sitúa en un nivel por debajo. Además se comenta la posibilidad de que en un futuro se tienda a readministrar trimestralmente la dexametasona en lugar de semestralmente. Por último reconoce que los estudios presentan diseños distintos, lo cual complica la comparación indirecta. La comparación se basa en los ensayos GENEVA (dexametasona), CRUISE[15] y BRAVO[16] (ranibizumab), y SCORE[6] (triamcinolona acetonido).

Otra publicación posterior, *Keane P 2011*[17], que analiza los ensayos de ranibizumab en edema macular debida a oclusión venosa retiniana, insiste en las diferencias de diseño y de poblaciones en los ensayos de ranibizumab y dexametasona, aunque mantiene la preferencia por ranibizumab ya que presenta una respuesta más duradera, posiblemente debido a su posología mensual.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron la hemorragia conjuntival y el aumento de la presión intraocular. Otros efectos adversos fueron el desprendimiento de retina, cataratas, hemorragia vítrea, opacidad del vítreo, dolor ocular, fotopsia, edema conjuntival, hiperemia conjuntival y presencia de células en la cámara anterior.

A continuación se enumeran en la tabla, por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, los acontecimientos adversos que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento. Las categorías de frecuencia se definen como:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastorno del sistema nervioso	Poco frecuente	Cefalea
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival*.

	Frecuentes	Hipertensión ocular, desprendimiento de vítreo, cataratas, cataratas subcapsulares, hemorragia vítrea*, alteración de la visión, opacidades vítreas* (incluidas moscas volantes), dolor ocular*, fotopsia*, edema conjuntival*, presencia de células en la cámara anterior*, hiperemia conjuntival*.
	Poco frecuentes	Desgarro de la retina*, destellos en la cámara anterior*.

* Reacciones adversas que se consideran relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, más que con el implante de dexametasona

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Poblaciones especiales

- *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)*

No se necesita ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

- *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el uso de dexametasona en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población.

- *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado el uso de dexametasona en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población.

- *Población pediátrica*

No existe ningún uso relevante de dexametasona en la población pediátrica para edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dexametasona en todos los subgrupos de la población pediátrica en la oclusión vascular de la retina.

- *Embarazo*

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos teratógenos tras la administración oftálmica tópica. No existen datos adecuados acerca del uso de dexametasona intravítrea en mujeres embarazadas. El tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides durante el embarazo aumenta el riesgo de retraso de crecimiento intrauterino y de insuficiencia adrenal en el neonato. Por tanto, aunque se espera que la exposición sistémica de dexametasona sea muy baja tras la administración intraocular local, no se recomienda utilizar dexametasona durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto.

- *Lactancia*

La dexametasona se excreta en la leche materna. No se prevé que produzca ningún efecto en el niño debido a la vía de administración y a los niveles sistémicos resultantes. Sin embargo, no se recomienda el uso de dexametasona durante la lactancia, salvo que resulte claramente necesario.

- *Fertilidad*

No existen datos acerca de la fertilidad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o ante la sospecha de su existencia, incluida la mayoría de las enfermedades víricas de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial activa por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones microbacterianas y enfermedades fúngicas.
- Glaucoma avanzado que no puede controlarse adecuadamente sólo con fármacos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. La absorción sistémica es mínima y no se esperan interacciones.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Dexametasona 0,7mg Implante intravítreo	**Ranibizumab 0,5mg Inyección intravítrea**	**Bevacizumab 1,25mg Inyección intravítrea**
Precio unitario (PVL+IVA)	988€	824,6€	1224,5€ (vial 400 mg)
Posología	Implante de 0,7mg día 0 Si es necesario, retratar cada 6 meses	Inyección intravítrea 0,5mg mensual los primeros 6 meses, retratar si es necesario	Inyección intravítrea 1,25mg cada 6 semanas los primeros 6 meses, retratar si es necesario (se cargan jer con 5 mg) (15,3 €/jer)
Coste tratamiento año	988€-1976€ (estimadas 1- 2 administraciones)	4947,8€-6596.8€ (estimadas 6-8 administraciones)	91,8€ (estimadas 6 administraciones)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-	+3959,8€ – +4690,8€	-896,2€ – -1884,2€

A partir de un estudio de Bevacizumab de 18 meses de duración y 30 pacientes, se estimó el número de administraciones en un año. En el caso de Ranibizumab se utilizaron los datos del ensayo pivotal a 12meses.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
25	988€-1976€	6	24.700€ - 49.400€*	4,2*
* Al tratarse de datos derivados de tasas acumuladas, la interpretación es aproximada.				

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 25 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 24.700€ - 49.400€ . El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 4,2 (variable evaluada: Tasa de respuestas acumuladas de incremento en la mejor AV corregida ≥15 letras en el día 180**).**

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Eficacia: El implante de dexametasona ha demostrado una recuperación más rápida de la agudeza visual, si bien a los seis meses el porcentaje de pacientes que se benefician del tratamiento es similar al de placebo, no ocurriendo así en los tiempos intermedios (30, 60 y 90 días post-tratamiento). Otras alternativas (Ranibizumab/Bevacizumab) parecen tener mejor perfil de eficacia, aunque no existen comparaciones directas y las diferencias en los diseños de los estudios hace difícil obtener una clara conclusión, si bien con bevacizumab existe menor experiencia clínica y no tiene la indicación aprobada, se ha usado ampliamente y según NICE 2011 es el referente de comparación y expone que no hay una certeza concluyente de mejor eficacia de dexametasona que con bevacizumab, mientras que los efectos adversos que presenta dexametasona (cataratas, hipertensión intraocular, glaucoma) son más graves y más difíciles de tratar que los de bevacizumab.
En el caso del bevacizumab y del ranibizumab se requiere mayor número de administraciones, con el impacto sobre el paciente que ello conlleva, la eficacia es superior y más prolongada en el tiempo a la obtenida con Dexametasona.

-Seguridad: El perfil de toxicidad se considera aceptable, con un alto porcentaje de cumplimiento del tratamiento. Además requiere menor número de intervenciones con respecto a las otras alternativas, lo que reduce el riesgo de determinadas complicaciones. Sin embargo la inserción lleva ciertos riesgos por el tamaño de la luz y el la disminución potencial de la resistencia a la infección al tratarse de un corticoide.

-Coste: con respecto a Ranibizumab, el coste directo del tratamiento es inferior, si bien la eficacia también parece serlo. En el caso de bevacizumab, se usan viales para varios pacientes, lo cual permite optimizar el ahorro.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 18-12-2011 Fecha de notificación: 16-02-2012

"Decisión adoptada por la CFyT" :INCLUIR en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:
Enema macular persistente secundario a traombosis venosa retiniana

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ventayol P, Puigventós F, Barceló C. Dexametasona intravítrea en enema macular secundario a oclusión venosa retiniana. Hospital Son Espases. Octubre 2011
[2] Ficha técnica Dexametasona®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf
[3] EPAR EMA (enema macular). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001140/WC500095503.pdf
[4] EPAR EMA (uveitis). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001140/WC500108219.pdf
[5] CDER FDA. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022315s000_SumR.pdf
[6] The SCORE study research group: A randomized trila comparing the efficay and safety of intravitreal traimcinolone with Standard care to treta vision loss assoicated with macular edeme secundary to brnanch retinal vein occlusion. (SCORE). Arch Ophtalmolol 2009, 127,9: 1115-28
[7] EPAR Ozurdex®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001140/WC500095503.pdf
[8] 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; Dexametasone GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010; 117: 1134-1146.e3
[9] Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. Ophthalmology. 2011;118(12):2453–60.
[10] NICE. Appraisal guidance 229. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macula oedema secondary to retinal vein occlusion., July 2011
[11] Gómez-Ulla F, Abraldes MJ, Basauri E, Fernández M, García-Layana A, Gili P, Montero J, Nadal J, Morales V, Saravia M, Cabrera F, Cervera E; Sociedad Española de Retina y Vitreo. Guía de Práctica Clinica: manejo de las oclusiones venosas de retina. Arch Soc Esp Oftalmol. 2010; 85: 294-309.
[12] NICE. Macular oedema (retinal vein occlusion) - ranibizumab: appraisal consultation document. Nov 2011. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/26/Consultation/DraftGuidance
[13] Dexamethasone: intravitreal implant. Prescrire Int 2011; 20(118):178-9.
[14] Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 705-13.
[15] Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology. 2010;117(6):1124–33.e1.
[16] Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology. 2010;117(6):1102–12.e1.
[17] Keane PA, Sadda SR. Retinal vein occlusion and macular edema - critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. Clin Ophthalmol. 2011;5:771–81.