

Protocolo T

Protocol T

P. Martí Rodrigo, L. Distefano, A. Boixadera Espax

Resumen

El protocolo T es un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que compara la eficacia y seguridad de aflibercept, bevacizumab y ranibizumab intravítreos para el edema macular diabético con afectación central en 660 pacientes diabéticos con agudezas visuales entre 20/320 y 20/32. Por protocolo se realizaron inyecciones cada 4 semanas durante los primeros 6 meses, a menos que la agudeza visual fuera 20/20 y se objetivara un grosor menor o igual a 250 micras, sin mejoría ni empeoramiento con las últimas dos inyecciones. A partir de los 6 meses se detenía el tratamiento si no había cambios en la agudeza visual o el grosor central, además de administrarse fotocoagulación láser focal o en rejilla modificada en edemas maculares persistentes. Durante el primer año de seguimiento, el cambio medio en la agudeza visual fue estadísticamente superior para el grupo tratado con aflibercept, con mayor diferencia en sujetos con visiones iniciales de 20/50 o peor si se estratificaba por agudeza visual inicial: 18,9 letras con aflibercept *versus* 11,8 letras con bevacizumab [$p < 0,001$], y 14,2 letras para ranibizumab [$p = 0,003$]. Sin embargo, durante el segundo año de seguimiento esta diferencia solo se mantuvo para aflibercept comparado con bevacizumab (18,1 *versus* 13,3 letras respectivamente [$p = 0,02$]). En pacientes con visiones iniciales mejores a 20/50 no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento. Asimismo, los pacientes tratados con aflibercept requirieron menos fotocoagulación láser. En cuanto al número de inyecciones y complicaciones, estos fueron similares para los tres grupos.

Resum

El protocolo T és un assaig clínic prospectiu i aleatoritzat que compara l'eficàcia i seguretat de aflibercept, bevacizumab i ranibizumab intravítre per l'edema macular diabètic amb afectació central en 660 pacients diabètics amb agudeses visuals entre 20/320 i 20/32. Per protocol es van realitzar injeccions cada 4 setmanes durant els primers 6 mesos, menys si l'agudeses visual era 20/20 o si s'objectivava un gruix menor o igual a 250 micres, sense millora ni empitjorament amb les dues últimes injeccions. A partir dels 6 mesos s'aturava el tractament si no hi havia canvis en l'agudeses visual o el gruix central, a més d'administrar-fotocoagulació làser focal o en reixeta modificada en edemes maculars persistents. Durant el primer any de seguiment, el canvi mitjà en l'agudeses visual va ser estadísticament superior per al grup tractat amb aflibercept, amb més diferència en subjectes amb visions inicials de 20/50 o pitjor si es estratificava per agudeses visual inicial: 18,9 lletres amb aflibercept *versus* 11,8 lletres amb bevacizumab [$p < 0,001$], i 14,2 lletres per ranibizumab [$p = 0,003$]. No obstant això, durant el segon any de seguiment aquesta diferència només es va mantenir per aflibercept comparat amb bevacizumab (18,1 *versus* 13,3 lletres respectivament [$p = 0,02$]). En pacients amb visions inicials millors a 20/50 no es van trobar diferències entre els grups de tractament. Així mateix, els pacients tractats amb aflibercept van requerir menys fotocoagulació làser. Quant al nombre d'injeccions i complicacions, aquests van ser similars per als tres grups.

Abstract

The T protocol is a prospective, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of intravitreal injections of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab for diabetic central macular edema in 660 diabetic patients with visual acuity between 20/32 and 20/320. Injections were performed every 4 weeks for the first 6 months, unless visual acuity was 20/20 and central retinal thickness equal or less to 250, and no improvement or worsening was observed with the two last injections. From the 6-month visit, treatment was discontinued if there were no changes in visual acuity or central thickness. Furthermore, focal or modified grid laser photocoagulation was administered in persistent macular edema. During the first year of follow-up, the mean change in visual acuity was statistically higher for the group treated with aflibercept, with a greater difference in subjects with initial vision of 20/50 or worse if stratified by initial visual acuity: 18.9 letters with aflibercept *versus* 11.8 letters with bevacizumab [$p < 0.001$] and 14.2 letters for ranibizumab [$p = 0.003$]. However, during the second year of follow-up, this difference only remained for aflibercept compared with bevacizumab (18.1 *versus* 13.3 letters respectively [$p = 0.02$]). Patients with initial visual acuity better than 20/50 showed no differences between treatment groups. Additionally, patients treated with aflibercept required less laser photocoagulation treatment. The number of injections and complications was similar for all three groups.

7.4.2. Protocolo T

Protocol T

P. Martí Rodrigo¹, L. Distefano², A. Boixadera Espax²

¹Médico residente de Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ²Médico adjunto de Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Laura Distefano

E-mail: laura.distefano@outlook.com

Protocolo T

Introducción

El Protocolo T¹ es un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que compara la eficacia y seguridad de aflibercept, bevacizumab y ranibizumab intravítreos para el tratamiento del edema macular diabético. Fue realizado por el grupo *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) y financiado por la entidad gubernamental americana *National Institutes of Health* (NIH).

Método

En este estudio participaron 660 pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 o 2, mayores de 18 años, con edema macular con afectación central. Los sujetos debían tener una mejor agudeza visual corregida (MAVC) basal entre 24 y 78 letras, en una escala de 0-100, en al menos uno de los ojos, lo que en la escala Snellen se corresponde aproximadamente a 20/320-20/32. No debían haber recibido tratamiento previo para el edema macular con

antiangiogénicos en los últimos 12 meses, ni de ningún otro tipo (corticoides, fotocoagulación con láser o cirugía) en los 4 meses previos.

Se incluyó un ojo de cada paciente, aleatorizándose a tratamiento con aflibercept (2 mg), ranibizumab (0,3 mg) o bevacizumab (1,25 mg) en una proporción 1:1:1. Se utilizó la misma metodología para las inyecciones intravítreas en los 89 centros que participaron en el estudio.

El protocolo de tratamiento fue de una inyección inicial y luego cada 4 semanas, a menos que la agudeza visual (AV) fuera 20/20 y se objetivara un grosor macular idóneo (grosor central ≤ 250 micras en SD-OCT), sin mejoría ni empeoramiento con las últimas dos inyecciones. La mejoría fue definida como un aumento de cinco o más letras o una disminución $\geq 10\%$ del grosor central, y el empeoramiento como un descenso de cinco o más letras o un aumento $\geq 10\%$ del grosor central.

A partir de los 6 meses se utilizó el concepto de estabilidad si no había cambios en la MAVC ni en el grosor central, y se detenía el tratamiento, para reiniciarlo en caso de empeoramiento; asimismo,

en caso de necesidad se realizó fotocoagulación con láser focal, en rejilla modificada o ambos, a partir de los 6 meses, en aquellos pacientes con edema macular persistente.

La variable principal de estudio fue el cambio medio en la AV al año de seguimiento, comparada con la basal¹. Se continuó el seguimiento durante el segundo año y los resultados han sido recientemente publicados².

Resultados

La muestra de 660 pacientes se componía de un 47% de mujeres, un 65% de sujetos de raza blanca, y con una edad media de 61 ± 10 años. El 90% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. La MAVC presentaba una media de $64,8 \pm 11,3$ letras, que se corres-

ponde aproximadamente a 20/50 en la escala Snellen. El grosor central inicial medio era de 412 ± 130 micras. Las características basales de las tres muestras iniciales eran comparables entre ellas.

El número de inyecciones requeridas por cada grupo durante los 2 años de seguimiento fue de 15, 16 y 15 para aflibercept, bevacizumab y ranibizumab, respectivamente (9, 10 y 10 durante el primer año para cada grupo).

El porcentaje de sujetos que requirió fotocoagulación con láser durante los 2 años de seguimiento fue del 41%, el 64% y el 52%, respectivamente, para aflibercept, bevacizumab y ranibizumab, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p = 0,001$ global, $p < 0,001$ aflibercept vs. bevacizumab, $p = 0,04$ aflibercept vs. ranibizumab, y $p = 0,01$ ranibizumab vs. bevacizumab).

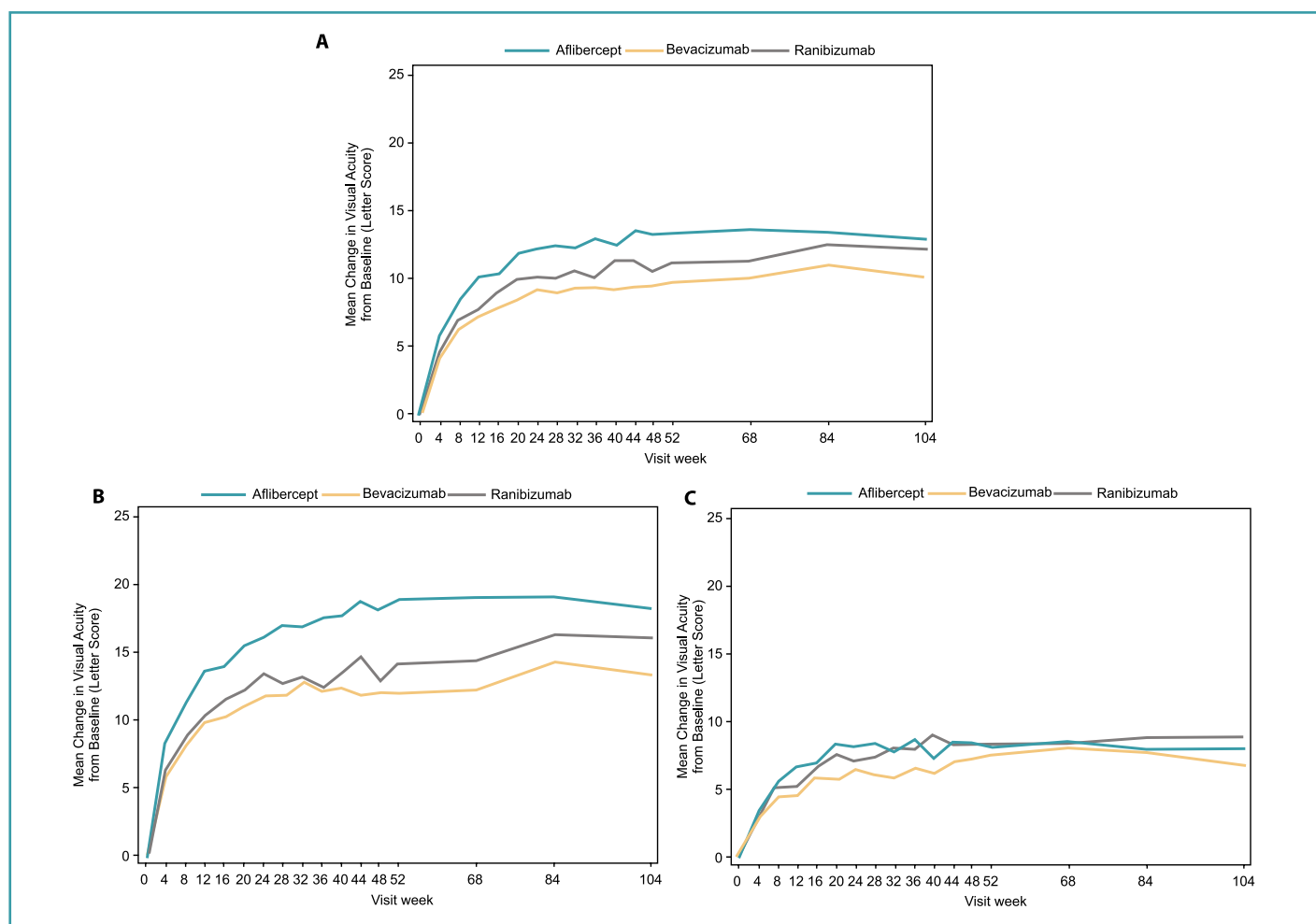


Figura 1. Evolución en el cambio de la agudeza visual estratificado por agudeza visual inicial. **(A)** Grupo completo. **(B)** 20/50 o peor (<69 letras). **(C)** 20/32 a 20/40 (≥69 letras).

El cambio medio en la MAVC al año de seguimiento fue de 13,3 letras para aflibercept, estadísticamente superior a las 9,7 letras obtenidas con bevacizumab ($p < 0,001$) y las 11,2 letras con ranibizumab ($p = 0,03$). Al final del segundo año, la AV mejoró respecto a la basal en 12,8, 10,0 y 12,3 letras para aflibercept, bevacizumab y ranibizumab, respectivamente, siendo en este caso estadísticamente significativa ($p = 0,02$) solo la diferencia entre aflibercept y bevacizumab (Figura 1A).

Esta mejoría en la AV final estaba condicionada por la AV inicial, encontrándose que era mayor en el grupo con peor visión inicial (Tabla 1). En concreto, aquellos pacientes con AV inicial < 69 letras (aproximadamente el 50% de la cohorte) obtuvieron una mejoría, al año, de 18,9, 11,8 y 14,2 letras respecto a la basal, y de 18,1, 13,3 y 16,1 letras a los 2 años, respectivamente, para aflibercept, bevacizumab y ranibizumab (Figura 1B). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de aflibercept respecto a bevacizumab ($p < 0,001$) y con aflibercept comparado con ranibizumab ($p = 0,003$) durante el primer año; sin embargo, en el segundo año solo mantuvo la significación estadística la diferencia entre aflibercept y bevacizumab ($p = 0,02$). En aquellos pacientes

con una AV inicial ≥ 69 letras no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los fármacos (Figura 1C).

En cuanto al efecto sobre el grosor central, la disminución media del mismo al final del segundo año de seguimiento fue de 171 μm con aflibercept, 126 μm con bevacizumab y 149 μm con ranibizumab. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para aflibercept respecto a bevacizumab ($p < 0,001$) y para ranibizumab frente a bevacizumab ($p < 0,001$). El número de ojos con un grosor central menor de 250 μm en la última visita fue de 141 (71%), 75 (41%) y 121 (61%) para aflibercept, bevacizumab y aflibercept, respectivamente. Esta disminución del grosor macular también difirió dependiendo de la AV inicial (Tabla 2).

El perfil de seguridad fue similar en los diferentes grupos de tratamiento: no se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos oculares (un caso de endoftalmitis en cada grupo de antiangiogénico), eventos adversos graves, hospitalización o muerte. Sí se observó un mayor número de eventos cardiovasculares, ligeramente significativo (ictus no fatales y muertes por causa vascular), en el grupo de ranibizumab ($p = 0,047$).

Agudeza visual			Fármaco antiangiogénico			Significación estadística (p)		
			Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept vs. bevacizumab	Ranibizumab vs. bevacizumab	Aflibercept vs. ranibizumab
AV media inicial			56,2 letras (0,25)	56,6 letras (0,25)	56,5 letras (0,25)			
AV inicial <69 letras (<0,5)	Primer año	Mejoría ≥10 letras	77%	60%	69%	0,02	0,28	0,20
		Mejoría ≥15 letras	67%	41%	50%	<0,001	0,34	0,008
		Cambio medio	+18,9 letras	+11,8 letras	+14,2 letras	<0,001	0,21	0,003
	Segundo año	Mejoría ≥10 letras	76%	66%	71%	0,35	0,57	0,57
		Mejoría ≥15 letras	58%	52%	55%	0,74	0,75	0,75
		Cambio medio	+18,1 letras	+13,3 letras	+16,1 letras	0,02	0,18	0,18
AV inicial ≥69 letras (≥0,5)	Primer año	Mejoría ≥10 letras	50%	45%	50%	0,82	0,82	0,95
		Mejoría ≥15 letras	18%	16%	15%	0,73	0,73	0,73
		Cambio medio	+8 letras	+7,5 letras	+8,3 letras	0,69	0,69	0,69
	Segundo año	Mejoría ≥10 letras	50%	41%	46%	0,52	0,59	0,59
		Mejoría ≥15 letras	20%	17%	19%	0,89	0,89	0,89
		Cambio medio	+7,8 letras	+6,8 letras	+8,6 letras	0,51	0,31	0,51
AV: Agudeza visual.								

Tabla 1. Resultados visuales al año y a los 2 años de seguimiento, estratificados por agudeza visual inicial.

Grosor en subcampo central			Fármaco antiangiogénico			Significación estadística (p)		
			Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept vs. bevacizumab	Ranibizumab vs. bevacizumab	Aflibercept vs. ranibizumab
Grosor inicial			452 µm	467 µm	431 µm			
AV inicial <69 letras (<0,5)	Primer año	Mejoría ≥10 letras	-210 µm	-135 µm	-176 µm	<0,001	<0,001	0,22
		Mejoría ≥15 letras	70%	39%	56%	<0,001	0,02	0,02
	Segundo años	Mejoría ≥15 letras	-211 µm	-185 µm	-174 µm	0,01	0,19	0,19
		Cambio medio	75%	46%	66%	<0,001	0,02	0,08
AV inicial ≥69 letras (≥0,5)	Primer año	Mejoría ≥15 letras	-129 µm	-67 µm	-119 µm	<0,001	<0,001	0,06
		Cambio medio	62%	34%	60%	<0,001	<0,001	0,79
	Segundo año	Mejoría ≥15 letras	-133 µm	-68 µm	-125 µm	<0,001	<0,001	0,26
		Cambio medio	67%	37%	64%	<0,001	<0,001	0,81
AV: Agudeza visual.								

Tabla 2. Resultados del grosor macular central, estratificados por agudeza visual inicial.

Discusión

Este es el primer estudio independiente de la industria que evalúa las posibles diferencias de eficacia entre aflibercept, bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético. Los tres fármacos antiangiogénicos consiguieron una mejoría sustancial de la AV durante los 2 años de tratamiento, efecto que difería en función de la AV inicial. Tanto al año como a los 2 años, los ojos con mejor AV inicial no mostraban diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, en aquellos ojos con peor AV (<20/50) la ventaja significativa de aflibercept sobre ranibizumab observada durante el primer año fue menor durante el segundo año, perdiendo la significación estadística. Por otro lado, aflibercept mantuvo su superioridad estadística en términos de AV respecto a bevacizumab, tanto durante el primer año como durante el segundo año de seguimiento.

En cuanto a la relevancia clínica de los resultados, las importantes diferencias observadas entre aflibercept y los otros dos fármacos en ojos con AV <20/50 al año no se mantuvieron a los 2 años de seguimiento. La diferencia relativa en porcentaje de ojos en el grupo de aflibercept que había ganado 15 letras o más al año fue un 63% mayor que con bevacizumab (67% vs. 41%) y un 34% mayor que con ranibizumab (67% vs. 50%). Sin embargo, a los 2 años, estas diferencias relativas eran solamente del 12% (58 vs. 52%) y

del 5% (58 vs. 55%), respectivamente. Resultados similares para mejorías de 10 o más letras a los 2 años justifican el replantearse si las diferencias observadas conllevan una relevancia clínica real.

En los resultados del primer año, bevacizumab fue menos eficaz reduciendo el grosor central respecto a los otros dos fármacos; esta diferencia persistió a los 2 años solo en el grupo con mejor AV inicial. Ya que no se ha observado en este grupo una superioridad en términos de AV final para ninguno de los fármacos, los autores señalan que este hallazgo podría carecer de importancia clínica.

El número de inyecciones fue similar en los tres brazos de tratamiento, requiriendo aproximadamente la mitad de inyecciones el segundo año respecto al primero. El número de tratamientos láser requerido fue menor en el grupo tratado con aflibercept, pero al formar parte del protocolo de tratamiento en los tres brazos no es posible separar el propio efecto del láser del producido por el fármaco. El hallazgo sí sugiere que aflibercept podría ser superior para disminuir el grosor macular.

El perfil de seguridad de los tres agentes fue bueno en cuanto a complicaciones oculares y sistémicas. Aunque hubo más eventos de ictus no fatales y muertes vasculares en el grupo de ranibizumab, los resultados observados en otros estudios han sido contradictorios en este sentido. Asimismo, el tamaño del estudio es insuficiente para valorar el perfil de seguridad.

Los puntos fuertes de este estudio son el excelente cumplimiento con el régimen de retratamiento estricto (98%). Además, de los participantes vivos, el 90% completaron el estudio, haciendo poco probable la aparición de sesgos por pérdidas. Otro posible sesgo se podría producir por el desenmascaramiento de los pacientes al año de seguimiento por la publicación, pero solo un participante cambió de brazo de tratamiento durante el segundo año.

Bevacizumab

Introducción

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El fármaco no está diseñado para uso intraocular, pero esta vía de administración está ampliamente aceptada, siendo en la actualidad su uso generalizado³.

El estudio BOLT, un ensayo clínico aleatorizado, controlado y enmascarado, demostró un mayor beneficio con bevacizumab frente a fotocoagulación con láser macular a los 12 meses de seguimiento. Este efecto se relacionó con la MAVC final media (56 frente a 50 letras, $p = 0,0006$), con el cambio medio de AV desde la basal (8 comparado con $-0,5$ letras, $p = 0,0002$) y con la mejoría de ≥ 10 letras al final del seguimiento (*odds ratio* de 5,1 a favor de bevacizumab)⁴.

En abril de 2016 se publicó en la revista de la Academia Americana de Oftalmología el estudio *A crossover Design for Comparative Efficacy*, aleatorizado y a doble ciego, con diseño cruzado y 56 pacientes, para valorar la eficacia de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético⁵.

Los participantes del estudio fueron pacientes con diabetes tipo 1 o 2, con edema macular diabético que incluyese la fovea, con una MAVC en ETDRS de 78 a 24 letras (equivalente a Snellen 20/32-20/400) y con un grosor central $\geq 330 \mu\text{m}$; de cada paciente podían ser incluidos uno o ambos ojos. Los criterios de exclusión fueron el tratamiento previo con panretinofotocoagulación, láser focal o láser en rejilla, el tratamiento en los últimos 3 meses con dispositivos de liberación de corticoides, inyecciones de anti-VEGF en los 2 meses previos o cuatro inyecciones de anti-VEGF en el año anterior, así como vitrectomía previa.

Los ojos incluidos en el estudio recibieron una pauta de nueve inyecciones intravítreas en uno de los cuatro patrones siguientes: R-R-B, R-B-B, B-B-R, B-R-R, siendo "B" tres inyecciones de bevacizumab y "R" tres inyecciones de ranibizumab. Los resultados se valoraban a las 4 semanas de la tercera inyección de cada serie de tres intravítreas.

Resultados

Entre 2012 y 2014 se incluyeron en el estudio 56 pacientes, con seis de ellos participando con ambos ojos en el estudio (en cuyo caso se establecían pautas de tratamiento inversas entre un ojo y el otro, por ejemplo OD: R-R-B y OI: B-R-R). Solo un participante abandonó el estudio al presentar un ictus hemorrágico en el grupo R-B-B; el resto completaron todas las visitas. Ningún paciente recibió tratamiento con láser ni otros tratamientos para el edema macular diabético.

Basándose en modelos lineales de efectos cruzados, la mejoría visual a los 3 meses fue de 5,3 letras (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 3,2-7,4) para bevacizumab y 6,6 letras (IC95%: 4,5-8,7) para ranibizumab, con una diferencia de 1,3 letras (IC95%: 0,07-2,5, $p = 0,039$). Para el grosor macular el cambio fue de $-89 \mu\text{m}$ (IC95%: -116 a $62 \mu\text{m}$) para bevacizumab y de $-137 \mu\text{m}$ (IC95%: -164 a $-110 \mu\text{m}$), con una diferencia estimada de $-48 \mu\text{m}$ (IC95%: -65 a $-31 \mu\text{m}$, $p < 0,001$).

No se encontró interacción de los periodos de tratamiento, implicando que las diferencias entre ambos fármacos fueron similares en todos los periodos.

Al igual que en el estudio *Protocolo T* del DRCR.net, la mejoría en la AV venía condicionada por la AV inicial. En este estudio también se estratificó por pacientes que veían 69 o más letras y menos de 69 letras (Snellen 20/40).

Los ojos con mejor AV inicial mejoraron 4,9 letras (IC95%: 2,0-7,8) con bevacizumab y 5,3 (IC95%: 2,4-8,2) con ranibizumab. El cambio en el grosor macular fue de $-144 \mu\text{m}$ (IC95%: -182 a $-106 \mu\text{m}$) con bevacizumab y $-184 \mu\text{m}$ (IC95%: -221 a $-147 \mu\text{m}$) con ranibizumab, a las 36 semanas.

Los ojos con peor AV inicial mejoraron 8,6 letras (IC95%: 6,0-11,2) con bevacizumab y 10,5 letras (IC95%: 7,9-13,1) con ranibizumab. El cambio en el grosor macular fue de $-117 \mu\text{m}$ (IC95%: -150 a $-84 \mu\text{m}$) con bevacizumab y $-170 \mu\text{m}$ (IC95%: -203 a $-137 \mu\text{m}$) con ranibizumab, a las 36 semanas.

No se presentó ninguna reacción adversa; únicamente hay constancia de un ictus hemorrágico en un paciente en tratamiento con ranibizumab.

Conclusiones

Aflibercept, bevacizumab y ranibizumab demostraron resultados similares en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento del edema macular diabético, aunque solo aflibercept y ranibizumab están aprobados para esta indicación. Al agrupar por AV inicial, en los pacientes con AV inicial mejor o igual a 0,5 no se encontraron diferencias entre los tres grupos. Sin embargo, en los pacientes con AV inicial menor de 0,5, aflibercept obtuvo mejores resultados respecto a bevacizumab, aunque esta diferencia disminuyó en el segundo año de seguimiento, y frente a ranibizumab solo se observó durante el primer año. Por otro lado, habría que considerar si las pequeñas diferencias, aunque estadísticamente significativas, son clínicamente relevantes. Los resultados respecto a la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares con ranibizumab son inconsistentes con ensayos clínicos previos.

Bibliografía

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LR, Aiello LP, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-203.
2. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LR, Bressler SB, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1351-9.
3. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías de práctica clínica de la SERV. 1ª revisión, 2012. Disponible en: <http://www.serv.es>
4. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, *et al.* A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1078-86.
5. Wiley HE, Thompson DJS, Bailey C, *et al.* A crossover design for comparative efficacy. *Ophthalmology.* 2016;123(4):841-9.