RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

CATT: Ranibizumab frente a Bevacizumab para degeneración macular neovascular asociada a la edad.

Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ, on behalf of the CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897-908.

Abreviaturas: **AAR**: aumento absoluto del riesgo; **ACV**: accidente cerebrovascular; **AIT**: ataque isquémico transitorio; **CV**: cardiovascular; **DE**: desviación estándar; **DM**: diabetes mellitus; **DMAE:** degeneración macular asociada a la edad; **GPC:** guía de práctica clínica; **HR:** hazard ratio; **IAM**: infarto agudo de miocardio; **IC**: intervalo de confianza; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo; **RRR**: reducción relativa del riesgo; **VEGF**: vascular endothelial growth factor, factor de crecimiento endotelial vascular; **TCO**: tomografía de coherencia óptica.

I. INTRODUCCIÓN.

En 2005 un ensayo clínico estableció el grado de eficacia de Ranibizumab en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), la principal causa de ceguera "legal" en Estados Unidos. Previamente los oftalmólogos habían utilizado Bevacizumab "fuera de indicación" (off-label) para tratar esta enfermedad, aunque originariamente se autorizó para el tratamiento del cáncer de colon metastásico. Ambos comparten el mismo modo de acción, consistente en la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), citocina principal responsable del crecimiento de vasos sanguíneos. El desconocimiento de la seguridad intravítrea del Bevacizumab al comienzo obligó a utilizarlo únicamente cuando había signos de enfermedad activa. A partir de ahí fueron aumentando datos de eficacia y seguridad, si bien a través de muchas series de casos clínicos y no de ensayos clínicos, por lo que su calidad de evidencia era baja.

Cuando la FDA autorizó la comercialización de Ranibizumab con indicación para la DMAE neovascular, se produjo un conflicto de patente de indicación registrada, o más bien económico, pues ambos fármacos pertenecen a Genentech y el precio de comercialización del nuevo era muy superior. Pero antes que esto era necesario comparar los perfiles de eficacia y seguridad de ambos fármacos y mejorar la pauta de dosificación para la menor utilización segura y eficaz posible. Esta necesidad ha venido a satisfacerla el Instituto Nacional del Ojo de Estados Unidos, a través del CATT, un estudio multicéntrico en el que han participado 861 colaboradores en 44 clínicas oftalmológicas del país.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad relativas del tratamiento de la DMAE neovascular subfoveal con Ranibizumab y Bevacizumab pautados mensualmente, y Bevacizumab y Ranibizumab pautados "cuando necesario", refiriéndose a aplicados cuando haya signos de neovascularización.

Duración planificada: 1 año.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio controlado (actuando como control Ranibizumab mensual), aleatorizado por bloques y estratificado por clínicas, multicéntrico, doble ciego para los brazos de Ranibizumab y Bevacizumab en pauta mensual, y abierto para los brazos Ranibizumab y Bevacizumab pautados "cuando necesario". Habida cuenta de que hay 4 grupos que se comparan de 2 en 2, se establecen 6 comparaciones entre ellos. Para conseguir un nivel significación estadística global del 0,025 (1 cola) hay que exigir un nivel de significación para cada una de las 6 comparaciones de 0,025/6 = 0,0042 (una cola), según la corrección de Bonferroni.

Nivel de significación 0,0042 (una cola), potencia 90% para rechazar la hipótesis de no inferioridad, consistente en un Margen de No Inferioridad (MNI) de 5 letras y desviación

estándar (DE) de 15 letras entre cada una de las 6 diferencias de medias en la variable principal **[Cambio en la media de agudeza visual en 1 año]**. El MNI de 5 letras se obtiene del estudio MARINA[1] y la Desviación Estándar de 15 letras se obtiene de los estudios VIP, MARINA y otros de Genentech no publicados. Con estos requisitos el tamaño de muestra obtenido es de 277 pacientes por cada grupo, que aumentan hasta 300 por esperar un 8% de pérdidas o mortalidad.

Los datos se analizan con técnicas estadísticas para comparación de datos independientes: chi cuadrado para proporciones y *t* de Student para diferencias de medias. El ANOVA se utiliza para la diferencia en las variables continuas entre los cuatro grupos, la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables ordinales y la regresión multivariante y regresión logística (modelo de Cox) para obtener las Odds Ratios y los Hazards Ratios crudos y sucesivos ajustes por las variables de interés.

CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS MEDIAS			
DM (Diferencia de Medias)	5		
s (Desv Estándar)	15		
c = DM / s	0,33		
Para un error alfa (2 colas)	0,833%	=> $Z_{\alpha/2}$ =	2,638
Para un error beta (1 cola)	10%	=> Z_{β} =	1,282
n (cada grupo) =	**277**		
2n (total) =	**554**		

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

1º Criterios de inclusión: Edad ≥ 50 años con agudeza visual entre 20/25 y 20/320 en el test electrónico de agudeza visual y con neovascularización, líquido o hemorragia debajo de la fóvea. Los signos de neovascularización coroidea activa se definieron como: a) presencia de líquido, manifestado mediante Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) a lo largo del tiempo; b) nueva o persistente hemorragia; c) reducción de la agudeza visual respecto a exámenes previos; o d) fugas del colorante o incremento del tamaño de la lesión, manifestado mediante angiografía con fluoresceína.

2º Criterios de exclusión: Paciente ya tratado de neovascularización coroidea debido a DMAE en el ojo de estudio; tratamiento intravenoso previo con Bevacizumab; historia de cirugía submacular u otra cirugía para DMAE en el ojo de estudio; utilización concurrente de fármacos anti-VEGF; haber participado en estudios de investigación ocular con fármacos en los 30 días previos; estar participando en un estudio clínico sobre el otro ojo; enfermedad intraocular concomitante que pueda comprometer los resultados del estudio.

D) VARIABLES DE MEDIDA:

1º Variable primaria: **[Cambio en la media de agudeza visual en 1 año]**.

2º Variables secundarias: Se detallan en las tablas de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS:

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, se aleatorizaron los bloques, estratificados por clínicas.

[1] El estudio MARINA mostró una diferencia de medias en el cambio de la agudeza visual en 52 semanas entre una dosis fija de Ranibizumab y placebo fue de 17 letras en 52 semanas. Una diferencia de -5 letras respecto a Ranibizumab mantiene el 29% de su mejor efecto frente a placebo.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control:

1) Ranibizumab mensual, 301 pacientes.
2) Bevacizumab mensual, 286 pacientes.
3) Ranibizumab cuando necesario (sólo cuando están presentes signos de neovascularización activa), 298 pacientes.
4) Bevacizumab cuando necesario (sólo cuando están presentes signos de neovascularización activa), 300 pacientes.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí en el inicio, salvo Ataque Isquémico Transitorio (AIT). Resumidamente fueron: Edad 79 años (DE 7,6); Mujeres 62%; Raza blanca 98.5%; MORBILIDAD: IAM 11,8%; ACV 6%; AIT 4%, 8,7%, 4%, 6,3%, *p*=0,04; Presión sanguínea 135/75 mm Hg; Puntuación de la agudeza visual escala ETDRS (de 0 a 97) y escala Snellen (de 20/12 a 20/800) equivalente: a) *68-82 letras, 20/25-40*: 35,8%; b) *57-67 letras, 20/50-80*: 37,4%; c) *38-52 letras, 20/100-160*: 19,9%%; d) *23-37 letras, 20/200-320*: 6,9%; Agudeza visual media 60,5 letras (DE 13,5); Espesor total de la fóvea[2] 460 micrómetros (DE 186); Espesor de la retina más espesor del fluido subfoveal de la fóvea 251 micrómetros (DE 120); Implicación del centro foveal: a) Neovascularización coroidea 58,1%; b) Fluido 26,6%; Hemorragia 7,8% ; Otros 5,8%; No neovascularización coroidea o imposible de graduar 1,5%.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí y Sí para el fármaco, pero no para la pauta (mensual o cuando necesidad). **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí para el fármaco y la pauta.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS:

1º Pauta de tratamientos y cuidados: En todos los casos se aplica sólo al ojo de estudio. Ranibizumab, una inyección comercial de 0,05 ml de una disolución que contiene 0,05 mg de principio activo. Bebacizumab, una inyección re-acondicionada de 0,05 ml de una disolución que contiene 1,25 mg de principio activo.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 1 año.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas: No indica si hay abandonos por efectos adversos u otras causas. La información disponible es que 1185 que cumplieron los criterios de elegibilidad, pero fueron confirmados 1143 (96,5%). Todos éstos salvo 3 pacientes tuvieron evidencia de neovascularización y continuaron con el tratamiento asignado. Entre los 1161 pacientes vivos tras 1 año, estuvieron disponibles las puntuaciones de agudeza visual de 1105 (95,2%), oscilando la proporción entre 938% y 97,3% entre los 4 grupos.

Pérdidas: En 40 casos en los que se perdió el examen de los 12 meses, se utilizaron los datos de un examen posterior (hasta 64 semanas).

[2] El espesor total de la fóvea incluye la retina, fluido subretinal, neovascularización coroidea y elevación del epitelio pigmentario de la retina.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo…): El artículo declara que todos los análisis se hicieron por intención de tratar, pero no explica cómo lo lleva a cabo, pues la tabla de resultados está referida a los 1105 pacientes y no sabemos si estaban incluidos en éstos los 40 casos perdidos a las 52 semanas, pero recuperados a las 64 semanas.

C) RESULTADOS:

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Diferencia de Medias (IC) por *t* de Student para datos independientes

Paciente Edad 79 años (DE 7,6) con DMAE neovascular y agudeza visual media 60,5 letras (DE 13,5) en la escala ETDRS)							
ECA CATT, seguimiento 1 año	Ranibizumab mensual (n=284)	Bevacizumab mensual (n= 265)	Ranibizumab cuando necesario (n= 285)	Bevacizumab cuando necesario (n= 271)	Dif Medias (IC 99,2%)	Valor de *p* para la diferencia	Potencia resultante
Media del nº de letras (DE)	68,8 (17,7)	68,4 (18,2)	68,4 (16,4)	66,5 (19,0)			
VARIABLE PRINCIPAL: Ganancia en la media del nº de letras desde el inicio (DE)	8,5 (14,1)	8,0 (15,8)			-0,5 (-3,88 a 2,88)	0,70	1,20%
	8,5 (14,1)		6,8 (13,1)		-1,7 (-4,72 a 1,32)	0,14	12,30%
	8,5 (14,1)			5,9 (15,7)	-2,6 (-5,95 a 0,75)	0,04	28,40%
		8,0 (15,8)	6,8 (13,1)		-1,2 (-4,47 a 2,07)	0,33	4,50%
		8,0 (15,8)		5,9 (15,7)	-2,1 (-5,71 a 1,51)	0,12	13,20%
			6,8 (13,1)	5,9 (15,7)	-0,9 (-4,14 a 2,34)	0,46	2,80%
Media del espesor total de la fóvea, en micrómetros (DE)	266 (125)	300 (149)	294 (139)	308 (127)			
Disminución en la media delespesor total de la fovea, en micrómetros (DE)	196 (176)	164 (181)			-32 (-72,35 a 8,35)	0,04	30,5%
	196 (176)		168 (186)		-28 (-68,2 a 12,2)	0,07	21,0%
	196 (176)			152 (158)	-44 (-83,8 a -4,2)	0,00	62,4%
		164 (181)	168 (186)		4 (-24,51 a 32,51)	0,71	1,1%
		164 (181)		152 (158)	-12 (-53,07 a 29,07)	0,44	3,0%
			168 (186)	152 (158)	-16 (-46,36 a 14,36)	0,30	18,0%
Disminución en la presión sistólica desde el inicio, mm Hg (DE)	2,1 (22,4)	5,4 (18,2)	5,2(20,03	4,5 (20,0)		0,27	
Disminución en la presión diastólica desde el inicio, mm Hg (DE)	0,9 (11,9)	1,4 (11,2)	1,9 (10,2)	2,1 (10,8)		0,63	
Nº tratamientos, media (DE)	11,7 (1,5)	11,9 (1,2)	6,9 (3,0)	7,7 (3,5)		< 0,001	
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética).							

Adjuntamos esta misma tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

2º Efectos adversos:

Paciente Edad 79 años (DE 7,6) con DMAE neovascular y agudeza visual media 60,5 letras (DE13,5) en la escala ETDRS						
ECA CATT, seguimiento 1 año	Ranibizumab mensual (n=301)	Bevacizumab mensual (n=286)	Ranibizumab cuando necesario (n=298)	Bevacizumab cuando necesario (n=300)	Valor de *p* para la diferencia entre grupos	Valor de *p* para la diferencia entre fármacos
EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS GRAVES						
Muerte por todas las causas	4 (1,3%)	4 (1,4%)	5 (1,7%)	11 (3,7%)	0,18	0,22
Muerte por causa CV	2 (0,7%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,57	0,38
IAM no fatal	2 (0,7%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0,78	0,73
ACV no fatal	3 (1,0%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	0,88	1,00
Ataque isquémico transitorio	1 (0,3%)	0,00	2 (0,7%)	3 (1,0%)	0,48	1,00
Eventos arteriotrombóticos	7 (2,3%)	6 (2,1%)	6 (2,0%)	8 (2,7%)	0,97	0,85
Eventos trombóticos venosos	0,00	4 (1,4%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0,08	0,28
EVENTOS OCULARES EN EL OJO DE ESTUDIO						
Endoftalmitis (*)	2 (0,7%)	4 (1,4%)	0,00	0,00	0,03	0,45
Pseudoendoftalmitis	1 (0,3%)	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00
(*) Se produjeron 6 / 587 (1,02%) endolftalmitis con la pauta mensual frente a 0 / 598 (0%) con la pauta "cuando necesario", AAR 1,02% (IC 95% 0,21% a 1,84%); NND 98 (IC 95% 54 a 489).						

Adjuntamos esta misma tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CONFLICTO DE INTERESES Y VALIDEZ DEL ESTUDIO.

B) CONFLICTOS DE INTERESES: Este estudio CATT lo ha financiado, diseñado, llevado a cabo, analizado y publicado el Instituto Nacional del Ojo de Estos Unidos.

B) TEST PARA ESTIMAR LA VALIDEZ DE LAS EVIDENCIAS:

¿Pregunta clara y precisa?: Sí
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Sí y Sí para el fármaco, pero no para la pauta. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? Sí
¿Se contabilizaron los abandonos? Sí. ¿Y las pérdidas? Sí
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"? Declara que sí, aunque no explica cómo lo lleva a cabo.

Validez estimada de las evidencias (test GRADE): ALTA.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Los resultados del estudio CATT no muestran diferencias en los beneficios. Efectivamente, no hay diferencias estadísticamente significativas en la variable principal **[Cambio en la media de agudeza visual en 1 año]**. En la variable **[Disminución en la media del espesor total de la fóvea desde el inicio]** no hubo diferencias estadísticamente significativas salvo en la comparación Ranibizumab mensual frente a Bevacizumab cuando necesario, con una diferencia de medias en micrómetros de -44 (IC 98,2%; -83,8 a -4,2).

En cuanto a los riesgos añadidos (seguridad), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos sistémicos graves: Mortalidad por todas las causas, Mortalidad por causa cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal, Ataque isquémico transitorio, Eventos arteriotrombóticos, Eventos trombóticos venosos. En los eventos adversos oculares, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la Pseudoendoftalmitis, y en la Endoftalmitis hubo similitud entre los fármacos, pero hubo un número mayor de pacientes con la pauta mensual que con la pauta "cuando necesario", si bien con una magnitud de efecto de bajo a muy bajo: AAR 1,02% (IC 95% 0,21% a 1,84%); NND 98 (IC 95% 54 a 489).

Los inconvenientes son mayores con la pauta mensual que con la pauta "cuando necesario", pues el número de tratamientos precisos en las 52 semanas fue 11,7 con Ranibizumab mensual, 11,9 con Bevacizumab mensual, 6,9 con Ranibizumab cuando necesario y 7,7 con Bevacizumab cuando necesario.

El coste por inyectable es de 825 euros de Ranibizumab y 33 euros de Bevacizumab, pues se vienen obteniendo 10 inyectables con 1,25 mg de principio activo del vial con 100 mg de Bevacizumab en 4 ml de disolución, cuyo precio medio contable en los Hospitales del SES es de 100 euros. Como cada vial de Ranibizumab contiene 2,3 mg de materia activa en 0,23 ml de disolución, si logra optimizarse un vial de Ranibizumab para obtener 2 inyectables con 0,05 mg de principio activo, el precio por inyección sería 412 euros. Según el estudio CATT el número óptimo de inyecciones por año es de 6,9 con Ranibizumab y de 7,7 con Bevacizumab. Asumiendo estas dos optimizaciones, el coste anual por paciente sería 2835 euros con Ranibizumab y con 253 euros con Bevacizumab. Si el número de pacientes con DMAE neovascular en Extremadura es cercano a 4.376, el coste ascendería a 12.448.502 y 1.107.503 euros respectivamente.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de edad 79 años (DE 7,6) con DMAE neovascular y agudeza visual media 60,5 letras (DE 13,5) en la escala ETDRS según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte a favor** de

utilización de Bevacizumab frente a Ranibizumab, así como de la pauta "cuando necesario" frente a la pauta mensual.

Justificación:
A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el **[Cambio en la media de agudeza visual en 1 año]** entre los cuatro grupos: Ranibizumab mensual, Bevacizumab mensual, Ranibizumab cuando necesario y Bevacizumab cuando necesario. Tampoco las hubo en la **[Disminución en la media del espesor total de la fóvea desde el inicio]**, salvo para la comparación Ranibizumab mensual frente a Bevacizumab cuando necesario. Los riesgos añadidos (seguridad) en 1 año no muestran diferencias entre los cuatro grupos.
B) INCONVENIENTES: No hay diferencia entre fármacos, pero la pauta "cuando necesario" resulta preferible a la pauta mensual.
C) COSTES: Asumiendo 6,9 inyecciones por año con Ranibizumab y 7,7 con Bevacizumab, y asumiendo que pudieran obtenerse dos inyectables del vial original de Ranibizumab, el coste anual por paciente sería 2.835 euros con Ranibizumab y con 253 euros con Bevacizumab. Si el número de pacientes con DMAE neovascular en Extremadura es cercano a 4.376, el coste ascendería a 12.448.502 y 1.107.503 euros por año respectivamente.

VI. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.
2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.
3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes?: Sí, refiriéndose a Bevacizumab pautado "cuando necesario".

Diferencia de Medias (IC) por *t* de Student para datos independientes

Paciente Edad 79 años (DE 7,6) con DMAE neovascular y agudeza visual media 60,5 letras (DE 13,5) en la escala ETDRS)							
ECA CATT, seguimiento 1 año	Ranibizumab mensual (n=284)	Bevacizumab mensual (n= 265)	Ranibizumab cuando necesario (n= 285)	Bevacizumab cuando necesario (n= 271)	Dif Medias (IC 99,2%)	Valor de *p* para la diferencia	Potencia resultante
Media del nº de letras (DE)	68,8 (17,7)	68,4 (18,2)	68,4 (16,4)	66,5 (19,0)			
VARIABLE PRINCIPAL: Ganancia en	8,5 (14,1)	8,0 (15,8)			-0,5 (-3,88 a 2,88)	0,70	1,20%
	8,5 (14,1)		6,8 (13,1)		-1,7 (-4,72 a 1,32)	0,14	12,30%
la media del nº de letras desde el	8,5 (14,1)			5,9 (15,7)	-2,6 (-5,95 a 0,75)	0,04	28,40%
		8,0 (15,8)	6,8 (13,1)		-1,2 (-4,47 a 2,07)	0,33	4,50%
		8,0 (15,8)		5,9 (15,7)	-2,1 (-5,71 a 1,51)	0,12	13,20%
inicio (DE)			6,8 (13,1)	5,9 (15,7)	-0,9 (-4,14 a 2,34)	0,46	2,80%
Media del espesor total de la fóvea, en micrómetros (DE)	266 (125)	300 (149)	294 (139)	308 (127)			
Disminución en la media delespesor	196 (176)	164 (181)			-32 (-72,35 a 8,35)	0,04	30,5%
	196 (176)		168 (186)		-28 (-68,2 a 12,2)	0,07	21,0%
total de la fovea, en micrómetros	196 (176)			152 (158)	**-44 (-83,8 a -4,2)**	**0,00**	62,4%
		164 (181)	168 (186)		4 (-24,51 a 32,51)	0,71	1,1%
		164 (181)		152 (158)	-12 (-53,07 a 29,07)	0,44	3,0%
(DE)			168 (186)	152 (158)	-16 (-46,36 a 14,36)	0,30	18,0%
Disminución en la presión sistólica desde el inicio, mm Hg (DE)	2,1 (22,4)	5,4 (18,2)	5,2(20,03	4,5 (20,0)		0,27	
Disminución en la presión diástólica desde el inicio, mm Hg (DE)	0,9 (11,9)	1,4 (11,2)	1,9 (10,2)	2,1 (10,8)		0,63	
Nº tratamientos, media (DE)	11,7 (1,5)	11,9 (1,2)	**6,9 (3,0)**	**7,7 (3,5)**		**< 0,001**	

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética).

Paciente Edad 79 años (DE 7,6) con DMAE neovascular y agudeza visual media 60,5 letras (DE13,5) en la escala ETDRS						
ECA CATT, seguimiento 1 año	Ranibizumab mensual (n=301)	Bevacizumab mensual (n=286)	Ranibizumab cuando necesario (n=298)	Bevacizumab cuando necesario (n=300)	Valor de *p* para la diferencia entre grupos	Valor de *p* para la diferencia entre fármacos
EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS GRAVES						
Muerte por todas las causas	4 (1,3%)	4 (1,4%)	5 (1,7%)	11 (3,7%)	0,18	0,22
Muerte por causa CV	2 (0,7%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,57	0,38
IAM no fatal	2 (0,7%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0,78	0,73
ACV no fatal	3 (1,0%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	0,88	1,00
Ataque isquémico transitorio	1 (0,3%)	0,00	2 (0,7%)	3 (1,0%)	0,48	1,00
Eventos arteriotrombóticos	7 (2,3%)	6 (2,1%)	6 (2,0%)	8 (2,7%)	0,97	0,85
Eventos trombóticos venosos	0,00	4 (1,4%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0,08	0,28
EVENTOS OCULARES EN EL OJO DE ESTUDIO						
Endoftalmitis (*)	2 (0,7%)	4 (1,4%)	0,00	0,00	0,03	0,45
Pseudoendoftalmitis	1 (0,3%)	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00

(*) Se produjeron 6 / 587 (1,02%) endolftalmitis con la pauta mensual frente a 0 / 598 (0%) con la pauta "cuando necesario", AAR 1,02% (IC 95% 0,21% a 1,84%); NND 98 (IC 95% 54 a 489).