



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

Ranibizumab (solución inyectable) para retinopatía del prematuro (ROP)

Reporte No. 13

Diciembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Sandra Johanna Echeverry-Coral. Bacterióloga. Magister en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

María Constanza Velandia. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del procedimiento técnico-científico y participativo para la determinación de los servicios y tecnologías que no podrán ser financiadas con recursos públicos asignados a la salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud

y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Echeverry-Coral SJ; León Guzmán E. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Ranibizumab solución inyectable para retinopatía del prematuro. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Ranibizumab solución inyectable para retinopatía del prematuro (ROP)

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: ranibizumab

Forma farmacéutica: solución inyectable

Concentración: 10 mg/mL (0,23 mg)

Vía de administración: intraocular (IO)

Indicación INVIMA:

- Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- Disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- Disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- Disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- Disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR), oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central de la retina (OVCR).

Uso UNIRS: retinopatía del recién nacido

2. Pregunta de investigación

¿Es Ranibizumab administrado en solución inyectable vía intravítrea efectivo y seguro para recién nacidos prematuros con diagnóstico de retinopatía del prematuro?

Población	Recien nacidos prematuros con diagnóstico de retinopatía del prematuro (ROP).
Intervenciones	Ranibizumab
Comparador	Terapia Láser, crioterapia, otros medicamentos anti-VEGF.
Desenlaces	<p>Los reportados en la literatura.</p> <p><u>Efectividad:</u> revascularización fisiológica completa, reducción del riesgo de errores refractivos, recurrencia de la enfermedad, tiempo de recurrencia, no supresión de niveles séricos de VEGF.</p> <p><u>Eventos adversos:</u> riesgo de desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, endoftalmitis.</p>

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, donde se incluyeron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) con y sin metanálisis y en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados en los últimos 5 años. Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), y búsqueda de literatura gris (Open gray y Google).

La búsqueda identificó 287 artículos, los cuales fueron cargados en el software Rayyan, los duplicados fueron eliminados y posteriormente, se realizó la selección de los artículos de forma pareada e independiente por dos investigadores, en dos pasos: tamización por título y abstract y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de cada uno de los documentos incluidos en la revisión. Ver anexo 1.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

La evidencia presentada es basada en la mejor evidencia disponible para uso de ranibizumab en pacientes recién nacidos prematuros para el tratamiento de retinopatía del prematuro (ROP). Se incluyeron 6 estudios.

Stahl A, et al (2018) (1) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, doble ciego, multicéntrico, de 2 brazos y grupos paralelos, que incluyó 20 infantes ya sea con ROP posterior bilateral agresiva; ROP estadio 1 con enfermedad, estadio 2 con enfermedad o estadio 3 con y sin enfermedad, en zona 1 o ROP estadio 3 con enfermedad en zona II. 19 infantes fueron distribuidos en dos grupos de acuerdo a la edad gestacional < de 25 semanas (n=11) y > de 25 semanas (n=8); posteriormente cada grupo fue aleatorizado al grupo de 0,12 mg o al de 0,20 mg de ranibizumab. El desenlace primario evaluado fue el número de lactantes que no requirieron terapia de rescate a las 24 semanas posteriores al tratamiento inicial, en donde la terapia de rescate fue definida como la necesidad de fotocoagulación con láser o reinyección de ranibizumab de 0,20 mg a las 4 semanas después del tratamiento del estudio o la necesidad de un tratamiento con láser en cualquier otro momento. El OR para la incidencia de pacientes sin necesidad de rescate fue 1,88 (IC95%: 0,26 a 13,49; P: 0,53) mientras que la de ojos sin necesidad de rescate fue de 2,18 (IC95%: 0,26; 18,19). El HR para necesidad de tratamiento de rescate para el grupo de análisis por protocolo fue de 0,89 (IC95%: 0,06; 14,36) y para análisis del grupo completo de 0,75 (IC95% :0,05; 11,97). Adicionalmente el análisis de desenlaces secundarios mostro que el 60% de ojos en grupo de 0,12 mg de ranibizumab y el 55,6% en el grupo de 0,20 mg permanecieron sin ROP hasta la visita final. Solo dos ojos (uno en el grupo de 0,12 mg y otro en el grupo de 0,20 mg) requirieron terapia de rescate. La recurrencia fue más prevalente en el grupo de 0,20 mg y el 21,1% de los participantes tuvieron recurrencias graves que requirieron un retratamiento. Con relación al proceso de revascularización, se evidenció que esta es más rápida y de forma completa en los ojos que recibieron bajas dosis de anti-VEGF (55% en ojos con dosis de 0,12 mg y 16,7% en ojos con dosis de 0,20 mg). En cuanto a la seguridad, el numero de eventos adversos serios (hemorragia conjuntival, desprendimiento de retina, hemorragia en el sitio de la inyección, edema de cornea, hemorragia retiniana, desorden vascular de retina, falla respiratoria e hipotensión) con sospecha de estar relacionados con el tratamiento fueron observados de manera similar en ambos grupos. Los hallazgos de este ensayo (CARE-ROP) con bajas dosis de ranibizumab (0,12 mg y 0,20 mg), que fueron mas bajas que las dosis del tratamiento actual estándar (bevacizumab), muestra que estas dosis son efectivas en el tratamiento de ROP agudo pese a que las dosis equivalen al 24% y 40% de la dosis estándar para un adulto; adicionalmente se observó que las dosis empleadas no suprimen los niveles plasmáticos de VEGF y producen una vascularización fisiológica favorable, con una bajo riesgo de eventos adversos (1).

El ensayo controlado, prospectivo, aleatorizado realizado en un solo centro por Zhang G, et al (2017)(2), comparó la inyección intravítrea de ranibizumab (0,3 mg) contra la terapia láser en 100 ojos de 50 recién nacidos prematuros con peso al nacer de 2000 g y de \geq 2000 g, con diagnóstico de retinopatía del prematuro binocular de la Zona II que requirió tratamiento (es decir, retinopatía del prematuro con estadio 2+ o 3+ en la zona II). El estudio evaluó como desenlaces primarios la regresión de la enfermedad, la resolución de la neovascularización, la desaparición de la cresta, la recurrencia de la ROP y cualquier tipo de complicación que se prestara. El seguimiento medio después del primer procedimiento en el grupo de ranibizumab fue de 49,94 +/- 14,67 semanas (entre 27,71 y 78,71 semanas) y en el grupo de terapia con láser 54,03 +/- 12,40

semanas (rango entre 23,86 y 77,86 semanas) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de seguimiento entre los 2 grupos ($P = 0,37$). Por otro lado, al momento del último seguimiento (6 meses) ningún lactante tuvo isquemia del segmento anterior, membrana pupilar, opacidad del cristalino, hemorragia vítrea, endoftalmitis o desprendimiento de retina. La recurrencia de ROP después de una inyección de dosis única se presentó en 26 ojos de 13 bebés (52%) en el grupo de ranibizumab, mientras que en el grupo de terapia láser solo 2 ojos de 1 bebé (4%) la desarrollaron. Las tasas de recurrencia presentaron una diferencia estadística significativa entre los grupos de terapia con láser y ranibizumab ($P = 0,001$). Este estudio tuvo algunas limitaciones dadas por el pequeño tamaño de muestra y un periodo de seguimiento corto el cual no fue lo suficientemente potente como para evaluar la seguridad del ranibizumab intravítreo para el tratamiento de la ROP. Por otro lado, los autores informan que al parecer, componentes genéticos pueden ser atribuidos al mecanismo de la ROP y generar diferente respuesta al tratamiento (2).

Stahl A, 2019, (3) mediante un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, de superioridad, de tres brazos, y grupos paralelos, el cual fue registrado (NCT02375971) y realizado en 87 centros de 6 países, enroló 225 recién nacidos con bajo peso al nacer (1500 g) y con diagnóstico de ROP bilateral zona I estadio 1+, 2+, 3, o 3+, o zona II estadio 3+, o ROP posterior agresiva. Los recién nacidos fueron aleatorizados en tres grupos; al grupo 1 ($n=77$) se le administró una inyección intravítrea con dosis de 0,20 mg de ranibizumab, al grupo 2 ($n=74$) se le administró una dosis de ranibizumab de 0,1 mg y al grupo 3 ($n=74$) le practicaron terapia láser. Los desenlaces primarios medidos fueron la eficacia superior del ranibizumab intravítreo (0,2 mg) sobre la terapia con láser en el tratamiento de la ROP, la supervivencia sin ROP activa y los resultados estructurales desfavorables. El tratamiento exitoso con una dosis de 0,20 mg se obtuvo en 45 (66%) de 68 lactantes que recibieron terapia con láser y en 56 (80%) de 70 lactantes que recibieron 0,2mg de ranibizumab (OR comparado con la terapia con láser 2,19, IC 95%: 0,99 - 4,82, $p = 0,051$). Por otro lado, empleando una dosis de 0,1 mg, el tratamiento fue exitoso en 57 (75%) de 76 lactantes (OR comparado con la terapia con láser 1,57, IC95%: 0,76 - 3,26; OR comparado con ranibizumab 0,2 mg 1,35, IC95%: 0,61 - 2,98). 3 lactantes del grupo de 0,1 mg presentaron enfermedad activa a la semana 24. Los eventos adversos observados fueron resultado estructural desfavorable en 1 infante del grupo de dosis de 0,2 mg, en 5 del grupo de dosis de 0,1 mg y 7 en el grupo de terapia láser; la vascularización periférica completa (en grupos de ranibizumab) ocurrió al día 169 en 28 (38%) lactantes en el grupo de ranibizumab 0,2 mg y 21 (27%) lactantes en el grupo de ranibizumab 0,1 mg y el retratamiento fue necesario en 23 (31%) en el grupo ranibizumab de 0,20 mg, en 24 (31%) del grupo ranibizumab 0,1 mg, y 14 (19%) en grupo de terapia láser. Hubo una muerte en el grupo de dosis de 0,1 mg, la cual tuvo alta sospecha de estar relacionada con el tratamiento suministrado. Los niveles plasmáticos y séricos de VEGF fueron variables y no hubo claridad sobre la evidencia de supresión de VEGF en plasma o de diferencias entre los tres grupos de tratamiento. Se evidenciaron mejores resultados con una dosis de 0,2 mg en comparación contra la terapia láser y con esta dosis se obtuvieron menos resultados estructurales desfavorables. La dosis de 0,1 mg no mostró mejores resultados que la dosis de 0,2 mg y los eventos adversos presentados fueron consistentes con el perfil que se ha establecido para adultos. Los datos presentados en este estudio (RAINBOW) muestran que ranibizumab, puede ser superior a la terapia con láser en recién nacidos con diagnóstico de ROP y que el ranibizumab al parecer está asociado a mejores resultados oculares y tiene perfil de seguridad a corto plazo aceptable. Se está desarrollando el seguimiento a 5 años para determinar resultados más adecuados. Cabe resaltar que los niveles séricos sistémicos de VEGF parecieron no cambiar después de la inyección de ranibizumab. La inyección intravítrea de ranibizumab puede considerarse como un tratamiento novedoso para la ROP, sin embargo, la recurrencia de la enfermedad debe ser monitoreada de cerca dado que es común que se presente cuando se emplean agentes anti-VEGF y esta puede ocurrir más tardíamente que con la terapia con láser. Se requieren estudios con periodos de seguimiento más largos para determinar resultados definitivos de la visión y para confirmar la seguridad a nivel sistémico a largo plazo (3).

Mier LM, 2015 (4), mediante una RSL que incluyó 13 estudios con 75 pacientes y 133 ojos que evaluaron pacientes prematuros con retinopatía confirmada, edad gestacional por debajo de 34 semanas o peso menor de 2.000 g estableció con la evidencia disponible al momento del estudio, los resultados del uso de ranibizumab en pacientes con retinopatía del prematuro y las características de la población que la padece. Los estudios incluidos fueron principalmente descriptivos, series de casos y reportes de casos, dado que no se contó con documentos de mayor evidencia. Los resultados mostraron una media de edad gestacional de nacimiento de 26.93 (DE 3.05 semanas, edad mínima de 22.5 y edad máxima de 35 semanas), una mayor prevalencia en pacientes de sexo femenino (66.3%), una media de peso al nacer de 884 g con un rango de 305 g a 1890 g. La zona más afectada fue la zona 2 (71.7%), el estadio 3 fue el más común (61.33%) y el compromiso en ambos ojos se presentó con mayor frecuencia (78.38%). Con relación a los efectos adversos se presentó un aumento de presión intraocular en el 5.33% de los pacientes, la reactivación de la enfermedad en solo el 4.00%, el desprendimiento de retina en el 2.67% y una demora en la respuesta al tratamiento en el 1.33% de la población. El tiempo total de seguimiento fue de 10 meses (DE: 7, rango entre 2 semanas y 36 meses. En este estudio el uso de ranibizumab fue efectivo y bien tolerado en el tratamiento de ROP. El

tratamiento con ranibizumab fue satisfactorio con relación a la resolución completa de la ROP en 11 de los 13 artículos incluidos y no se presentaron efectos secundarios graves; solo se presentaron efectos secundarios locales como el aumento de la presión intraocular inmediatamente después de la inyección intravítrea del medicamento. Otros casos menos afortunados se reportaron como reactivación de la enfermedad (3 casos) o desprendimiento de retina (2 casos), llamando la atención que la edad de aplicación del tratamiento en los neonatos con desprendimiento de retina fue mayor a 36 semanas corregida. No hubo efectos sistémicos del ranibizumab en ningún neonato reportado. Al evaluar los índices de refracción, un año después de la aplicación del tratamiento en pacientes con ranibizumab, se encontró que este tiene menos probabilidad de presentar defectos de refracción a mediano plazo (Ranibizumab -2.2 dioptrías -2.6 a -1.8) aunque sin diferencias significativas ($P=0,12$). Las limitaciones de este estudio están relacionadas con el tipo de estudios empleados, dado que no se contó con estudios de mayor evidencia. El estudio concluye que el ranibizumab es un agente farmacológico seguro para su uso en pacientes pre-término, con escasos efectos adversos y los cuales, cuando se presentan, pueden ser tratados con otras terapias como el láser o crioblación con efectos favorables a largo plazo.

6. Agencias sanitarias

Food & Drug Administration (FDA)

En consulta realizada el 30 de noviembre del 2020 a través de la página web (5) de la Food & Drug Administration en la sección Drugs Safety Communications (6) no se encontraron reportes relacionados con eventos adversos producidos por el uso de ranibizumab en los últimos cinco años. La búsqueda en la sección Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs, proporcionó información actualizada a fecha de abril de 2017 de nuevas indicaciones, y usos aprobadas y actualizadas para Lucentis, nombre comercial del ranibizumab (7); en dicha información no está establecido su uso en población pediátrica que padezca de retinopatía del prematuro (ROP).

European Medicines Agency (EMA)

El portal web de la European Medicines Agency (8) fue consultado el 30 de noviembre de 2020. A través de la sección "Medicines" se encontró información relacionada con el producto Lucentis en donde se mencionan los beneficios en retinopatía del prematuro informando que *"En lactantes prematuros, la dosis recomendada es de 0,2 mg por ojo, que se puede administrar en ambos ojos el mismo día. En total, se pueden administrar hasta tres inyecciones por ojo en 6 meses, dependiendo de los signos de actividad de la enfermedad. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser de al menos cuatro semanas"*. Adicionalmente menciona que *"Lucentis se estudió en bebés prematuros con retinopatía del prematuro que recibieron hasta 3 inyecciones de Lucentis en cada ojo o terapia con láser y que después de aproximadamente 6 meses de tratamiento, el 80% de los pacientes (56 de 70) que recibieron Lucentis en una dosis de 0,2 mg no presentaron signos de enfermedad o anomalías estructurales en los ojos en comparación con el 66% de los pacientes (45 de 68) que recibió tratamiento con láser"* (9). La búsqueda también identificó la decisión número P/0010/2017 de abril de 2018, en donde se establece la decisión sobre la solicitud de una modificación al uso de ranibizumab en población pediátrica con retinopatía del prematuro (10) y el plan de investigación en este tema (11).

5. Conclusiones

La evidencia reportada en los estudios incluidos en este informe, demuestran que el ranibizumab a bajas dosis (0,20 mg) puede ser un opción eficaz y segura en el tratamiento de recién nacidos con retinopatía del prematuro, dado que produce rápida y completa revascularización, reduce el riesgo de errores refractivos, no generará supresión de los valores séricos de VEGF y los efectos adversos que se han reportado son menores o iguales a los tratamientos estándar que actualmente se emplean para su manejo. Sin embargo hay que tener en cuenta, que el riesgo de recurrencia y el riesgo de desprendimiento de la retina no es lo suficientemente reducido. Ensayos clínicos aleatorizados con mayor número de participantes y con tiempo de seguimiento más largos son necesarios para aportar mayor evidencia de la eficacia y seguridad sistémica a largo plazo del uso de ranibizumab en el manejo de esta enfermedad.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un click o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

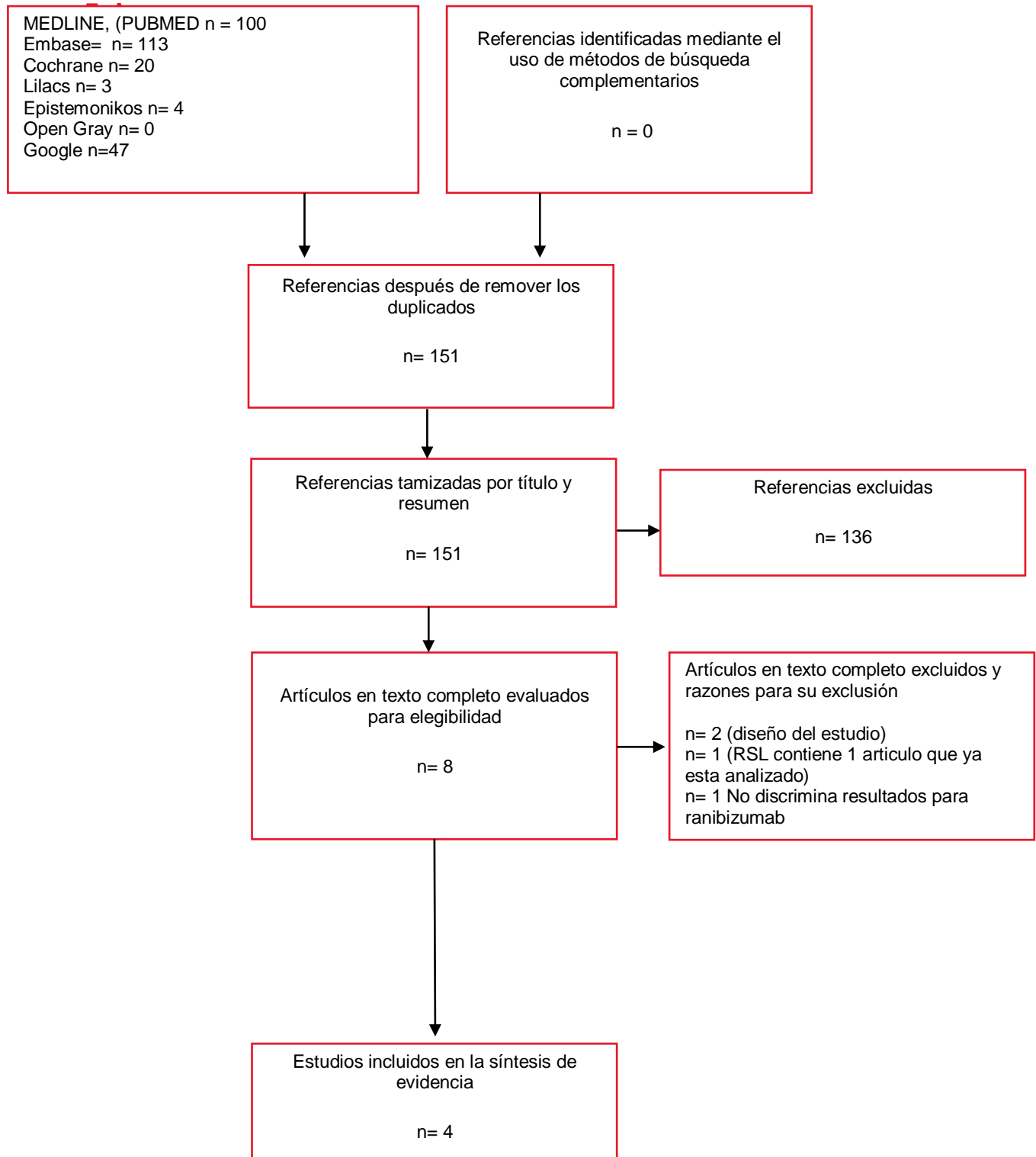
1. Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. JAMA Pediatr [Internet]. 2018;172(3):278–86. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621082395&from=export>
2. Zhang G, Yang M, Zeng J, Vakros G, Su K, Chen M, et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for Zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. Retina [Internet]. 2017;37(4):710–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611708869&from=export>
3. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2019 Oct 26;394(10208):1551–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
4. Luz Matilde Mier Revelo. Resultados De La Terapia Antiangiogénica Con Ranibizumab En Retinopatía Del Prematuro : Revisión Resultados De La Terapia Antiangiogénica Con Ranibizumab En Retinopatía Del Prematuro : Revisión [Internet]. Universidad del Rosario; 2015. Available from: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10605>
5. Food & Drug Administratios (FDA). Food & Drug Administratios (FDA) [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov>
6. Food & Drug Administratios (FDA). Drugs Safety Communications [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications>
7. Food & Drug Administratios (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125156s114lbl.pdf
8. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
9. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>
10. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0010/2017-ema-decision-31-january-2017-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/public-summary-evaluation-proposed-paediatric-investigation-plan-ranibizumab-treatment-retinopathy_en.pdf



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

7. Anexo. Diagrama PRISMA.





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)