

Eficacia, efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica. Impacto económico en la Comunidad de Madrid

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) CE04/2004
Área de Investigación y Estudios Sanitarios



Director del Área de Investigación y Estudios Sanitarios

Juan Carlos Pérez Aguilar

Coordinación técnica del informe

Elena Andradás Aragonés

Elaboración

Verónica Pérez Blanco

Juan Antonio Blasco Amaro

Ramón Sabés Figuera

Revisores externos

Dr. Félix Armadá Maresca

Hospital Universitario La Paz

Dr. Juan Donate López

Hospital Universitario Clínico San Carlos

Esta versión digital de la obra impresa forma parte de la Biblioteca Virtual de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

La Agencia Laín Entralgo agradece a los revisores externos sus aportaciones y colaboración desinteresada.

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos.

Para citar

Perez-Blanco V, Blasco JA, Sabés R. Eficacia, efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica.

Impacto económico en la Comunidad de Madrid.

Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; Noviembre 2004. CE04/2004

Información adicional en:

www.madrid.org/lainentralgo/estudios/marcevalua/ffevalua.htm

Depósito Legal: M-20980-2005

© Copyright Agencia Laín Entralgo, 2005

Diseño, maquetación e impresión: www.cege.es

Resumen	5
Summary. INAHTA Structured Abstract	7
Introducción	9
Epidemiología y factores de riesgo de la DMAE	9
Epidemiología de la miopía patológica	10
Terapia fotodinámica	10
Tratamientos alternativos para la DMAE	11
Objetivos	13
Metodología	14
Evidencia científica sobre la TFD	15
Efectividad clínica	15
Seguridad	18
Impacto económico y repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud	19
Prevalencia de DMAE en la Comunidad de Madrid	19
Impacto económico en la Comunidad de Madrid de la tecnología en DMAE	19
Prevalencia e impacto económico de la tecnología en pacientes con miopía patológica en la Comunidad de Madrid	20
Evaluaciones económicas realizadas en otros ámbitos	21
Utilización de la TFD en la Comunidad de Madrid	23
Conclusiones y recomendaciones	25
Glosario de términos	27
Anexo I. Tabla de evidencia científica con los resultados de los ensayos TAP y VIP	28
Anexo II. Complicaciones relacionadas con TFD	30
Anexo III. Resultados del ensayo VIP específicos para pacientes con MP	31
Anexo IV. Resultados combinados de ambos ensayos clínicos	32
Anexo V. Informes de evaluación de otras agencias	35
Anexo VI. Resumen de las características del producto y prospecto	36
Bibliografía	48

Resumen

Título: Eficacia, efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en la degeneración macular asociada a la edad y la miopía patológica. Impacto económico en la Comunidad de Madrid

Autores: Verónica Pérez Blanco, Juan Antonio Blasco Amaro, Ramón Sabés Figuera

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Elena Andradas

Fecha: Noviembre 2004

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 50

Referencias: 33

Tipo de tecnología: Terapia fotodinámica

Palabras clave: verteporfin, photodynamic therapy, choroidal neovascularisation, age-related macular degeneration, high myopia

Objetivos

- Valorar los riesgos potenciales y beneficios de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la miopía patológica (MP).
- Realizar una aproximación al impacto económico que tendría en el sistema de salud de la Comunidad de Madrid (CM) la administración de TFD a las personas susceptibles de tratamiento.
- Analizar la utilización de la TFD en los hospitales públicos de la CM.

Metodología. Búsqueda, mediante una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y randomizados comparando TFD con placebo u otra alternativa.

A partir de la revisión de la literatura obtenemos los datos de prevalencia de los pacientes susceptibles de beneficiarse de TFD. Se calcula el número de posibles beneficiarios en la CM. El coste de tratar a esta población se calcula suponiendo un número de tratamientos necesarios por persona similar al hallado en los ensayos clínicos que demostraron la eficacia de la terapia y valorando únicamente el coste de adquisición del fármaco.

Los datos de utilización de TFD en hospitales públicos de la CM han sido aportados por los responsables de las dos unidades de TFD de los hospitales La Paz y Clínico San Carlos.

Resultados. Existe un nivel de evidencia suficiente, a partir de dos ensayos clínicos con un seguimiento de dos años, para afirmar que la TFD con verteporfina es efectiva para la prevención de la pérdida de agudeza visual en personas con neovascularización coroidea clásica y oculta causada por la degeneración macular asociada a la edad o por miopía patológica.

El coste total del tratamiento, incluyendo sólo el coste del fármaco, si todos los pacientes de DMAE susceptibles de la Comunidad de Madrid se tratasen durante dos años, tendría un valor aproximado de 35.096.585 euros.

En el caso del tratamiento de la MP, la estimación del coste de tratar a los pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento ascendería a 7.219.066 euros.

Conclusiones. Dada la evidencia sobre efectividad y eficiencia de la técnica, y que no existen tratamientos alternativos eficaces y seguros se recomienda la utilización de esta técnica cuando:

- La AV inicial del paciente sea moderada, es decir, 20/40 o 6/12, según la escala que se utilice;
- y en los pacientes con lesiones ocultas, valorando las características de las lesiones.

Se recomienda la utilización de la técnica en los dos centros en los que se dispone de suficiente experiencia para garantizar el resultado satisfactorio del tratamiento.

Revisión externa. Sí.

Summary. INAHTA Structured Abstract

Title: Efficacy, effectiveness and safety of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and pathologic myopia. Economic impact in the Community of Madrid

Author: Pérez-Blanco Verónica, Blasco JA, Sabés-Figuera Ramón

Agency: UETS (Health Technology Assessment Unit, Community of Madrid)

Contact: Elena Andradás

Date: November 2004

Language: Spanish

Publication type: Report-Systematic review

Pages: 50

References: 33

Technology: Photodynamic therapy

Keywords: verteporfin, photodynamic therapy, choroidal neovascularisation, age-related macular degeneration, high myopia

Objectives

- To evaluate potential risks and benefits of the photodynamic therapy (PT) with verteporfin for treatment of age-related macular degeneration (AMD) and pathologic myopia (PM).
- To estimate the economic impact that would have the health care system of the Community of Madrid (CM) using the treatment in susceptible patients.
- Analyze the use of the PT in public hospitals of the CM.

Methodology. Systematic review of randomized clinical trials that use PT vs placebo in AMD and/or PM.

Based on the literature review, prevalence data of susceptible benefit patients was collected. It was estimated the number of patients in the Community of Madrid. Cost of treatment (only drug cost) was estimated supposing a number of necessary treatments by patient using data from randomized clinical trials that demonstrated therapy effectiveness.

The data of use of PT in public hospitals of the CM have been collected by the clinicians in charge of the two Units of PT of the “Hospital La Paz” and “Hospital Clínico San Carlos”.

Results. There is a level of evidence, obtained from two clinical trials with 2 years of follow-up, that supports photodynamic therapy with verteporfin as effective for visual acuity preservation and slow or stop the advancement of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration and pathologic myopia.

Total cost of treatment (only drug cost included), if all AMD patients in the Community of Madrid were treated during 2 years, raise to 35.096.585 euros.

In patients with pathologic myopia, estimated costs of treatment for all susceptible patients raise to 7.219.066 euros.

Conclusions. Evidence about effectiveness and efficiency of photodynamic therapy, and without alternative efficacious and safe treatments, use of therapy is recommended in patients :

- Initial moderate patient visual acuity, 20/40 o 6/12 according to the scale used.
- Evaluation of characteristics of occult subfoveal lesions.

Use of therapy in the two hospital centers with enough experience is recommended in order to assure satisfactory results of treatment.

However, more independent studies are necessary to provide the consistency of outcomes on effectiveness of previous studies. Clinical trials designed must include a longer time of follow-up.

External review. Yes.

Introducción

Epidemiología y factores de riesgo de la DMAE

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera registrada en mayores de 65 años (1).

Existen dos tipos de DMAE, la atrófica y la exudativa o húmeda. Ésta se caracteriza por la neovascularización coroidea (NVC), que produce una pérdida severa y progresiva de la visión. A partir de los vasos neoformados se produce una extravasación de exudados que terminan produciendo cicatrices y retracción del tejido. Estas alteraciones pueden producir un daño permanente en la mácula (2).

Otras enfermedades que pueden producir también NVC son la miopía patológica, la histoplasmosis ocular, la toxoplasmosis y, en general, cualquier proceso inflamatorio que afecte coroides.

El 70% de los ojos con NVC progresarán hacia una pérdida severa de visión dentro de los dos primeros años postdiagnóstico. Además, el riesgo de sufrir DMAE exudativa en el otro ojo, una vez diagnosticada en uno, es del 7% durante el primer año y del 87% a los cinco años (2,3).

La NVC se divide en formas clásicas (lesión bien definida) y ocultas (NVC mal definida). La forma clásica está asociada a una progresión más rápida que la forma oculta. Ambas formas pueden ocurrir en la misma lesión. Las lesiones se describen con los siguientes términos (2):

- Clásicas sin componente oculto.
- Predominantemente clásicas: el 50% o más del área es componente clásico.
- Mínimamente clásicas: menos del 50% es clásica.
- Ocultas: existen lesiones ocultas sin ninguna evidencia de lesiones clásicas.

Según la localización de las lesiones, éstas se dividen en:

- Subfoveal: por debajo del centro de la fovea.
- Yuxtafoveal: entre 1 y 200 micras del centro de la fovea.
- Extrafoveal: más de 200 micras del centro de la fovea.

La etiología del proceso es multifactorial. Las células del epitelio pigmentario sufren un daño primario u oxidativo o secundario al flujo anormal coroideo. Este daño en el epitelio pigmentario produce en la DMAE exudativa la formación de complejos neovasculares desde la coroides. Los complejos neovasculares subretinianos en esta patología son la causa más frecuente de pérdida de agudeza visual en la población occidental a partir de los 50 años (4).

El principal factor de riesgo conocido es la edad. La prevalencia aumenta a partir de los 75 años. Otros posibles factores de riesgo en investigación actualmente son: tabaco, raza blanca, HTA y/o enfermedad cardiovascular, sexo femenino, historia familiar y cirugía de catarata.

La prevalencia de DMAE por grupos de edad, según los resultados de tres estudios de base poblacional realizados en tres continentes diferentes se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia de los diferentes tipos de DMAE por grupos de edad.

Tipo DMAE	Grupos de edad (%)					
	<55años	55-64	65-74	75-84	>85	Todas las edades
Exudativa	0	0,17	0,54	2,52	5,76	0,88
Atrófica	0	0,04	0,29	4,22	4,22	0,54
Mixta	0	0	0,02	3,07	3,07	0,21
DMAE total	0	0,21	0,85	4,59	13,05	1,63

Fuente: Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 697-704.

Epidemiología de la miopía patológica

La miopía patológica (MP) o miopía magna es una de las principales causas de ceguera en países desarrollados. Se define como la elongación del eje anteroposterior del globo ocular (equivalente esférico mayor de 26 mm). Esta excesiva longitud del eje produce cambios tisulares en el ojo; uno de ellos es la formación de complejos de NVC que pueden progresar hacia fibrosis subretiniana y pérdida de la visión (5,6).

La MP es una de las principales causas de pérdida de visión en los grupos de edad más jóvenes. La disminución progresiva de la AV debido a los cambios atróficos típicos de la MP suele suceder en la quinta década de la vida. Sin embargo, en los casos en los que se presentan lesiones de NVC, la pérdida de AV es rápida y aparece en pacientes más jóvenes. Se estima que del 5% al 10% de los pacientes con MP desarrollarán lesiones de NVC (7, 8). Además, en Europa occidental se estima que aproximadamente el 60% de lesiones de NVC en menores de 50 años son debidas a MP (7).

La localización de las lesiones de NVC en MP es subfoveal en la mayoría de los casos (58% de los ojos estudiados en una serie de 42). El pronóstico de estas lesiones presenta bastante variabilidad según los diversos estudios, pero en general se puede concluir que produce importantes pérdidas de AV en la mayoría de los pacientes (7).

La prevalencia de MP varía según los grupos étnicos. Por ejemplo, en EE.UU. la presenta un 2% de la población y un 8% en Japón (7). En Europa se estima que afecta al 0,5% de la población (9).

Terapia fotodinámica

El objetivo de esta terapia es evitar una disminución de la AV y una disminución de la difusión del contraste. La mejoría de la AV es una consecuencia de la estabilización del proceso y no siempre ocurre.

La TFD puede ser efectiva solamente durante la etapa proliferativa de la enfermedad, mientras el proceso neovascular esté activo. Ésta no puede tener efectos una vez que el proceso de cicatrización está completo. Se realiza mediante la infusión de un agente fotosensible que se activa posteriormente con luz. Actualmente sólo la verteporfina (Visudyne®), un derivado de la benzoporphyrina, está disponible, pero existen otros agentes que están siendo investigados.

La técnica es mínimamente invasiva, ambulatoria y de unos 20 minutos de duración. Primero se inyecta el fármaco fotosensible (verteporfina) mediante infusión intravenosa

administrada durante 10 minutos. Dicho fármaco se deposita en el tejido patológico. A los 15 minutos de haber comenzado la infusión, se aplica el láser sobre el área de la lesión. La luz es absorbida por el fármaco que se activa, dañando los nuevos vasos sanguíneos y produciendo la destrucción de las lesiones de NVC sin dañar el tejido retiniano superpuesto a éstas.

Existen estudios en la actualidad que combinan TFD con verteporfina e inyecciones intravítreas de triamcinolona, que parecen potenciar el efecto de la verteporfina, particularmente cuando se utilizan como terapia de primera línea. Los resultados serían una mejora en la AV y una disminución de la extravasación de fluoresceína. No obstante, todavía no se dispone de resultados obtenidos de ensayos clínicos controlados (10).

Las indicaciones para el uso de Visudyne[®], según la ficha técnica, son el tratamiento de pacientes con NVC con lesiones predominantemente clásicas debidas a DMAE, miopía patológica o sospecha de histoplasmosis ocular (11) (Anexo VI).

En España, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo autorizó en mayo de 2001 Visudyne[®] para el tratamiento de lesiones de NVC subfoveal predominantemente clásica producidas por DMAE o secundaria a miopía patológica. Las condiciones de autorización fueron: medicamento de prescripción médica restringida de diagnóstico hospitalario, dispensado por servicios de farmacia hospitalarios. Desde 1999, previamente a su regularización, se utilizó en España bajo uso compasivo (12).

En la Unión Europea, la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) autorizó la comercialización de Visudyne[®] en julio de 2000 para lesiones de NVC subfoveal predominantemente clásica producidas por DMAE, y en septiembre de 2001 para este tipo de lesiones, pero producidas por miopía patológica (12).

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó Visudyne[®] en abril de 2000 para el tratamiento de la DMAE en pacientes con NVC subfoveal predominantemente clásica (12, 13). Posteriormente, en agosto de 2001 aprobó el tratamiento con Visudyne[®] para el mismo tipo de lesiones, pero asociadas a miopía patológica e histoplasmosis ocular.

Tratamientos alternativos para la DMAE (1, 14-15)

Fotocoagulación con láser

Obliteración de la NVC mediante quemadura de la membrana con láser argón. Índice de recidivas de un 80%. Actualmente sólo se utiliza para membranas alejadas de la fovea más de 500 micras, ya que origina un escotoma visual muy denso. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes cumplen criterios para poder ser sometidos a esta técnica.

Otros tratamientos

Termoterapia transpupilar

Consiste en inducir una hipertermia (43°) para producir una fibrosis progresiva del complejo neovascular, produciendo una disminución de la exudación. Su principal complicación es la aparición de extensas áreas de fibrosis subretinianas.

Translocación macular

Vitrectomía seguida de un desprendimiento de retina total o sólo del polo posterior, seguido de un pliegue mediante suturas en la esclera y posterior reaplicación de la retina. Se combina posteriormente con terapia fotodinámica.

Cirugía de extracción de membranas subretinianas

Vitrectomía seguida de una retinotomía y extracción mediante pinza del complejo neovascular. Su principal complicación es la extracción iatrogénica del epitelio pigmentario que está unido a la membrana, originando un escotoma absoluto en la zona. Actualmente se utiliza únicamente para complejos yuxtafoveolares y completamente encima del epitelio pigmentario.

Radioterapia

No existen actualmente resultados concluyentes.

Agentes angiogénicos y angioestáticos

Bloquean los factores estimuladores de la angiogénesis o promueven los factores inhibidores. Actualmente existen varios ensayos que han superado las fases I y II. Dichos factores (anti-VEGF) se administran mediante múltiples inyecciones intravítreas y pueden combinarse con TFD.

Objetivos

- Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de la TFD en el tratamiento de la DMAE y de la MP.
- Evaluación del impacto económico mediante la determinación de los costes del fármaco utilizado para la realización de la TFD para el sistema de salud de la Comunidad de Madrid.
- Analizar la utilización de la TFD en los hospitales públicos de la Comunidad de Madrid.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Central Register of Controlled Trials. También se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación en la Cochrane Database of Systematic Reviews, HTA database e INAHTA.

La estrategia de búsqueda utilizada fue: *verteporfin* or *photodynamic therapy* or *choroidal neovascularisation* or *age-related macular degeneration* or *high myopia*. No se limitó por idiomas. No se limitó la fecha de publicación. La fecha de la última búsqueda fue el 01-09-2004.

El impacto económico se determinó a partir de la evidencia obtenida de la revisión de la literatura internacional sobre prevalencia de los pacientes susceptibles de beneficiarse de esta terapia, calculando el número de posibles beneficiarios en la Comunidad de Madrid. El coste de tratar a esta población se calcula suponiendo un número de tratamientos necesarios por persona similar al hallado en los ensayos clínicos que demostraron la eficacia de la terapia y valorando únicamente el coste de adquisición del fármaco.

Evidencia científica sobre la TFD

La búsqueda bibliográfica dio como resultado el hallazgo de dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados. También se localizaron otros estudios no controlados y la existencia de otros ensayos que están siendo realizados en el momento actual y de los que no se dispone de datos en el momento de publicación del presente informe.

Efectividad clínica

Los dos ensayos clínicos seleccionados como fuente de evidencia científica tienen las características de ser aleatorizados, con doble ciego y controlados con placebo. Son el estudio TAP (16-20) (Treatment of age-related macular degeneration with PDT) y el VIP (16, 17, 21, 22) (Verteporfin in PDT). Aunque el estudio TAP consta de dos ensayos simultáneos que siguen un protocolo idéntico, los resultados se han presentado juntos.

En ambos se comparó verteporfina con placebo (dextrosa al 5%) administrada vía intravenosa. Las características de estos estudios vienen detalladas en el Anexo I.

Ensayo TAP (1999) (16-20)

Se trata de un estudio multicéntrico realizado en 22 clínicas oftalmológicas de Europa y Norteamérica.

Los participantes fueron sometidos a una revisión cada tres meses mediante medición de la agudeza visual (AV) y angiografía con fluoresceína. Si se detectaba recurrencia de la membrana o persistencia de la lesión previa, se repetía el tratamiento. Tras las fases 1 y 2 de los estudios, se concluyó que, por lo menos, cinco tratamientos eran necesarios para estabilizar la AV (en dos años).

El estudio TAP incluye pacientes con NVC subfoveal con evidencia de lesiones clásicas por DMAE y una AV de entre 6/12 (disminución moderada de la AV) y 6/60 (disminución grave). Una AV “normal” sería de 6/6.

Los resultados del ensayo muestran una disminución en el deterioro de la AV en el grupo tratado comparado con el grupo placebo. A los dos años, el 47% (IC95%:42%-52%) de los ojos tratados con verteporfina habían sufrido una pérdida moderada de la AV (3-6 líneas) comparado con el grupo placebo, en el que el 62% (IC95%:56%-69%) habían sufrido dicho deterioro.

En el subgrupo de lesiones predominantemente clásicas, a los dos años, el beneficio en términos de pérdida de AV es mayor. El 41% (IC95%:33%-49%) de los ojos tratados con verteporfina habían sufrido una pérdida moderada de AV, comparado con el 69% (IC95%:59%-79%) de los tratados con placebo.

En el subgrupo de pacientes con NVC con lesiones mínimamente clásicas, la TFD con verteporfina no muestra beneficios al compararlos con el grupo placebo.

Se realizó una extensión del estudio TAP para el estudio de estos pacientes durante un período adicional de un año (meses 24 al 36 de haber comenzado la terapia). 124 pacientes pertenecían al grupo de tratados con verteporfina con lesiones predominantemente clásicas. De ellos, 105 finalizaron el estudio con los 36 meses de seguimiento. De ellos, 24 pacientes (23%) recibieron retratamiento (media = 1,3). El resto de los pacientes no precisaron retratamiento, porque las lesiones de NVC no presentaron extravasación de fluoresceína en las angiografías de control (véase Anexo 1).

Ensayo VIP (2001) (16, 17, 21, 22)

Muy similar metodológicamente al anterior ensayo revisado, se realizó en 28 clínicas, algunas de las cuales habían ya participado en el TAP. La mayoría de pacientes fueron caucásicos (98%) y con una media de edad de 75 años.

El estudio VIP consta de dos partes. La primera estudia pacientes con MP y la segunda, pacientes con DMAE; la mayoría de éstos con lesiones ocultas. Únicamente el 6% de los pacientes que participaron tenían lesiones predominantemente clásicas.

La AV fue medida a los 12 y 24 meses. El estudio no especifica la media de tratamientos realizados al total de pacientes, si bien especifica que el subgrupo de pacientes con lesiones ocultas (76% del total de participantes) recibió 3,1 tratamientos (grupo verteporfina) y 3,5 (grupo control). Durante el segundo año, este número fue de 1,8 y 2,4, respectivamente.

Los resultados del ensayo muestran una disminución en el deterioro de la AV en el grupo tratado respecto al grupo placebo.

Aunque los resultados del análisis por subgrupos del estudio TAP sugirió que la TFD no es efectiva en presencia de NVC oculta, por el hecho de que los vasos ocultos determinan que no se pueda definir claramente la extensión de la membrana y, por lo tanto, no es posible apuntar el láser a la totalidad de ésta, el estudio VIP reunió en su mayoría a pacientes con este tipo de lesión, incluidas lesiones 100% ocultas, y demostró un beneficio en el tratamiento con TFD a los 12 y 24 meses.

En la revisión de la Cochrane, en el análisis combinado de los estudios TAP y VIP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto de los efectos del tratamiento en subgrupos definidos por la presencia o ausencia de NVC clásica (2). En esta revisión se calcula que es necesario tratar aproximadamente siete personas, con cinco tratamientos durante dos años, para prevenir que una persona pierda tres o más líneas de agudeza visual, tal y como aparece en el Anexo IV.

Los resultados específicos del ensayo VIP en pacientes con MP están expuestos en el Anexo III. En dicho Anexo también se muestran los datos disponibles en el momento actual de la extensión (serie de casos) a cinco años del estudio (23).

Estudio JAT (Japanese age-related macular degeneration trial) (24)

Estudio diseñado para determinar la efectividad y seguridad de la terapia con verteporfina en pacientes japoneses con DMAE.

Se trata de un estudio de series de casos, multicéntrico prospectivo, abierto y no controlado, de 12 meses de duración y realizado en cinco hospitales universitarios de Japón. Los pacientes eran mayores de 50 años con una AV de entre 20/40 y 20/200, con angiografía con fluoresceína con lesiones de NVC clásicas secundarias a DMAE.

Tras el primer tratamiento, los pacientes acudían a revisión cada tres meses. Se realizaba angiografía, y si en ésta se observaba extravasación de fluoresceína, se realizaba nuevo tratamiento.

La principal variable de resultado fue el porcentaje de lesiones con progresión de NVC clásica sobre el área medida al inicio del estudio.

Completaron el estudio 61 pacientes. La mediana de tratamientos administrados fue de tres. En la revisión a los 12 meses, 12 pacientes (19% con un IC95% = 11%-31%) mostraban progreso

de lesiones clásicas. 32 participantes con lesiones clásicas (50%) y 49 (77%) con lesiones ocultas, no mostraron extravasación de fluoresceína. La mediana de la AV (escala similar a Snellen) se incrementó desde 50,0 (20/100) basal a 56,5 (20/80) líneas a los 12 meses del estudio.

La terapia con verteporfina para la NVC subfoveal realizada en este grupo de pacientes japoneses, parece tener los mismos efectos en la AV y en la angiografía que los observados en pacientes caucásicos. La seguridad de la terapia es también muy similar. Sin embargo, no existió un grupo control, por lo que estas conclusiones deben ser analizadas con cautela.

Recientemente, en noviembre de 2004, en el *Annual Meeting of American Academy of Ophthalmology*, celebrado en Nueva Orleans, se ha establecido un consenso para la indicación de la TFD en pacientes con lesiones ocultas. En él se incluyen como criterios básicos la evidencia de progresión de la lesión y su diámetro, que debe ser inferior a 4 MPS.

Estudios que se están realizando actualmente

ADD-V (Addition of an anti-inflammatory called Voltaren Ophthalmic)

Japan. Visudyne para lesiones de NVC debidas a DMAE.

VALIO (Altered light treatment using delayed light alter Visudyne in occult AMD).

VER (Visudyne in Early Retreatment Phase IIIB clinical trial). Pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas (total de 321 participantes de 31 diferentes localizaciones). Intervenciones comparadas: terapia con Visudyne cada tres meses *vs* mayor frecuencia de administración.

VIM (Visudyne in Minimally Classic study). Terapia con Visudyne *vs* terapia con Visudyne más reducción de la intensidad de la luz *vs* placebo.

VIO (Visudyne therapy in Occult Phase III trial). Participantes con lesiones ocultas de NVC debidas a DMAE.

POOL. Estudio multicéntrico de TFD en pacientes únicamente con lesiones ocultas.

VILO. Estudio que está siendo realizado en España para valorar calidad visual en estos pacientes.

Seguridad

En los dos ensayos clínicos analizados, se observa un incremento de efectos adversos en la rama de pacientes tratados con verteporfina, con excepción de reacciones alérgicas. Estas últimas fueron infrecuentes e igualmente probables en los grupos de tratamiento y control.

En el Anexo II se describen los efectos adversos observados a los dos años de iniciar el tratamiento o placebo en los ensayos clínicos TAP y VIP, así como del estudio JAT y la extensión del ensayo TAP.

El efecto más grave es la pérdida de AV severa (≥ 4 líneas) durante la primera semana postratamiento. Aunque ésta es infrecuente (1%-4,4%), se presenta únicamente en los pacientes del grupo de tratamiento con verteporfina. Esta disminución apareció en los pacientes con lesiones sólo ocultas o predominantemente ocultas. En la mayoría de los casos, se observó una recuperación parcial o completa de la visión hasta los valores basales. Sin embargo, aunque este porcentaje no tenga demasiada repercusión en la efectividad global de la terapia, es un efecto adverso grave del cual los pacientes deben ser conscientes. Además, se ha publicado un caso de desgarro del epitelio pigmentado de la retina después de realizar TFD en NVC subfoveal secundaria a DMAE.

Según el metaanálisis realizado por los propios autores de los estudios TAP y VIP con un total de 948 pacientes, en el que se evalúan los resultados relacionados con la seguridad tras dos años, el perfil de seguridad es similar en el grupo tratado con verteporfina que en el grupo placebo. El único efecto adverso clínicamente relevante, registrado con mayor incidencia en el grupo verteporfina, fue la aparición de alteraciones visuales. Éstas aparecieron en un 22,1% *vs* 15,5% en los participantes del estudio TAP ($p=0,054$); y en un 41,7% frente a un 22,8% ($p<0,001$) en el VIP (25).

En un estudio retrospectivo de series de casos, la aparición de grandes hemorragias submaculares tras el tratamiento con verteporfina sucedió en un 9% de los ojos tratados (cinco ojos) de un total de 52 pacientes estudiados. El estudio sólo incluyó a pacientes con lesiones de NVC oculta. A los tres meses del diagnóstico de la hemorragia, la AV disminuyó en estos pacientes una media de 8,5 líneas comparada con su AV antes del tratamiento (26).

Respecto a los resultados sobre seguridad de la extensión del seguimiento de algunos pacientes del ensayo TAP hasta los 36 meses, los resultados respecto a efectividad y seguridad son similares durante este tercer año a los observados durante los dos primeros años; sin embargo, estos resultados deben ser analizados con cautela, ya que no existió grupo de comparación.

En los estudios JAT (24) y VAM (27), ambos series de casos, el patrón de seguridad observado al finalizar el seguimiento, fue similar al observado en el TAP (Anexo II).

Impacto económico y repercusión en la calidad de vida relacionada con la salud

Prevalencia de DMAE en la Comunidad de Madrid

Para realizar la estimación de potenciales pacientes susceptibles de ser tratados con terapia fotodinámica en la Comunidad de Madrid se han realizado los siguientes supuestos:

1. La prevalencia de DMAE exudativa (4) en la Comunidad de Madrid es obtenida a partir de los resultados combinados de tres estudios de base poblacional realizados en tres continentes. (tabla 1)
2. La proporción de lesiones potencialmente tratables con terapia fotodinámica (28) es del 36%.

A partir de la estructura etaria en nuestra comunidad, según los datos del censo 2001, se obtienen los resultados recogidos en la tabla 2, teniendo como principal resultado que 5.223 personas estarían afectadas de DMAE exudativa susceptible de tratamiento con TFD.

Tabla 2. Prevalencia de DMAE exudativa en la Comunidad de Madrid por grupos de edad*

Grupos edad	55-64	65-74	75-84	>85	Total
Nº en la Comunidad de Madrid	539.771	453.558	254.987	81.858	1.330.174
Prevalencias exudativas	0,17%	0,54%	2,52%	5,76%	
Nº exudativas en la Comunidad de Madrid	918	2.449	6.426	4.715	14.508
Lesiones exudativas tratables					5.223

*Prevalencias calculadas a partir del censo del año 2001.

A partir de esta posible población beneficiaria de la terapia y suponiendo el mismo número de tratamientos necesarios que el hallado en el ensayo clínico TAP sobre TFD, en la Comunidad de Madrid se realizarían 17.757 tratamientos el primer año (a una media de 3,4 tratamientos por persona/año) y 11.490 tratamientos el segundo año (a una media de 2,2 tratamientos por persona/año).

Impacto económico en la Comunidad de Madrid de la tecnología en DMAE

En la estimación del impacto económico únicamente se han valorado los costes de adquisición del fármaco utilizado para la realización de la TFD para el sistema de salud de la Comunidad de Madrid en este grupo de pacientes.

Según la estimación de los tratamientos necesarios en el primer y en el segundo año para tratar a toda la posible población beneficiaria realizada en el apartado anterior, y según el precio del fármaco necesario para realizar un tratamiento (vial de 15 mg de verteporfina) que es igual a 1.200 euros (PVL máximo según la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo), el coste, durante el primer año de terapia, incluyendo únicamente el fármaco sería de 21.308.641 euros. Durante el segundo año, este coste supondría 13.787.944 euros. Estos resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Costes (euros) de la Terapia Fotodinámica en la Comunidad de Madrid en pacientes afectados de DMAE.

Año de tratamiento	Tratamientos por paciente	Tratamientos totales	Coste	Coste por paciente
1	3,4	17.757	21.308.641	4.080
2	2,2	11.490	13.787.944	2.640
Total	5,6	29.247	35.096.585	6.720

Evaluando el coste por paciente, éste sería de 4.080 euros durante el primer año de tratamiento y de 2.640 euros durante el segundo año, obteniendo una cifra de coste total del fármaco por paciente en los dos años de tratamiento de 6.720 euros.

El coste total del tratamiento, incluyendo sólo el coste del fármaco (6.720 euros por paciente durante dos años), si todos los pacientes susceptibles de la Comunidad de Madrid (5.223) se tratasen durante los dos años, sería de **35.096.585 euros** (5.839.580.453 pesetas).

En esta estimación del impacto económico sólo se ha tenido en cuenta el incremento del gasto necesario para tratar a este tipo de pacientes debido al fármaco necesario para la realización de la terapia fotodinámica, sin valorar la repercusión de la introducción de esta terapia en el uso (y, por lo tanto, en el coste diferencial) de otros recursos sanitarios (visitas ambulatorias, otros fármacos, equipamiento necesario, etc.). Tampoco se ha valorado el posible ahorro de recursos que se podría generar si el hecho de tratar a estos pacientes mediante terapia fotodinámica provocara menores complicaciones futuras y, por lo tanto, menor consumo de recursos en el futuro.

Como ejemplo, mencionar que el precio del láser diodo necesario para la terapia oscila entre 30.050 euros y 36.060 euros (12).

Prevalencia e impacto económico de la tecnología en pacientes con miopía patológica en la Comunidad de Madrid

A partir de la población total de la Comunidad de Madrid según el censo 2001 (5.423.384 habitantes) y utilizando los datos de prevalencia de MP en la población europea (9) (0,5%), se puede realizar la estimación de que existen 27.117 habitantes con MP en la Comunidad de Madrid. De ellos, del 5% al 10% desarrollarán lesiones de NVC (7,8), lo que supone una media aproximada de 2.071 pacientes.

Los datos de prevalencia de lesiones subfoveales de NVC y del porcentaje de componente clásico de dichas lesiones en MP son de series muy limitadas y, por lo tanto, la estimación de potenciales pacientes susceptibles de ser tratados con TFD sería poco precisa. No obstante, si aplicamos dichos datos (58% lesiones de NVC en MP con localización subfoveal [7]) a nuestra comunidad autónoma, obtendríamos un total de 1.179 pacientes con MP susceptibles de tratamiento con verteporfina.

Utilizando este dato de posible población susceptible de ser tratada, y suponiendo que el número medio de tratamientos necesarios es el mismo que el observado en el ensayo clínico VIP sobre TFD en pacientes con MP (29, 30) (5,1 tratamientos), en la Comunidad de Madrid se realizarían 6.016 tratamientos durante 2 años.

Estos tratamientos supondrían un coste durante los dos años en los cuales se realizaría la terapia de 7.219.066 euros (1.200 euros x 6.016). De la misma manera que se ha realizado en la estimación del impacto económico en pacientes afectados de DMAE, únicamente se ha contabilizado el fármaco necesario para la realización de la terapia fotodinámica, sin valorar la repercusión de la introducción de esta terapia en el uso (y por lo tanto en el coste diferencial) de otros recursos sanitarios (visitas ambulatorias, otros fármacos, equipamiento necesario, etc.).

Tabla 4. Costes (euros) de la Terapia Fotodinámica en la Comunidad de Madrid en pacientes afectados de MP.

Posibles beneficiarios	Tratamientos por paciente	Tratamientos totales	Coste	Coste por paciente
1.179	5,1	6.016	7.219.066	6.120

Evaluaciones económicas realizadas en otros ámbitos (31,32)

El estudio más riguroso localizado en la búsqueda bibliográfica es el de coste-utilidad de Sharma *et al.*, realizado para el ámbito del sistema sanitario estadounidense. Este análisis utiliza un modelo de Markov para obtener los valores de coste adicional por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado de la terapia fotodinámica respecto al placebo para lesiones de NVC en pacientes con DMAE. El modelo utiliza datos de eficacia extraídos del ensayo clínico TAP, datos de supervivencia y utilidades basadas en los pacientes, y emplea dos horizontes temporales diferentes, 2 y 11 años. Se aplica el modelo en dos escenarios, dependiendo de las características basales de los pacientes. La robustez de los resultados del modelo se evalúa mediante una simulación de Montecarlo.

Los resultados del estudio muestran que el **coste adicional por AVAC ganado** para el tratamiento con TFD era de 99.454 euros (fecha de diciembre de 2000) para un paciente con las características del escenario 1 (modelo de 2 años con una AV del segundo ojo = 20/40, es decir, AV intermedia) y de 199.529 euros para el del escenario 2 (modelo de 2 años con una AV del segundo ojo = 20/200, es decir, AV en rango de ceguera legal).

A partir de estos resultados, los autores concluyen que la TFD es mínimamente coste-efectiva respecto a los estándares habitualmente utilizados en los pacientes con DMAE que presentaban NVC subfoveal de predominio clásico en el segundo ojo (con mejor visión) y con una agudeza visual de 20/40. En el caso de que la agudeza visual del segundo ojo fuera peor (20/200), la TFD no es coste-efectiva.

Otro estudio de coste-utilidad (33) de TFD para NVC en DMAE, muestra resultados similares. Este estudio utilizó los datos de eficacia del ensayo TAP, combinándolos con los datos de coste de los recursos del sistema sanitario australiano para el año 2003. El horizonte temporal del mismo es de siete años, y uno de los supuestos clave es que la reducción del riesgo en el grupo de tratamiento se mantiene durante todo el período, asumiendo la necesidad de un tratamiento anual por paciente a partir del cuarto año para obtener que esta reducción del riesgo se mantenga durante todo el período analizado.

Para el modelo 1, compuesto por pacientes con una AV inicial moderada (6/12), el coste por AVAC fue de 31.607 libras (45.596 euros, según el cambio en junio de 2003). En el modelo 2,

para pacientes con una pérdida inicial de la AV severa (6/60), el coste por AVAC sería de 63.214 libras (61.908 euros, según el cambio en junio de 2003). A partir de estos resultados los autores afirman que la TFD es moderadamente coste-efectiva para pacientes con una pérdida moderada de AV inicial y poco eficiente en pacientes con una AV mala al inicio de la terapia.

Utilización de la TFD en la Comunidad de Madrid

En la actualidad, la TFD se administra en dos centros del Instituto Madrileño de la Salud: el Hospital Universitario La Paz y el Hospital Clínico San Carlos.

El Hospital Universitario La Paz recibe pacientes procedentes, en la mayoría de los casos, del área 5. La TFD comenzó a administrarse en noviembre de 2001. Según la serie de 134 casos, seguidos durante 30 meses por Armadá F (34) en el Hospital Universitario La Paz, 73,7% (99) fueron pacientes con DMAE y el 26,3% (35) con miopía patológica. De todos los casos, 130 (97%), eran casos de localización subfoveal de la membrana.

Las lesiones de NVC se inactivaron en 122 casos (91%) y se mantuvieron activas, a pesar del tratamiento, 12 (9%).

En esta serie de casos, durante los 30 meses de estudio, en los que la media de meses de seguimiento para cada paciente fue de 16,2 meses, la media de tratamientos por cada paciente fue de 2,1. Según patología, los 99 pacientes con DMAE recibieron una media de 2,2 tratamientos y los 35 casos de MP, 1,9 tratamientos.

54 (40,3%) pacientes recibieron 1 único tratamiento, 38 (28%) de los casos recibieron 2 tratamientos, 23 (17,2%) recibieron 3 tratamientos, 13 (9,7%) 4 tratamientos, 5 (3,7%) 5 tratamientos y 1 (0,7%) recibió 7 tratamientos.

Sin estratificar por patologías, el tiempo medio entre el primer y el segundo tratamiento fue de 5,6 meses, entre el segundo y el tercer tratamiento, 4,7 meses y entre el tercer y el cuarto, 5,3 meses.

Respecto a las variaciones de la AV, la media de variación de escalas de todos los pacientes es la pérdida de $-0,6642$, es decir, algo más que media escala de pérdida. 61 pacientes mantuvieron su AV, lo que corresponde al 45,5% de los casos. 11 pacientes (8,2%) perdieron una escala y 11 (8,2%) ganaron una escala.

Estratificando por patología, la variación media de AV para DMAE ($n = 99$) fue de $-1,09$ ($DE = 2,84$), es decir, disminución de una escala; para los pacientes con MP ($n = 35$) fue de $+0,54$ ($DE = 2$), es decir, aumento de media escala.

La Unidad de Terapia Fotodinámica del Hospital Clínico San Carlos recibe pacientes de todas las áreas de la Comunidad de Madrid y de otras partes de España. En esta Unidad se administraron durante 2003 un total de 607 tratamientos, administrados a 484 pacientes (media de 1,3 tratamientos/paciente).

Durante los ocho primeros meses del año 2004 en el Hospital Clínico San Carlos se realizaron un total de 683 tratamientos con verteporfina, 511 para el tratamiento de DMAE y 172 en el caso de miopía patológica. Se utilizaron 566 viales de verteporfina durante el periodo mencionado.

De los 511 tratamientos de DMAE, 337 se realizaron como primeros tratamientos y el resto (174) como tratamientos sucesivos. De los 172 tratamientos para miopía patológica 95 fueron primeros tratamientos y 77 sucesivos.

La media de tratamientos administrados por paciente durante los ocho primeros meses de 2004 en esta Unidad fue de 1,9 en pacientes miopes y de 3 en pacientes con DMAE.

Conclusiones y recomendaciones

Existe un nivel de evidencia suficiente, a partir de dos ensayos clínicos con un seguimiento de dos años, para afirmar que la terapia fotodinámica con verteporfina es efectiva para la prevención de la pérdida de agudeza visual en personas con neovascularización coroidea clásica y oculta causada por la degeneración macular asociada a la edad. En los pacientes con lesiones ocultas, aparecen más complicaciones y la efectividad del tratamiento es menor y depende del tamaño de la lesión, por lo que requieren una consideración específica.

Las indicaciones actuales de la terapia con verteporfina son las lesiones de NVC subfoveal predominantemente clásicas debidas a DMAE, miopía patológica o histoplasmosis ocular. En pacientes con lesiones predominantemente ocultas, se debe considerar de forma individual el tratamiento, según la existencia o no de progresión y el diámetro de la lesión.

Respecto a la eficiencia de la terapia, la revisión de diferentes evaluaciones económicas realizadas en otros ámbitos sanitarios (EE.UU., Inglaterra) muestra unos resultados variables dependiendo de las características basales de los pacientes. Aunque estos resultados se han de considerar con cautela en la medida en que no se pueden extrapolar directamente al sistema sanitario de la Comunidad de Madrid, sí que ofrecen información interesante. Se muestra que en aquellos pacientes con valores de AV del segundo ojo bajos, la técnica es claramente ineficiente, dado el alto coste adicional por AVAC ganado obtenido, mientras que en pacientes con mejores valores de AV del segundo ojo, los resultados de coste adicional por AVAC ganado mejoran.

Dada la evidencia sobre efectividad y eficiencia de la técnica y que no existen tratamientos alternativos eficaces y seguros, se recomienda la utilización de esta técnica en:

- Pacientes con agudeza visual moderada, es decir, 20/40.
- Pacientes con lesiones ocultas, previa valoración de las características de las lesiones.

En base al horizonte utilizado en los estudios revisados y en el que se obtienen los resultados mencionados se recomienda un período de tratamiento de dos años. En el mismo contexto, se recomienda un número no superior a cuatro tratamientos anuales. En los casos en los que se requiera un número mayor de tratamientos o un plazo superior a los dos años, se deben valorar otras alternativas.

El coste total del tratamiento, incluyendo sólo el coste del fármaco, si todos los pacientes de DMAE susceptibles de la Comunidad de Madrid se tratasen durante dos años, sin considerar los pacientes con lesiones ocultas en los que se considere adecuado el uso de esta técnica, tendría un valor aproximado de 35.096.585 euros.

En el caso del tratamiento de la MP, la estimación del coste de tratar a los pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento ascendería a 7.219.066 euros.

Finalmente, se recomienda la utilización de la técnica en los dos centros en los que se dispone de suficiente experiencia para garantizar el resultado del tratamiento. Según la estimación realizada de casos susceptibles de recibir tratamiento y teniendo en cuenta el envejecimiento progresivo de la población en la Comunidad de Madrid, la demanda asistencial puede superar la capacidad de atención de los dos centros disponibles en la actualidad. En este caso, se deben valorar dos

alternativas, aumentar el número de recursos en los centros existentes o utilizar el procedimiento en un centro adicional donde se deberá realizar una inversión previa para dotar de una infraestructura adecuada que permita utilizar esta tecnología.

Las conclusiones y recomendaciones relativas a los plazos y número de tratamientos anuales a realizar se deben revisar si los resultados de los ensayos clínicos en marcha aportan nueva evidencia sobre la efectividad de esta terapia en las indicaciones incluidas en esta revisión.

Glosario de términos

ECCA: Ensayo clínico controlado y aleatorizado.

TFD: Terapia fotodinámica.

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad.

MP: Miopía patológica o miopía magna.

NVC: Neovascularización coroidea.

AV: Agudeza visual.

TAP: Treatment of age-related macular degeneration with PDT.

VIP: Verteporfin in PDT.

JAT: Japanese age-related macular degeneration trial.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

Anti-VEGF: Antivascular endotelial growth factor.

Anexo I. Tabla de evidencia científica con los resultados de

Estudio	N	Características de la intervención	Características iniciales de los pacientes	
TAP, 1999 Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	609	TFD con verteporfina (n = 402) <i>vs</i> TFD con dextrosa 5% (n = 207). Revisiones cada tres meses mediante medición de AV y angiografía fluoresceínica. Si se detectaba persistencia o recurrencia de la lesión se administraba de nuevo TFD. Media de 3,4 tratamientos los primeros doce meses y de 2,2 durante el segundo año.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 75 años. • Raza caucásica: 98%. • Evidencia de lesiones subfoveales de NVC predominantemente clásicas por DMAE con AV de entre 20/40 y 20/200. 	
Extensión TAP Serie de casos.	320	No existe grupo control. Doce meses consecutivos a los dos años del TAP. Revisión cada tres meses. Administración de TFD si persistencia o recurrencia de la lesión según angiografía.	<ul style="list-style-type: none"> • 124 pertenecían al grupo de tratados con verteporfina con lesiones predominantemente clásicas; 105 (84,7%) finalizaron el estudio. De ellos, 24 (23%) precisaron retratamiento (media = 1,3). • 129 (62,3%) de los 207 pacientes asignados previamente al grupo placebo fueron tratados con verteporfina del mes 24 al 36. 	
VIP, 2001 Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	339	TFD con verteporfina (n = 225) <i>vs</i> TFD con dextrosa 5% (n = 114). Medición de AV a los doce y veinticuatro meses. No especifica la media de tratamientos para el total de pacientes. El subgrupo de lesiones ocultas recibió 3,1 tratamientos (verteporfina) y 3,5 (grupo control). Durante el segundo año, este número fue de 1,8 y 2,4, respectivamente.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 75 años. • Raza caucásica: 98%. • Lesiones en su mayoría subfoveales de NVC por DMAE y por miopía patológica. De ellos, tenían lesiones ocultas 318 (93% grupo verteporfina <i>vs</i> 96% grupo placebo) y 21 (6%) tenían lesiones de otro tipo (predominantemente clásicas, mínimamente clásicas e inclasificables). 	

los ensayos TAP y VIP

	Seguimiento (meses)	Resultados	Comentarios
	24	<p>Pérdida moderada de AV (3-5 líneas) = verteporfina 189 (47%) <i>vs</i> placebo 129 (62%).</p> <p>Pérdida grave de AV (≥ 6 líneas) = verteporfina 73 (18%) <i>vs</i> placebo 62 (30%).</p> <p>Pérdida media de líneas: 2,7 <i>vs</i> 3,9.</p>	El estudio TAP consta de dos ensayos simultáneos que siguen un protocolo idéntico; los resultados se han presentado juntos.
	12	<p>Visión estable (pérdida de <3 líneas) = 61 (58,2%).</p> <p>Pérdida moderada (3-5 líneas) = 31 (29,5%).</p> <p>Pérdida grave (≥ 6 líneas) = 13 (12,4%).</p> <p>Pérdida media de líneas: 2.</p>	
	24	<p>Pérdida moderada de AV (3-5 líneas) = verteporfina 43 (26%) <i>vs</i> placebo 20 (22%).</p> <p>Pérdida grave de AV (≥ 6 líneas) = verteporfina 48 (29%) <i>vs</i> placebo 43 (47%).</p> <p>Pérdida media de líneas: 3,8 <i>vs</i> 5,1.</p>	

Anexo II. Complicaciones relacionadas con TFD

Estudio	Complicaciones			
TAP, 1999 Seguimiento: 2 años; n = 609		Verteoporfina (n = 402)	Placebo (n = 207)	RR (IC95%)
	Mortalidad	3,2%	3,9%	0,84 (0,35-1,99%)
	Pérdida aguda de AV (1ª semana)	1,0%	0	3,61 (0,19-69,62%)
	Molestias visuales	22,1%	15,5%	1,43 (0,99-2,07%)
	Efectos adversos asociados al tratamiento	47,8%	33,8%	1,41 (1,14-1,75%)
	Locales de la inyección	15,9%	5,8%	2,75 (1,52-4,97%)
Extensión TAP Seguimiento: 1 año (consecutivo a los 2 años del TAP); n = 320	Todos los pacientes incluidos en este estudio, hubiesen sido anteriormente grupo verteoporfina o grupo placebo, reciben en este estudio (serie de casos), terapia con verteoporfina. Mortalidad: 0% Pérdida aguda de AV (1ª semana): 0% Molestias visuales: 29,1% Locales de la inyección: 17,8%			
VIP, 2001 Seguimiento: 2 años; n = 339		Verteoporfina (n = 225)	Placebo (n = 114)	RR (IC95%)
	Mortalidad	1,8%	2,6%	0,68 (0,15-2,97%)
	Pérdida aguda de AV (1ª semana)	4,4%	0	10,69 (0,63-108,75%)
	Molestias visuales	42%	23%	1,83 (1,26-2,66%)
	Efectos adversos asociados al tratamiento	43%	18%	2,32 (1,53-3,51%)
	Locales de la inyección	8%	5%	0,62-3,72 (0,62-3,72%)
VAM, 2000 Serie de casos. Seguimiento: 10 meses; n = 4,051.	Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían lesiones de NVC predominantemente clásicas por DMAE. Pérdida aguda de AV (1ª semana): 0,6% Molestias visuales: 2,6% Efectos adversos asociados al tratamiento: 6,8%			
JAT, 2000 Serie de casos. Seguimiento: 1 año; n = 64	Mortalidad: 0% Pérdida aguda de AV (1ª semana): 3% Molestias visuales: 22% Efectos adversos asociados al tratamiento: 42% Locales de la inyección: 6%			

Anexo III. Resultados del ensayo VIP específicos para pacientes con MP

Estudio	N	Características de la intervención	Seguimiento (meses)	Resultados
VIP, 2001 Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	120	TFD con verteporfina (n = 81) <i>vs</i> TFD con dextrosa 5% (n = 39). El subgrupo de pacientes con MP recibió de media 5,1 tratamientos (verteporfina) y 4,6 (grupo control) durante los dos años.	24	Incremento moderado de AV (>3-6 líneas) = verteporfina 10 (12%) <i>vs</i> placebo 0 (0%). Incremento mínimo de AV (1-3 líneas) = verteporfina 22 (27%) <i>vs</i> placebo 5 (13%). Sin cambios = verteporfina 12 (15%) <i>vs</i> placebo 12 (31%). Pérdida mínima de AV (1-3 líneas) = verteporfina 20 (25%) <i>vs</i> placebo 11 (28%). Pérdida moderada de AV (>3-6 líneas) = verteporfina 8 (10%) <i>vs</i> placebo 8 (21%). Pérdida grave de AV (≥ 6 líneas) = verteporfina 9 (11%) <i>vs</i> placebo 3 (8%).
Extensión VIP Serie de casos.	96	67 (69,7%) pertenecían al grupo previo de TFD, de ellos 24 (35,8%) precisaron TFD y 43 no. 29 pertenecían previamente al grupo de placebo. De ellos, sólo se trataron 8. Los pacientes tratados recibieron una media de 0,4 tratamientos durante el tercer año de seguimiento. No se aportan más datos.	36	La AV permaneció estable durante la extensión del estudio. No se observaron efectos adversos diferentes a los observados previamente, ni variación en la frecuencia de éstos. No se aportan más datos.

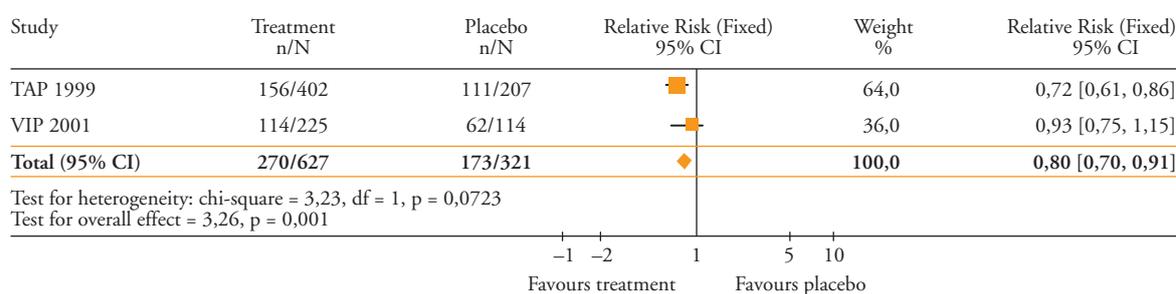
Anexo IV. Resultados combinados de ambos ensayos clínicos

Determinación	Nº de participantes	Tamaño del efecto = RR o OR (IC95%)
Efecto global: ≥ 3 líneas perdidas a los 12 meses	948	0,80 [0,70, 0,91]
Efecto global: ≥ 3 líneas perdidas a los 24 meses	948	0,77 [0,69, 0,87]
Efecto global: ≥ 6 líneas perdidas a los 24 meses	942	0,62 [0,50, 0,76]
Subgrupos de NVC clásica: ≥ 3 líneas perdidas a los 24 meses	948	0,77 [0,69, 0,87]
Efectos adversos: trastornos visuales	948	1,61 [1,24, 2,09]
Efectos adversos: sitio de la inyección	948	2,54 [1,50, 4,31]
Efectos adversos: dolor lumbar relacionado con la infusión	948	8,40 [1,11, 63,58]

Fuente: Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. *Terapia fotodinámica para la degeneración macular neovascular senil*. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.

Efecto global: ≥ 3 líneas perdidas a los 12 meses

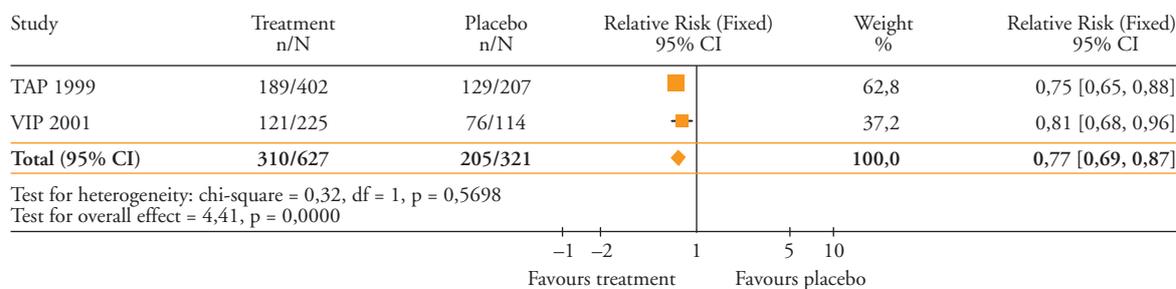
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo
 Outcome: 01 Overall effect: ≥ 3 lines lost at 12 mths



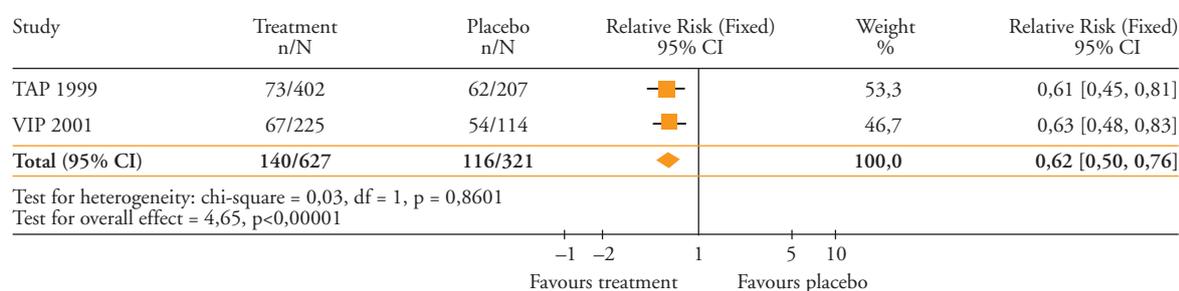
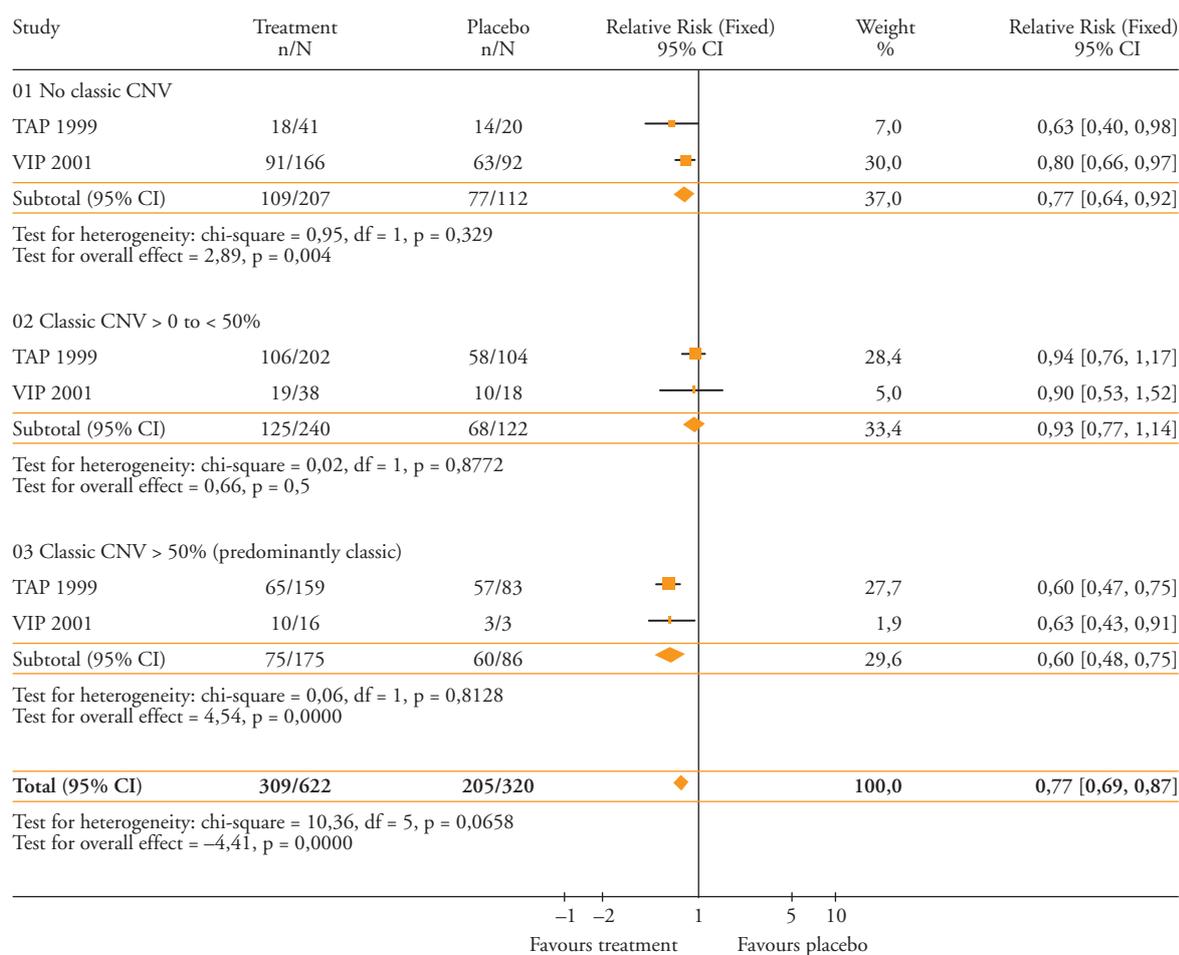
Fuente: Wormald R: *The Cochrane Library, Volume (2)*. 2005.

Efecto global: ≥ 3 líneas perdidas a los 24 meses

Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
 Comparison: 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo
 Outcome: 02 Overall effect: ≥ 3 lines lost at 24 mths

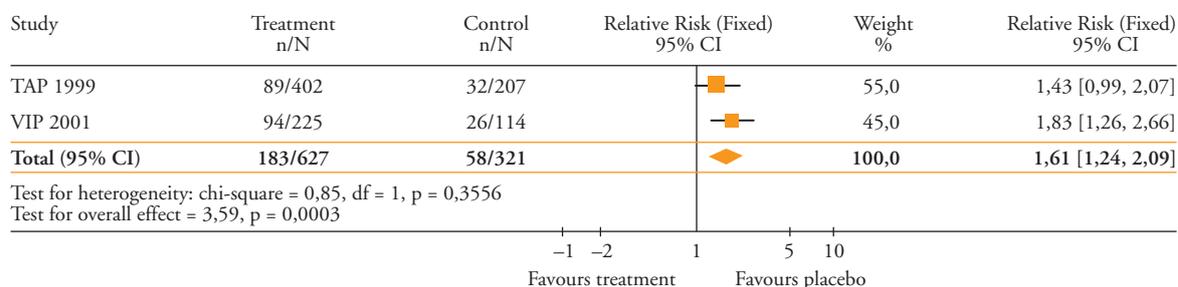


Fuente: Wormald R: *The Cochrane Library, Volume (2)*. 2005.

Efecto global: ≥ 6 líneas perdidas a los 24 meses**Review:** Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration**Comparison:** 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo**Outcome:** 04 Overall effect: ≥ 6 lines lost at 24 mthsFuente: *Wormald R: The Cochrane Library, Volume (2). 2005.***Subgrupos NVC Clásica: ≥ 3 líneas perdidas a los 24 meses****Review:** Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration**Comparison:** 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo**Outcome:** 06 Classic CNV Subgroups: ≥ 3 lines lost at 24 mthsFuente: *Wormald R: The Cochrane Library, Volume (2). 2005.*

Efectos adversos: Transtornos visuales

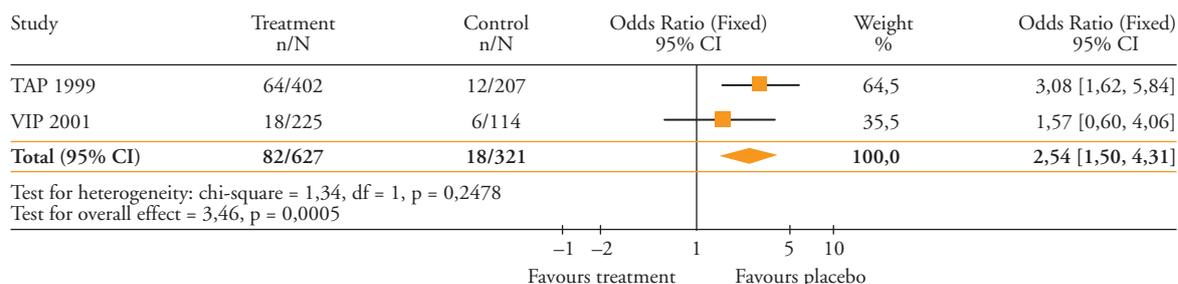
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo
Outcome: 07 Adverse effects: visual disturbance



Fuente: *Wormald R: The Cochrane Library, Volume (2). 2005.*

Efectos adversos: Sitio de la inyección

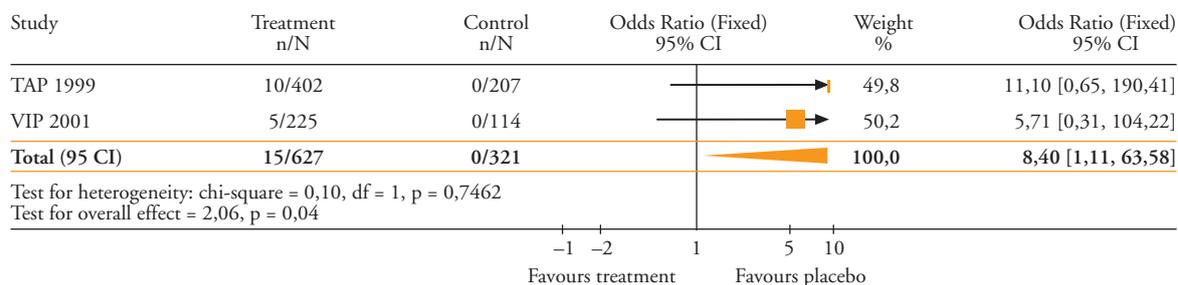
Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo
Outcome: 08 Adverse effects: Injection site



Fuente: *Wormald R: The Cochrane Library, Volume (2). 2005.*

Efectos adversos: Dolor lumbar relacionado con la infusión

Review: Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration
Comparison: 01 Photodynamic therapy with verteporfin versus placebo
Outcome: 09 Adverse effects: Infusion-related back pain



Fuente: *Wormald R: The Cochrane Library, Volume (2). 2005.*

Anexo V. Informes de evaluación de otras agencias

Informe de la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques: Terapia fotodinámica en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (14); diciembre 2001

En este informe se evalúan los tres ensayos clínicos anteriormente mencionados y un estudio coste-utilidad. Los autores concluyen que la TFD puede ser una terapia eficaz y segura en pacientes con NVC subfoveal, predominantemente clásica, secundaria a DMAE y a miopía patológica para prevenir la pérdida visual. La evidencia se extrae de un número reducido de pacientes y de un seguimiento de dos años como máximo. Para lesiones clásicas inferiores a un 50% no existe suficiente evidencia para justificar el uso sistemático de la terapia. Además, los autores recomiendan para su utilización realizar una selección muy precisa de los pacientes a tratar y seguir las indicaciones aprobadas por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento: aplicar la TFD sólo a pacientes con evidencia de un patrón clásico subfoveal de NVC igual o superior al 50% del total de la superficie de la lesión secundaria a DMAE y a miopía patológica. Centralizar este tratamiento y limitar la oferta pública a centros con amplia experiencia en patología macular. La terapia debería mantenerse dos o tres años como mínimo en el mismo centro y realizar una valoración anualmente. Además, realizar ECCAs con seguimiento más largo y con determinaciones de aspectos como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el coste-efectividad del tratamiento.

Informe West Midlands Health Technology Assessment Group. Clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration; diciembre 2003

Tras una amplia revisión de la evidencia actual y una evaluación económica paralela, los autores concluyen que, aunque la TFD con verteporfina es efectiva para reducir el deterioro visual asociado a lesiones exudativas por NVC en la DMAE, su uso es ineficiente.

Para obtener dichas conclusiones, los autores se basan en el análisis de tres estudios de coste-efectividad y coste-utilidad hallados en la literatura, en los que se compara la TFD con la alternativa de no realizar ninguna intervención. Según dichos estudios, a los dos años, el coste por QALY sería de 70.000 libras (Novartis Industry submission), 120.000 libras (Meads&Moore) y de 61.000 libras para una AV de 20/40 o 122.000 libras para una AV de 20/200 (Sharma *et al.*) (28, 31).

Concluyen que parece probable que la eficiencia sea menor en pacientes con una peor AV al inicio del tratamiento. Además, deberá tenerse en cuenta la probable necesidad de tratamiento en el futuro del ojo no tratado, ya que la existencia de DMAE exudativa en un ojo es altamente predictiva de la aparición de dichas lesiones en el otro.

Revisión Cochrane. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Terapia fotodinámica para la degeneración macular neovascular senil. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software; febrero 2003

Basada también en los ensayos TAP y VIP, los autores afirman que la TFD en pacientes con lesiones clásicas y ocultas por NVC debidas e DMAE, es efectiva para la prevención de pérdida de visión.

Calcularon el número necesario a tratar (NNT) para prevenir que una persona pierda tres o más líneas y, cuando fue posible, que una persona pierda seis o más líneas de visión. Estos NNT se derivan de la población del estudio, es decir, de las personas con NVC subfoveal y una agudeza visual inicial de entre 20/40 y 20/200 con aproximadamente cinco tratamientos durante dos años.

El NNT para prevenir que una persona pierda tres o más líneas de visión a los 24 meses fue 7,1 (IC del 95% 4,8 a 12,5). El NNT para prevenir que una persona pierda seis o más líneas de visión a los 24 meses fue 7,1 (IC del 95% 5,0 a 12,5).

Concluyen los autores que todos los resultados, así como los posibles efectos adversos, deberían ser sometidos a seguimiento y análisis.

Anexo VI. Resumen de las características del producto y prospecto

European Commission

Enterprise and Industry DG
Directorate F - Consumer goods



Fuente: Registro comunitario de medicamentos (EC)
(Community register of medicinal products for human use)

EMA/H/C/305/II/26-27-29 C(2005)1071 of 29/03/2005

1. Denominación del medicamento

Visudyne 15 mg, polvo para solución para perfusión.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 15 mg de verteporfina.
Para los excipientes, véase la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Polvo para solución para perfusión.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Visudyne está indicado para el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad con

- neovascularización coroidea subfoveal predominantemente clásica
- neovascularización coroidea subfoveal oculta con evidencia de una progresión de la enfermedad, reciente o en curso (véase sección 5.1. “Propiedades farmacodinámicas”) o pacientes con neovascularización coroidea subfoveal secundaria a miopía patológica.

4.2 Posología y forma de administración

Visudyne debe ser aplicado solamente por oftalmólogos que tengan experiencia en el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad o miopía patológica.

La terapia con Visudyne se realiza en dos fases:

La primera consiste en una perfusión intravenosa de Visudyne durante 10 minutos a una dosis de 6 mg/m² de superficie corporal, diluido en 30 ml de solución para perfusión (véase el apartado 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”).

La segunda es la activación lumínica de Visudyne 15 minutos después del comienzo de la perfusión.

Para ello, se libera una luz roja no térmica (de longitud de onda de 689 nm ± 3 nm) con un láser de diodo, mediante una lámpara de hendidura con un dispositivo con fibra óptica y una lente de contacto adecuada. Con la intensidad luminosa recomendada de 600 mW/cm² se tardan 83 segundos en suministrar la dosis de luz requerida de 50 J/cm².

La mayor dimensión lineal de la lesión neovascular coroidea se estima mediante una angiografía con fluoresceína y con fotografía de fondo de ojo. Se recomienda el uso de una cámara de fondo de ojo con un aumento dentro de un rango de 2,4-2,6 X. La zona de tratamiento deberá cubrir toda la neovascularización, sangre y/o toda la zona con fluorescencia. Para asegurar el tratamiento de una lesión, cuyos bordes no estén bien definidos, se deberá añadir un margen adicional de 500 µm alrededor de la lesión visible. El borde nasal de la lesión a tratar debe estar como mínimo a 200 µm del borde temporal del disco óptico. El tamaño máximo de la lesión, utilizado para el primer tratamiento durante los estudios clínicos, fue de 6.400 µm.

Para el tratamiento de lesiones más grandes que el tamaño máximo de la zona de tratamiento, se debe aplicar luz sobre el área más grande posible de la lesión activa.

Es importante seguir las recomendaciones anteriores para conseguir un efecto óptimo del tratamiento.

Se deberá reevaluar a los pacientes cada 3 meses. En caso de una recidiva de la lesión de neovascularización coroidea (NVC), la terapia con Visudyne puede administrarse hasta 4 veces por año.

4.3 Contraindicaciones

Visudyne está contraindicado en pacientes con porfiria, o con hipersensibilidad conocida a la verteporfina o a cualquiera de los excipientes, y en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes tratados con Visudyne serán fotosensibles durante 48 horas después de la perfusión, período en el cual deberán evitar la exposición sin protección, de piel, ojos u otros órganos corporales, a la luz directa del sol y de luces interiores brillantes como salones de bronceado, luces halógenas brillantes, o luz de lámparas de quirófanos con mucha potencia o de consultas de dentistas. También se deberá evitar la exposición prolongada a la luz de dispositivos médicos emisores de luz, tales como oxímetros de pulso, durante las 48 horas posteriores a la administración de Visudyne. En el caso de que los pacientes tengan que salir al exterior durante el día en las primeras 48 horas después del tratamiento, deberán proteger su piel y ojos utilizando ropa protectora y gafas de sol oscuras. Los filtros solares de protección UV no resultan eficaces en la prevención de reacciones de fotosensibilidad.

La luz interior tenue es segura. Los pacientes no deberán quedarse en la oscuridad y se les deberá recomendar exponer su piel a la luz interior tenue, porque ésta ayudará a eliminar el fármaco por la piel a través de un proceso llamado “fotoblanqueado”.

El tratamiento con Visudyne deberá ser considerado cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o con obstrucción biliar, ya que no existe suficiente experiencia con este tipo de pacientes.

Los pacientes que acusen una disminución severa de la visión (equivalente a 4 líneas o más) durante la semana siguiente al tratamiento no deben volver a recibir este tratamiento, al menos hasta que su visión se haya recuperado completamente hasta el nivel previo al tratamiento, y hasta que su médico evalúe los riesgos y beneficios potenciales de la repetición del tratamiento.

La extravasación de Visudyne, sobre todo si el área afectada está expuesta a la luz, puede producir dolor severo, inflamación, edema, formación de ampollas, o cambio de color de la piel en el lugar de inyección. El alivio del dolor puede requerir tratamiento analgésico. Si se produce una extravasación, la perfusión se debe parar inmediatamente. Se deberá proteger totalmente el área afectada, de la luz directa brillante hasta que el edema y el cambio de color hayan desaparecido, y aplicar compresas frías en el lugar de inyección. Para prevenir una extravasación, deberá practicarse una vía libre de acceso intravenoso antes de proceder a la perfusión de Visudyne, la cual deberá monitorizarse. Para la perfusión deberá utilizarse la vena braquial del mayor tamaño posible, preferiblemente la antecubital, evitando las pequeñas venas del dorso de la mano.

Se ha notificado dolor torácico, reacciones vaso-vagales y reacciones de hipersensibilidad, que en raras ocasiones pueden ser severas. Tanto las reacciones vaso-vagales como las de hipersensibilidad se asocian a síntomas generales tales como síncope, sudoración, mareo, erupción, disnea, rubor y cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. Los pacientes deberán estar bajo estrecha supervisión médica durante la perfusión de Visudyne.

No se dispone de datos clínicos del uso de Visudyne en pacientes anestesiados. En cerdos sedados o anestesiados se administró una inyección de Visudyne en bolus a una dosis significativamente superior a la dosis recomendada en pacientes, causando efectos hemodinámicos severos, incluso la muerte, probablemente como resultado de la activación del complemento. El tratamiento previo con difenhidramina disminuyó estos efectos, lo cual sugiere que la histamina puede tener un papel en este proceso. Este efecto no fue observado en cerdos no sedados conscientes, o en otras especies incluyendo el hombre. La verteporfina, a más de 5 veces la concentración máxima en plasma esperada en pacientes tratados, causó un nivel bajo de activación del complemento en sangre humana in vitro.

En ensayos clínicos, no se reportó ninguna activación del complemento clínicamente relevante, pero durante el seguimiento postcomercialización se han notificado reacciones anafilácticas. Los pacientes deberán estar bajo estrecha supervisión médica durante la perfusión de Visudyne y se deberá tener precaución al considerar el tratamiento con Visudyne bajo anestesia general. No existen datos clínicos que sustenten el tratamiento concomitante para el segundo ojo. No obstante, si dicho tratamiento se considera necesario, se deberá aplicar la luz en el segundo ojo inmediatamente después de la aplicación de la luz en el primer ojo, pero no después de 20 minutos desde el inicio de la perfusión.

No hay experiencia clínica en pacientes con cardiopatía inestable (clase III o IV) ni en pacientes con hipertensión arterial no controlada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos en humanos.

Es posible que el uso concomitante con otros fármacos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfonamidas, fenotiazinas, sulfonilurea, fármacos hipoglucemiantes, diuréticos tiazídicos y griseofulvina) pueda incrementar el potencial de reacciones de fotosensibilidad.

4.6 Embarazo y lactancia

Visudyne no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. En estudios de teratogenicidad en ratas, se observó un aumento de la incidencia de anoftalmia/microftalmia, costillas ondulantes y alteraciones fetales, cuando se utilizaron dosis que producían una exposición (basada en la AUC) aproximadamente 70 veces superior a la de la dosis recomendada para humanos. Por consiguiente, Visudyne sólo deberá usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Se desconoce si Visudyne es excretado a través de la leche materna. Por lo tanto, no se debe administrar a madres lactantes, o la lactancia materna se debe interrumpir durante las 48 horas siguientes a la administración.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después del tratamiento con Visudyne, los pacientes pueden sufrir alteraciones visuales transitorias como visión anormal, disminución de la visión, o defectos en el campo visual que pueden interferir con la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes no deberán conducir ni utilizar maquinaria mientras persistan dichos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos llevados a cabo, las siguientes reacciones adversas fueron consideradas potencialmente relacionadas con la terapia con Visudyne.

Efectos adversos oculares:

Efectos habituales (1-10%): Visión alterada tal como visión borrosa, confusa, o destellos de luz, disminución de la visión, defectos del campo visual tales como halos grises u oscuros, escotomas y manchas negras.

Una disminución severa de la visión, equivalente a 4 líneas o más, durante los siete días posteriores al tratamiento, fue comunicada por el 2,1% de los pacientes tratados con verteporfina, en los ensayos clínicos oculares en Fase III controlados con placebo, y en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos no controlados. El evento apareció principalmente en pacientes con DMAE y con lesiones de NVC mínimamente clásicas o sólo ocultas (4,9%), y no se registró en los pacientes tratados con placebo. En algunos pacientes se observó una recuperación parcial de la visión.

Efectos poco frecuentes (0,1-1%): Desprendimiento de retina (no regmatógeno), hemorragia subretiniana/retiniana, hemorragia vítrea.

Efectos adversos en el lugar de inyección:

Efectos habituales (1-10%): Dolor, edema, inflamación, extravasación.

Efectos poco frecuentes (0,1-1%): Hemorragia, cambio de color e hipersensibilidad.

Efectos adversos sistémicos:

Efectos habituales (1-10%): Dolor asociado a la perfusión que se presenta primordialmente como dolor de espalda, náuseas, reacción de fotosensibilidad, astenia e hipercolesterolemia.

Se produjeron reacciones de fotosensibilidad (en 2,2% de los pacientes y <1% de los tratados con Visudyne) en forma de quemadura solar después de una exposición al sol y por lo general en las 24 horas después del tratamiento con Visudyne. Estas reacciones tendrían que ser evitadas al seguir las instrucciones sobre protección de fotosensibilidad indicadas en el párrafo 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

La incidencia más alta de dolor de espalda durante la perfusión en el grupo Visudyne no se relacionó con ninguna evidencia de hemólisis ni de reacción alérgica, y en general resolvió al final de la perfusión.

Efectos poco frecuentes (0,1-1%): Dolor, hipertensión, hipestesia, fiebre.

Los efectos indeseables raros en ensayos clínicos (<0,1%) o los notificados espontáneamente durante el seguimiento postcomercialización, incluyeron:

Efectos adversos oculares: no perfusión de vasos de la coroides o de la retina.

Efectos adversos en el lugar de inyección: formación de ampollas.

Efectos adversos sistémicos: Se han notificado reacciones vaso-vagales y reacciones de hipersensibilidad, que en raras ocasiones pueden ser severas. Los síntomas generales pueden incluir cefalea, malestar, síncope, sudoración, mareo, erupción, urticaria, prurito, disnea, rubor y cambios en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. Dolor de espalda y dolor torácico asociados a la perfusión, que pueden irradiarse a otras áreas, incluyendo pero no limitado a, la pelvis, cintura escapular o caja torácica.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas y de carácter pasajero. Los efectos indeseables observados en pacientes con miopía patológica fueron similares a aquéllos observados en el caso de pacientes con DMAE.

4.9 Sobredosis

No se ha registrado ningún caso de sobredosificación del fármaco. La sobredosificación del fármaco y/o de la luz en el ojo tratado puede provocar la pérdida de selectividad del tratamiento, pudiendo afectar a los vasos normales de la retina, con la posibilidad de una disminución de la visión severa.

Una sobredosificación del fármaco puede prolongar el período durante el cual el paciente es fotosensible. En estos casos, el paciente deberá prolongar la protección de la piel y ojos de la luz solar directa o de la luz interior brillante, durante un período proporcional a la sobredosificación.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes utilizados en terapia fotodinámica; código ATC L01 XD 02.

La verteporfina es un derivado monoácido de la benzoporfirina (BPD-MA) que consiste en una mezcla 1:1 de los regioisómeros BPD-MAC y BPD-MAD de igual actividad. Se usa como fármaco activado por la luz (fotosensibilizador).

En sí misma, la dosis clínicamente recomendada de verteporfina no es citotóxica. Solamente da lugar a agentes citotóxicos cuando se activa por la luz en presencia de oxígeno. Cuando la energía absorbida por la porfirina se transfiere al oxígeno, se generan singletes de oxígeno de corta duración altamente reactivos. Los singletes de oxígeno provocan lesiones en las estructuras biológicas que se encuentran dentro del intervalo de difusión, lo que conduce a la oclusión vascular local, el daño celular y, en determinadas condiciones, la muerte celular.

La selectividad de la Terapia Fotodinámica (TFD) cuando se usa verteporfina se basa, además de una exposición a la luz localizada, en la captación selectiva y rápida, y la retención de verteporfina por parte de células en fase de proliferación rápida, incluyendo el endotelio de la neovascularización coroidea.

Degeneración Macular Asociada a la Edad con lesiones subfoveales predominantemente clásicas. Visudyne se ha estudiado en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (BPD OCR 002 A y B). Se incluyeron un total de 609 pacientes (402 Visudyne, 207 placebo).

El objetivo era demostrar la eficacia y seguridad a largo plazo de la Terapia Fotodinámica (TFD) con verteporfina, para limitar la disminución de la agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea (NVC) subfoveal causada por una degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

La variable de eficacia primaria fue la tasa de respondedores, definida como la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras (equivalente a 3 líneas) de agudeza visual (medida con el optotipo ETDRS) en el mes 12, en relación al valor basal.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión para el tratamiento: pacientes mayores de 50 años, presencia de NVC secundaria a DMAE, presencia de componentes de una lesión clásica en la NVC (definida como un área bien delimitada de fluorescencia en la angiografía), la NVC localizada en la zona subfoveal (incluido el centro geométrico de la zona avascular de la fovea), área de NVC componente clásico más oculto $\geq 50\%$ del total de la superficie de la lesión, longitud mayor de la lesión ≤ 9 del área del disco. Estudio de Fotocoagulación Macular (MPS), y agudeza visual mejor corregida entre las 34 y las 73 letras (es decir, aproximadamente 20/40 y 20/200) en el ojo tratado. Se permitió la presencia de lesiones de NVC ocultas (fluorescencia no bien delimitada en el angiograma).

Los resultados indican que, a los 12 meses, Visudyne fue estadísticamente superior al placebo en cuanto a la proporción de pacientes que responden al tratamiento. Estos estudios demostraron una diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento (61% en los pacientes tratados con Visudyne frente al 46% en los pacientes tratados con placebo, $p < 0,001$, análisis por ITT). Esta diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento se confirmó a los 24 meses (53% con Visudyne frente al 38% con placebo, $p < 0,001$).

El subgrupo de pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas (N=243; visudyne 159, placebo 84) presentó, con mayor probabilidad, un mayor beneficio del tratamiento. A los 12 meses, estos pacientes mostraron una diferencia del 28% entre los grupos de tratamiento (67% para los pacientes con visudyne comparado con el 39% en los pacientes con placebo, $p < 0,001$); este beneficio se mantuvo a los 24 meses (59% frente al 31%, $p < 0,001$).

Con relación a la extensión TAP: En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y tratados en forma no controlada y abierta con Visudyne según necesidad, los datos de la extensión a largo plazo sugieren que los resultados visuales del mes 24 pueden mantenerse hasta 60 meses. En el estudio TAP, en todos los tipos de lesión, el número medio de tratamientos por año fue de 3,5 en el primer año después del diagnóstico; 2,4 en el segundo, para la fase del estudio randomizada y controlada con placebo, y 1,34 en el tercer año, 0,4 en el cuarto y 0,1 en el quinto año, para la fase de extensión abierta.

No se identificó ningún dato de seguridad adicional.

Degeneración Macular Asociada a la Edad con lesiones ocultas sin componente clásico

Se llevó a cabo otro ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, durante 24 meses (BPD OCR 003 AMD) en pacientes con DMAE caracterizada por NVC subfoveal oculta sin componente clásico con un nivel de agudeza visual > 50 letras (20/100), o NVC con componente clásico con un nivel de agudeza visual > 70 letras (20/40). Las lesiones con NVC subfoveal ocultas pero no clásicas contenían sangre o bien habían mostrado progresión de la enfermedad en los 3 meses previos a la aleatorización. La progresión de la enfermedad se definió como una pérdida de 6 o más letras documentada, usando la evaluación de agudeza visual mejor corregida (optotipo ETDRS) o como la evidencia angiográfica fluoresceínica documentada de un incremento del 10% o más, en la mayor dimensión lineal de la lesión. En este ensayo fueron incluidos 339 pacientes (225 verteporfina, 114 placebo). El parámetro de eficacia fue el mismo que en BPD OCR 002 (véase apartado anterior).

Miopía patológica

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble enmascarado, controlado con placebo, aleatorizado (BPD OCR 003 PM), en pacientes con neovascularización coroidea subfoveal, causada por miopía patológica. En el ensayo fueron reclutados un total de 120 pacientes (81 Visudyne, 39 placebo). La posología y retratamientos fueron los mismos que para los ensayos en DMAE.

Al mes 12, se observó un beneficio de Visudyne en cuanto al objetivo primario de eficacia (porcentaje de pacientes que perdieron menos de 3 líneas de agudeza visual) - 86% para Visudyne frente a 67% para placebo, $p = 0,011$. El porcentaje de pacientes que perdieron menos de 1,5 líneas fue del 72% para Visudyne y del 44% para placebo ($p = 0,003$).

Al mes 24, el 79% de pacientes Visudyne frente al 72% de pacientes placebo habían perdido menos de 3 líneas de agudeza visual ($p = 0,38$). El porcentaje de pacientes que perdieron menos de 1,5 líneas fue del 64% para Visudyne y del 49% para placebo ($p = 0,106$).

Esto indica que el beneficio clínico podría disminuir con el tiempo.

Con relación a la extensión VIP-PM:

En pacientes seguidos desde el mes 24 en adelante y tratados en forma no controlada y abierta con Visudyne según necesidad, los datos de la extensión a largo plazo sugieren que los resultados visuales del mes 24 pueden mantenerse hasta 60 meses.

En el estudio VIP-PM en miopía patológica, el número medio de tratamientos por año fue 3,5 en el primer año después del diagnóstico y 1,8 en el segundo, para la fase del estudio randomizada y controlada con placebo; y 0,4 en el tercer año, 0,2 en el cuarto y 0,1 en el quinto año, para la fase de extensión abierta.

No se identificó ningún dato de seguridad adicional.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La C_{max} después de una perfusión durante 10 minutos de 6 y 12 mg/m^2 de superficie corporal es aproximadamente de 1,5 y 3,5 $\mu g/ml$, respectivamente. Estos valores eran algo mayores (26% para la dosis propuesta de 6 mg/m^2) que los observados en voluntarios sanos jóvenes, y pueden resultar en una mayor exposición. La importancia clínica de esta diferencia que se asocia a la edad es remota, ya que la valoración riesgo/beneficio determinada en la población diana es favorable. Se observó una variabilidad interindividual máxima del doble en cuanto a concentraciones plasmáticas en la C_{max} inmediatamente después de terminar la perfusión y en el momento de aplicación de la luz, con cada dosis de verteporfina administrada.

Para ambos regioisómeros, los valores de C_{max} y AUC fueron proporcionales a la dosis. Los valores de C_{max} obtenidos al final de la perfusión fueron superiores para BPD-MAD que para BPD-MAC. El volumen de distribución fue de 0,5 l/kg.

Unión a proteínas

En sangre humana completa, el 90% de verteporfina se encuentra en plasma y el 10% en células sanguíneas, del cual muy poca cantidad se asocia a membranas. En el plasma humano, el 90% de verteporfina está unido a fracciones de lipoproteínas plasmáticas y aproximadamente un 6% a la albúmina.

Metabolismo

El grupo éster de la verteporfina se hidroliza a través de las esterasas plasmáticas y hepáticas, conduciendo a la formación de un diácido derivado de la benzoporfirina (BDP-DA). El BDP-DA es también una sustancia fotosensibilizante, pero su exposición sistémica es baja (5-10% de la exposición de verteporfina, indicando que la mayor parte del fármaco se elimina sin sufrir ninguna modificación. Los estudios in vitro no mostraron ninguna implicación significativa del metabolismo oxidativo por los enzimas del citocromo P450.

Eliminación

Los valores medios indicativos de la semivida de eliminación plasmática fueron de aproximadamente 5-6 horas para la verteporfina.

Los valores medios del área bajo la curva (AUC) para los sujetos con insuficiencia hepática leve, fueron hasta 1,4 veces superiores a los de los sujetos con función hepática normal. Esta diferencia carece de relevancia clínica y no requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

La excreción combinada de verteporfina y BPD-DA en la orina humana fue inferior al 1%, indicando una excreción biliar.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con dosis repetidas en ratas y en perros (una vez al día, sin luz, durante un período de hasta 4 semanas) se observaron, hemólisis extravascular ligera y respuestas hematopoyéticas, con una exposición de aproximadamente 70 veces (ratas) y 32 veces (perros) superior a la exposición de la dosis recomendada en humanos (basada en AUC).

La administración rápida de 2,0 mg/kg de verteporfina a una velocidad de 7 ml/minuto en cerdos anestesiados provocó efectos hemodinámicos y muerte rápida en algunas ocasiones, en los 2 minutos posteriores a la administración del fármaco. En cerdos sedados se observaron efectos similares. El tratamiento previo con difenhidramina disminuyó estos efectos, lo cual sugiere que la histamina puede tener un papel en este proceso. Los animales no anestesiados y no sedados, no se vieron afectados por estos parámetros de administración. No se registraron cambios, ni en los perros conscientes ni en los anestesiados tratados con 20 mg/kg de verteporfina a una velocidad de perfusión de 5 ml/minuto. Los efectos pueden ser debidos a la activación del complemento. La verteporfina, a más de 5 veces la concentración máxima en plasma esperada en pacientes tratados, causó un nivel bajo de activación del complemento en sangre humana in vitro.

Los niveles de toxicidad ocular en conejos y monos, particularmente sobre retina y coroides, se correlacionaron con la dosis de fármaco, la dosis de luz y el tiempo de tratamiento con luz. Un estudio de toxicidad retiniana en perros con verteporfina intravenosa y luz ambiental, no mostró toxicidad ocular relacionada con el tratamiento.

En un estudio teratológico, fetos de ratas tratadas con dosis aproximadamente 67 veces superiores a la dosis recomendada en humanos, aumentaron la incidencia de anofalmia y microftalmia, costillas sinuosas y otras alteraciones fetales. No se observó teratogenicidad en los fetos de conejos a los que se había administrado una dosis 67 veces mayor que la dosis recomendada en humanos.

La verteporfina no fue genotóxica en ausencia o en presencia de luz, en la serie habitual de ensayos de genotoxicidad.

Se han observado efectos inmunomoduladores en ratones. La fotoactivación corporal total en las tres horas subsiguientes a la administración de verteporfina modificó positivamente el curso de distintas alteraciones patológicas mediadas inmunológicamente y disminuyó las respuestas inmunes en la piel normal, sin causar reactividad cutánea o supresión inmunitaria inespecífica generalizada.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Lactosa, fosfatidilglicerol de huevo, dimiristoil-fosfatidilcolina, ascorbil-palmitato, hidroxitolueno butilado.

6.2 Incompatibilidades

El Visudyne precipita en soluciones salinas. No usar una solución salina normal ni otras soluciones parenterales. No mezclar Visudyne en la misma solución con otros fármacos.

6.3 Período de validez

Período de validez en el vial sellado: 4 años.

Período de validez después de su reconstitución y dilución: 4 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el vial dentro de la caja de protección para preservar de la luz.

Después de su reconstitución y dilución, proteger de la luz hasta que se utilice, y utilizar en el plazo máximo de 4 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio sellado con un tapón de butilo, y un cierre de aluminio.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstituir Visudyne en 7,0 ml de agua para inyección para obtener 7,5 ml de una solución, con una concentración de 2,0 mg/ml. Para conseguir una dosis de 6 mg/m² de superficie corporal (véase 4.2 “Posología y forma de administración”), se diluirá la cantidad necesaria de solución de Visudyne con suero glucosado al 5% para inyección hasta un volumen final de 30 ml. No debe usarse solución salina (véase 6.2 “Incompatibilidades”). Se recomienda utilizar un filtro estándar para la vía de perfusión con membranas hidrofílicas (tales como polietersulfon) de un tamaño de poro no inferior a 1,2 µm. Si se vierte el material, deberá recogerse con un paño ligeramente húmedo. Evitar el contacto con los ojos y la piel. Se aconseja utilizar guantes de goma y protección ocular. Todos los materiales deben eliminarse de la forma adecuada.

7. Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. Número del registro comunitario de medicamentos

EU/1/00/140/001

9. Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización

27 de julio de 2000

10. Fecha de la revisión del texto

Registro comunitario de medicamentos (prospecto)

Prospecto

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe pasarlo a otras personas.

Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es Visudyne y para qué se utiliza
2. Antes de usar Visudyne
3. Cómo usar Visudyne
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Visudyne
6. Información adicional

Visudyne 15 mg, polvo para solución para perfusión verteporfina

- El principio activo es verteporfina.
- Los demás componentes son dimiristoil-fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol de huevo, ascorbil palmitato, hidroxitolueno butilado y lactosa.

Titular de la autorización de comercialización

Fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

Novartis Pharma S.A.S.

26 Rue de la Chapelle

F-68333 Huningue Cedex

Francia

1. Qué es Visudyne y para qué se utiliza

Visudyne es un polvo para solución para perfusión, que se presenta en viales de vidrio transparentes.

Visudyne es un fármaco activado por la luz, utilizado en la terapia fotodinámica.

Visudyne se utiliza para el tratamiento de la forma húmeda de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y de la miopía patológica (MP). Estas enfermedades conducen a una pérdida de visión debida al daño de la retina provocado por un crecimiento hacia adentro de vasos sanguíneos, denominado neovascularización coroidea (NVC). Existen varios tipos de NVC conocidas como NVC clásica y NVC oculta, que pueden ser identificadas mediante angiografía fluoresceínica. Visudyne se utiliza para el tratamiento de la NVC predominantemente clásica y oculta en pacientes con DMAE, y de todos los tipos de NVC en pacientes con miopía patológica.

2. Antes de usar Visudyne

No use Visudyne:

- Si usted tiene porfiria.
- Si es hipersensible (alérgico) a verteporfina o a cualquiera de los demás componentes de Visudyne.
- Si padece una insuficiencia hepática grave.

Tenga especial cuidado con Visudyne:

Indique al médico si sufre alguna enfermedad o está recibiendo algún tratamiento. El médico necesita tener esto en cuenta cuando le esté tratando.

- Si durante el tratamiento usted sufre cualquier problema, por favor informe a su médico.
- Si Visudyne se extravasa, y sobre todo, si el área afectada está expuesta a la luz, puede causar dolor, hinchazón, formación de ampollas y cambios en el color de la piel del área de filtración.

Si esto ocurriera, deberá pararse la inyección, tratar la piel con compresas frías y proteger totalmente de la luz hasta que el color de la piel vuelva a ser normal. Puede ser que necesite tomar un analgésico.

- Cuando reciba el tratamiento con Visudyne, estará sensible a la luz brillante durante 48 horas después del tratamiento. Durante este tiempo, deberá evitar la exposición directa a la luz solar, a las luces interiores brillantes como salones de bronceado, luces halógenas brillantes, o luz de lámparas de mucha potencia utilizadas en cirugía o por dentistas, así como a la luz de dispositivos médicos emisores de luz, tales como oxímetros de pulso. En el caso de que tenga que salir al exterior durante el día en las primeras 48 horas después del tratamiento, deberá proteger la piel y sus ojos utilizando ropa protectora y gafas de sol oscuras. Los filtros solares no proporcionan protección. La luz interior tenue es segura. No permanezca en la oscuridad, ya que la exposición a la luz interior normal, le permite a usted eliminar Visudyne en menos tiempo.

- Si después del tratamiento notase algún problema ocular, por favor informe a su médico.

Embarazo y lactancia:

No se ha estudiado el efecto de Visudyne en mujeres embarazadas ni en madres en período de lactancia. Si está embarazada o puede estarlo, o si está amamantando, Visudyne deberá ser utilizado solamente con el consentimiento de su médico.

Conducción y uso de máquinas:

Después del tratamiento con Visudyne, usted puede tener algunos problemas de visión. Si esto ocurriera, no deberá conducir ni usar maquinaria hasta que mejore su visión.

Información importante sobre algunos de los componentes de Visudyne:

Visudyne contiene pequeñas cantidades de hidroxitolueno butilado (E 321). Este componente es irritante para los ojos, la piel y las membranas mucosas. Si usted entra en contacto directo con Visudyne, deberá lavar la zona con agua abundante. Si se vierte el producto, deberá ser eliminado con un paño húmedo, preferiblemente por el personal sanitario.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. Cómo usar Visudyne

Su médico o farmacéutico preparará la solución para perfusión de Visudyne como sigue: disolver Visudyne con 7,0 ml de agua para inyección para obtener 7,5 ml de una solución con una concentración de 2 mg/ml. Para una dosis de 6 mg/m² de superficie corporal (la dosis recomendada para el tratamiento), diluir la cantidad requerida de la solución de Visudyne en suero glucosado al 5% para inyección, hasta un volumen final de 30 ml. No utilizar solución salina. Se recomienda usar un filtro estándar en la vía de perfusión con membranas hidrofílicas (tales como polietersulfon) de un tamaño de poro no inferior a 1,2 µm.

Al final de la perfusión, su médico le colocará una lente de contacto especial en su ojo y lo tratará utilizando un láser especial. Se requerirán 83 segundos para que el láser libere una dosis de 50 J/cm² necesarios para activar Visudyne. Durante este tiempo, deberá seguir las instrucciones de su médico y mantener sus ojos inmóviles.

Si es necesario, la terapia con Visudyne puede repetirse cada 3 meses. Se ha obtenido experiencia clínica de hasta 60 meses: ésta incluyó 24 meses de estudios randomizados y controlados con placebo, seguidos de investigaciones continuadas de tipo abierto.

Si usted usa más Visudyne del que debiera:

En caso de sobredosificación con Visudyne, puede prolongarse el período de fotosensibilidad. Usted deberá alargar el tiempo de protección a la luz solar, a la luz artificial intensa y a las lámparas de quirófano, durante un período proporcional a la sobredosificación. Su doctor le aconsejará adecuadamente.

4. Posibles efectos adversos

A la dosis recomendada, en un bajo porcentaje de pacientes se han registrado uno o varios de los siguientes efectos adversos, la mayoría leves y pasajeros.

En el ojo tratado, algunos pacientes informaron de alteración o disminución de la visión, cambios en el campo visual, desplazamiento de la retina, hemorragia en la retina o en el humor vítreo, falta de irrigación sanguínea de la retina o coroides.

Además, algunos pacientes informaron sobre uno o varios de los efectos siguientes: náuseas, eritema solar, cansancio, dolor de espalda y dolor torácico asociados a la perfusión que puede irradiarse a otras áreas, incluyendo pero no limitado a, la pelvis, hombro o caja torácica, aumento del colesterol, dolor, aumento de la presión sanguínea, sensación de decaimiento, fiebre. Se han notificado reacciones vasovagales y reacciones alérgicas, que en raras ocasiones pueden ser severas. Los síntomas generales pueden incluir dolor de cabeza, malestar, desvanecimiento, sudoración, mareo, erupción, urticaria, picor, dificultad en la respiración, rubor o cambios en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca.

Al igual que con otro tipo de inyecciones, algunos pacientes pueden experimentar dolor, hinchazón, inflamación, formación de ampollas, extravasación en el área alrededor de la vena, sangrado en el lugar de inyección e hipersensibilidad. Si eso le pasa a usted tendrá una mayor sensibilidad a la luz en aquella parte de la piel hasta que la coloración verde desaparezca.

Si observa cualquier efecto adverso no mencionado, por favor comuníquelo a su médico o farmacéutico.

5. Conservación de Visudyne

Mantenga Visudyne fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el envase en el embalaje exterior para preservarlo de la luz.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física durante el uso es de 4 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse inmediatamente. De no hacerlo así, la condición y tiempo de conservación durante el uso previos a su utilización, serán responsabilidad del usuario y no durará más de 4 horas a menos de 25°C en la oscuridad.

No utilizar después del período de caducidad, que figura en el envase externo y en el vial.

Bibliografía

- (1) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 Randomised clinical trials - TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10): 1329-45.
- (2) Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Terapia fotodinámica para la degeneración macular neovascular senil. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.
- (3) Macular photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:741-747.
- (4) Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, *et al*. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 697-704.
- (5) Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Subretinal fibrosis after photodynamic therapy in subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:856-859.
- (6) Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:173-176.
- (7) Miller DG, Singerman LJ. Natural history of choroidal neovascularisation in high miopía. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12:222-224.
- (8) Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic Factors Influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:434-438.
- (9) Arévalo JE, Ruiz-Moreno JM, Fernández CF, Mendoza AJ, Ramírez E, Montero J. Photodynamic Therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascular membranes in Highly myopic eyes alter Laser In situ Keratomileusis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(1):58-62.
- (10) Spaide R, Sorenson J, Maranan L. Combined Photodynamic Therapy with verteporfin and Intravitreal Triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003; 110:1517-1525.
- (11) Visudyne (verteporfin for injection) [ficha técnica]. Novartis, 2003. [consultado el 16-07-04] Disponible en: <http://www.visudyne.com>.
- (12) Oliva G. Photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. CAHTA's , issue 27, September 2002. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA). Barcelona.
- (13) Verteporfin roundtable 2000 and 2001 participants. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators, and verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. Guidelines for using verteporfin in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina* 2002; 22:6-18.

- (14) Krzystolik, MG, Woodcome, HA. Antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration. In: The Cochrane Database of Systematic Review. Oxford: Update Software .
- (15) Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial Growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003; 110:979-986.
- (16) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and verteporfin in photodynamic therapy study groups. Effect of Lesion Size, Visual Acuity, and Lesion Composition on Visual Acuity Change With and Without Verteporfin Therapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration: TAP and VIP Report No. 1. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:407.
- (17) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group, and Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials TAP and VIP report No. 3. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:683-696.
- (18) Rubin GS, Bressler NM, the Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Effects of verteporfin therapy on contrast sensitivity: results from the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation - TAP report no. 4. *Retina* 2002; 22(5):536-544.
- (19) Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials - TAP report no 5. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1307-1314.
- (20) Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2):198-207.
- (21) Bressler NM. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1):168-169.
- (22) Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5):541-560.
- (23) Soubrane G. PDT for etiologies other than AMD. En: *Photodynamic Therapy and corticosteroids for AMD*. New Orleans: Retina; 2004.16-19.
- (24) The japanese age-related macular degeneration trial (jat) study group. Japanese Age-related Macular Degeneration Trial: 1-year Results of Photodynamic Therapy With Verteporfin in Japanese patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:1049–1061.

- (25) Azab M, Benchaboune M, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment Of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy and Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Report no. 4. *Retina* 2004; 24(1):1-12.
- (26) Do D, Bressler N, Bressler S. Large Submacular Hemorrhages After Verteporfin Therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:558-560.
- (27) Bessler NM. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): an open-label multicenter photodynamic therapy study of 4.435 patients. *Retina* 2004; 24(4):512-20.
- (28) Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME. Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina* 2000; 20: 325-330.
- (29) Verteporfin in photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. 2 year results of a randomized clinical trial-VIP report nº 3. *Ophthalmology* 2003; 110:667-673.
- (30) Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108(11):2051-9.
- (31) Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C. Clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Group, University of Birmingham, Enero 2002.
- (32) Hopley C, Salkeld G, Mitchell P. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(8):982-7.
- (33) Armadá F. Inactivación de complejos neovasculares subretinianos con TFD y verteporfin [tesis doctoral]. Madrid (España): Universidad Autónoma de Madrid; 2004.

