



INFORME TÉCNICO 101

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ANÁLISIS ECONÓMICO DEL BRIMONIDINE TARTRATO, DORZOLAMIDA/TIMOLOL Y/O LATANOPROST PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO

UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD
UAE – CRES

Bogotá, D.C., Noviembre de 2011



TABLA DE CONTENIDO

1	RESUMEN	3
2	PREGUNTA (S) DE INVESTIGACIÓN.....	5
3	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	7
4	REVISIONES RELACIONADAS CON LAS TECNOLOGÍAS A EVALUAR.....	13
4.1	INDICACIÓN INVIMA.....	13
4.2	INDICACIÓN CRES	13
5	EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN	14
5.1	BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	14
5.2	TIPOS DE ESTUDIO SELECCIONADOS	14
5.3	TIPOS DE PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS	14
5.4	MEDIDAS DE RESULTADO	14
5.5	MÉTODOS DE BÚSQUEDA CLÍNICA	14
5.6	RECOLECCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA	15
5.7	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CLÍNICA	17
5.8	MÉTODOS Y RESULTADOS DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA.....	20
5.9	CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA	25
6	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	26
7	ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA	28
8	LIMITACIONES Y ALCANCE DE LA EVALUACIÓN.....	30
9	CONCLUSIONES DEL GRUPO EVALUADOR.....	31
10	RECOMENDACIÓN FINAL	31
11	ANEXOS	32
11.1	ANEXO NO. 1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD	32
11.2	ANEXO NO. 2. ESTUDIOS ECONÓMICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD	32
11.3	ANEXO NO. 3. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD	33
11.4	ANEXO NO. 4. RELACIÓN DE ARTÍCULOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS	42
12	REFERENCIAS	48



Introducción

Para el cumplimiento de las funciones señaladas para la UAE CRES por la Ley 1122 de 2007 y la Ley 1438 de 2011, en relación con la actualización integral y sistemática del Plan Obligatorio de Salud, fue aprobada en sesión de Comisión del 02 de Junio de 2011 la Metodología para la Actualización Integral del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Esta metodología incluye como uno de sus procesos fundamentales la evaluación de tecnologías para las Tecnologías Incluidas en el POS Actual, para Tecnologías Potencialmente Obsoletas y Evaluación de Nuevas Tecnologías.

El presente Informe Técnico se enmarca en el procedimiento de Evaluación de nuevas tecnologías, para el cual la UAE- CRES realizó un proceso de priorización donde se estableció una lista de tecnologías agrupadas por indicaciones basadas en las necesidades de salud de la población. En consecuencia las evaluaciones se realizan para una o varias tecnologías simultáneamente frente a una indicación específica.

Este Informe Técnico realiza una revisión de la evidencia relacionada con efectividad, seguridad y costo efectividad de Brimonidine tartrato, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost para el tratamiento de pacientes con Glaucoma de angulo abierto, con el fin de aportar un concepto técnico – científico desde la evidencia para que sirva de soporte a la CRES para el análisis y toma de decisiones en la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS).

1 Resumen

Objetivo: Revisar la evidencia respecto a la efectividad, seguridad y costo efectividad del uso de Brimonidine tartrato, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost para el tratamiento de pacientes con Glaucoma de angulo abierto, con el objetivo de evaluar su posible incorporación en el POS Colombiano.

Problema de investigación: Ante el panorama de incluir nuevas tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud Colombiano, la presencia del Glaucoma primario de Angulo abierto corresponde a una de las patologías que presenta mayor carga de discapacidad visual por lo que se busca estudiar la evidencia disponible del uso de Brimonidine tartrato, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost en el tratamiento de pacientes con Glaucoma de angulo abierto y respondiendo a la pregunta ¿El uso de Brimonidinatratrate, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost desde el punto de vista de la evidencia sobre seguridad, efectividad y evaluación económica pueden ser recomendados para controlar el Glaucoma de angulo abierto?.

Metodología: Se realizó una revisión de literatura científica utilizando como descriptor principal “Brimonidinetartrate, dorzolamide + timololOR latanoprost AND (Primary Open Angle Glaucoma)”, con el fin de identificar evidencia sobre efectividad, seguridad y evaluaciones económicas disponibles. La información recolectada fue analizada en términos de nivel de evidencia y calidad, en aplicación de la metodología enunciada.



Se desarrolla una búsqueda de estudios con componente económico en las bases de datos establecidas en la metodología de trabajo, con el fin de identificar análisis económicos desarrollados en Colombia o internacionalmente. Esta búsqueda está enfocada en los medicamentos Brimonidina Tartrato, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost en el tratamiento de glaucoma primario agudo abierto y de su comparador Timolol, el cual se encuentra con registro INVIMA en el país y está dentro del Plan de Beneficios del POS. Adicionalmente, la búsqueda de evidencia se enfoca en estudios desarrollados bajo la perspectiva del tercer pagador.

Por otro lado, se desarrolla un análisis de costos para los medicamentos y su comparador dentro del POS. Este análisis es una comparación del costo del tratamiento con cada uno de los medicamentos de estudio, donde los costos son tomados de la base de datos SIMED con precios colombianos de 2010(1).

Resultados: En la revisión de la literatura se encontró evidencia que relaciona a Brimonidinatratrate, Dorzolamida/Timololo Latanoprost para el manejo de la sintomatología de Glaucoma primario de ángulo abierto. Esta evidencia corresponde al uso de la Brimonidinatratrate, Dorzolamida/Timolol o Latanoprost como monoterapia; según DenisPhilippeet al(2), sugiere que el uso de todas las moléculas disminuye la presencia de la presión intra ocular; siendo latanoprost el medicamento mas efectivo en pacientes con glaucoma de angulo abierto.

Otro autor Kampik Anselm et al(3) en su estudio concluye de la misma forma, que latanoprost presenta mayor efectividad y seguridad al momento de usarlo.

La búsqueda de evidencia relacionada con evaluaciones económicas se desarrolló para cada uno de los medicamentos, encontrándose en conjunto un total de 239 artículos donde se incluyen documentos tanto económicos como clínicos.

En la búsqueda de evidencia de Brimonidina tartrate se encontraron 418 artículos de los cuales se excluyeron 374 por ser estudios clínicos sin componente económico, 16 por no corresponder con el tema, 11 por problemas con el contenido (resumen o poster), 6 por diferenciarse en términos del objeto de estudio, 5 por duplicados en otras búsquedas y 6 quedaron incluidos para ser calificados por calidad.

Por el lado de la búsqueda de evidencia del medicamento Dorzolamida/Timolol se encontraron 319 artículos de los cuales se excluyeron 260 por ser estudios clínicos sin componente económico, 14 por no corresponder con el tema, 17 por problemas con el contenido (resumen o poster), 14 por diferenciarse en términos del objeto de estudio, 8 por duplicados en otras búsquedas y 6 se incluyeron para ser evaluados por calidad.

Finalmente, en la búsqueda de evidencia del medicamento Latanoprost se encontraron 815 artículos de los cuales 686 se descartaron por ser estudios clínicos sin componente económico, 41 por no corresponder con el tema, 34 por problemas con el contenido (resumen o poster), 30 por diferenciarse en términos del objeto de estudio, 17 por duplicados en otra búsqueda y 7 fueron incluidos para ser evaluados por calidad.



Es importante resaltar que los artículos que quedaron incluidos para evaluación se repetían entre las búsquedas de los medicamentos. De esta forma, excluyendo los artículos duplicados entre búsquedas 8 quedaron seleccionados para ser evaluados en términos de calidad. Y de estos, 3 pasaron la evaluación de calidad y 5 quedaron descartados.

La evidencia considerada sugiere la costo-efectividad de los medicamentos con relación a Latanoprost. Sin embargo, no se pueden comparar directamente Brimonidina y Dorzolamida/Timolol con Timolol, (comparador dentro del POS), y por lo tanto el resultado no es concluyente en términos de la inclusión de estos medicamentos dentro del POS.

Adicionalmente, en la evaluación económica se desarrolla un análisis de costos de tratamiento semanal con dosis mediana de Brimonidina, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost, y de su comparador dentro del POS Timolol, encontrándose que el tratamiento semanal con el medicamento Timolol es el más económico en comparación con el tratamiento con los demás medicamentos evaluados.

Conclusiones: Para Brimonidina tartrate se encontró evidencia científica suficiente que permita evaluar efectividad y seguridad como monoterapia en la indicación evaluada. Esta evidencia demuestra la reducción de la presión intraocular PIO de 0,24 (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación B**).

Cuando el Latanoprost se utiliza como monoterapia 0.005% administrado una vez al día presenta una mayor disminución de la PIO frente a la Brimonidina 0,2%, la cual es administrada dos veces al día; esta disminución se observó hasta 1 año después del tratamiento inicial para el GAA, OHT y NTG. Se destaca que la brimonidina es más comúnmente asociada con la fatiga que el latanoprost. La Brimonidina según la guía estudiada está indicada como tratamiento tópico de segunda línea para el glaucoma, mientras que el Latanoprost como primera línea. (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación B**).

La evaluación de seguridad de los medicamentos Brimonidina tartrate y Latanoprost comenta que el evento adverso más común es la fatiga y se presenta más con el uso de Brimonidina tartrate total, 11 de 211 (5%) (Brimonidina) frente al 3 de 247 (1%) (Latanoprost). (**Nivel de evidencia 1 +, Grado de recomendación B**).

Desde el punto de vista económico no es posible concluir con respecto a la costo-efectividad de los medicamentos de estudio con respecto al comparador POS por falta de evidencia.

El análisis de costos muestra que el tratamiento con Timolol es el más económico en comparación con los demás tratamientos, y que el tratamiento con Brimonidina es mucho mayor que el tratamiento mensual con el resto de medicamentos evaluados.

2 Pregunta (s) de Investigación

El glaucoma primario de ángulo abierto se define como una neuropatía óptica caracterizada por cambios de la papila y deterioro de campo visual acompañado o no de Hipertensión ocular.



Representa actualmente un problema de salud pública. El GPAA (Glaucoma primario de ángulo abierto) es asintomático en su inicio, es de gran importancia su tratamiento y diagnóstico oportuno para evitar su progresión y llegar a la ceguera. Los factores de riesgo son presión intraocular elevada, edad avanzada, hipertensión arterial sistémica, antecedentes hereditarios y miopía. El tratamiento del glaucoma consiste en tratamiento tópico y sistémico con hipotensores y cirugía.(4)

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata, de acuerdo a innumerables estudios publicados hasta el momento(5), y es la primera causa de ceguera irreversible, con un impacto alto en la calidad de vida de todas aquellas personas que la padecen.

La incidencia y severidad del glaucoma son más altas en individuos de raza negra, según estudios poblacionales realizados en diferentes países.

Se estima que la prevalencia de ceguera en Colombia es del 0.7%, asumiendo las cifras de prevalencia de ceguera para Latinoamérica de acuerdo a la OMS(6). El primer estudio poblacional de prevalencia de ceguera realizado en una ciudad colombiana (Florencia, Caquetá), entre febrero y julio de 2000, mostró una prevalencia total de ceguera de 1.09%.(7) En este mismo estudio, se encontró que el glaucoma fue el responsable de 4.76% de los casos de ceguera.

Desafortunadamente, Colombia no tiene hasta el momento información con respecto a la prevalencia de glaucoma en la población general, ni tampoco en los diferentes grupos étnicos que la conforman. Tampoco se conoce el número de personas ciegas por glaucoma.

La comunidad afrocolombiana corresponde al 10% (aproximadamente 4.500.000) del total de la población del país. Quibdó es la principal ciudad del departamento del Chocó, está localizada en la costa pacífica colombiana y alrededor de 82% de su población es de raza negra. Se estima que Quibdó tiene una población total de 110.032 personas. Esta comunidad tiene limitaciones en cuanto a su desarrollo, y tiene además altos índices de pobreza y de analfabetismo.

Factores de Riesgo

Los hallazgos de diversas investigaciones epidemiológicas acerca de los factores de riesgo del GPAA, han permitido establecer un marco general para la identificación de las potenciales causas y las posibles intervenciones de la patología. Hasta el momento han sido identificados cinco factores como los más importantes, asociados con el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa, a saber:

1. Elevación en las cifras de Presión Intraocular
2. Edad
3. Historia Familiar de Glaucoma
4. Descendencia Africana o Hispanoamericana



5. Medidas delgadas de espesor corneal central

Existen actualmente en estudio otros potenciales factores que pudieran estar asociados con el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa, sin embargo aun la evidencia que los apoya no es muy coherente para asociarlos como factores de riesgo y hacer de ellos un sistema de evaluación habitual en el estudio del paciente con GPAA (AIII); entre estos nuevos factores se encuentran:

- Baja presión de perfusión diastólica
- Diabetes mellitus
- Miopía
- Hipertensión arterial sistémica.

Por tal razón es necesario evaluar un tratamiento que sea seguro y efectivo en el control del Glaucoma de ángulo abierto, con el fin de mitigar el gran impacto que este tipo de eventos ocasiona en una población, comunidad e incluso país. Como opciones terapéuticas se encuentra la Brimonidina tartrato, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost, medicamentos no incluidos en el POS.

Ante este panorama, surge la pregunta: ¿El uso de Brimonidina tartrato, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost desde el punto de vista de la evidencia sobre seguridad, efectividad y evaluación económica puede ser recomendado para controlar el Glaucoma de ángulo abierto? (Ver tabla 1).

Tabla 1 Componentes de la metodología PECO

COMPONENTES	CONTENIDO
Pacientes-consumidores-participantes	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Glaucoma de Ángulo abierto, con cifras elevadas de presión intraocular.
Exposición	Latanoprost dosis de 1 gota por cada ojo al día, Timolol y Brimonidina dosis de 2 gotas por cada ojo al día(8) y Dorzolamida/Timolol dosis de 2 gotas por cada ojo al día(9).
Comparación	La tecnología similar incluida en el POS: Timolol
Resultados (Outcomes)	Reducción de la presión intraocular, medida en mmHg disminuidos, Eventos adversos, neuroprotección ocular.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

3 Descripción de la tecnología

Brimonidina(10):

Grupo farmacoterapéutico: es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2



Simpaticomiméticos en la terapia del glaucoma. Presentan mayor selectividad por los receptores adrenérgicos alfa-2, que por el receptor alfa-1. Esta selectividad tiene como resultado la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en los microcapilares.

Indicaciones terapéuticas.

- Para disminuir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.
- En monoterapia para pacientes en los que la terapia con betabloqueantes tópicos esté contraindicada.
- Como terapia coadyuvante con otros medicamentos indicados para reducir la presión intraocular cuando no se consigue la PIO deseada con un único medicamento

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Neonatos y niños
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y en pacientes tratados con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica (p.e. antidepresivos tricíclicos y mianserina).

Formas farmacéuticas autorizadas en Colombia

(Se listan solo aquellas con registro vigente, y se omiten marcas comerciales).(11)

Brimonidina	25% de alta densidad), color blanco, por 2,5 ml	Vigente
Brimonidina	25% de alta densidad), color blanco, por 5 ml	Vigente
Brimonidina	25% de alta densidad), color blanco, por 10 ml	Vigente

Dosis

Dosis recomendada en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada es una gota en el/los ojo(s), afectado/s dos veces al día, con 12 horas de diferencia aproximadamente.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Al igual que otros colirio, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante un minuto, inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Cuando se utilice más de un fármaco por vía oftálmica, las instilaciones deberán realizarse con un intervalo de 5 a 15 minutos.

Seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son sequedad de boca, hiperemia ocular y quemazón/picor ocular, produciéndose en un 22 a 25% de los pacientes. Estas



reacciones son generalmente transitorias, y normalmente su gravedad no requiere suspender el tratamiento. Se produjeron síntomas de reacciones alérgicas en el 12,7% de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos (provocando la retirada en el 11,5% de los mismos); estos síntomas aparecieron entre los 3 y 9 meses en la mayoría de los pacientes.

En un ensayo de fase 3, de tres meses de duración, en el que se incluyeron niños de 2 a 7 años con glaucoma, no controlados con beta-bloqueantes, con Brimonidina como tratamiento concomitante, se notificó una alta prevalencia de casos de somnolencia (55%). En el 8 % de los niños, se produjo de forma grave y hubo que interrumpir el tratamiento en el 13% de los casos. La incidencia de somnolencia disminuyó al aumentar la edad, siendo menor en el grupo de niños de 7 años (25%), pero se veía más afectada por el peso, produciéndose con mayor frecuencia en aquellos niños con un peso < 20 Kg (63%) comparado con aquellos que pesan > 20 Kg (25%)

Se enumeran a continuación las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor a un caso aislado, según la clasificación de órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

RESTRINGIDO - SOLO CIRCULAR

Tabla 2 Reacciones adversas reportadas

DESCRIPCIÓN CLÍNICA	FRECUENTES ≥ 1% A < 10%	POCO FRECUENTES ≥ 0,1% A < 1%	DESCONOCIDAS
Trastornos cardíacos		Palpitaciones/arritmias (incluyendo bradicardia y taquicardia)	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, somnolencia	Mareo, disgeusia	síncope
Trastornos oculares	Irritación ocular incluida Reacción alérgica (hiperemia, quemazón/picor, prurito, sensación de cuerpo extraño, foliculos conjuntivales); visión borrosa	Irritación local (hiperemia de párpado y edema, blefaritis, edema conjuntival y descarga, dolor ocular y lagrimeo), fotofobia, erosión corneal y coloración, sequedad ocular, palidezconjuntival, visión anormal, conjuntivitis.	Iritis (uveitis anterior), miosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Síntomas respiratorios de las vías aéreas superiores	Sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Síntomas gastrointestinales	
Trastornos vasculares			Hipertensión, hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia	
Trastornos hepatobiliares		Reacciones alérgicas sistémicas	
Trastornos psiquiátricos			Insomnio

Los estudios fluorofotométricos en animales y en humanos sugieren que el Tartrato de Brimonidina presenta un doble mecanismo de acción. Se piensa que Brimonidina Colirteva puede disminuir la presión intraocular (PIO) disminuyendo la formación de humor acuoso y estimulando el flujo de salida uveoescleral.

Los ensayos clínicos muestran que Brimonidina es eficaz cuando se administra en combinación con betabloqueantes tópicos. Estudios a corto plazo sugieren también que la Brimonidina tiene un efecto aditivo clínicamente relevante al administrarlo en combinación con Travoprost (6 semanas) y Latanoprost (3 meses).

Latanoprost(12):

Grupo farmacológico: es un análogo de la prostaglandina F2 alfa utilizado, en administración tópica oftálmica, para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

El Latanoprost está autorizado en Colombia para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, que no toleran o que responden de forma insuficiente a cualquier otra medicación indicada para la disminución de la presión intraocular.



Indicaciones terapéuticas

- Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.
- Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Latanoprost

Formas farmacéuticas autorizadas en Colombia

(Se listan solo aquellas con registro vigente, y se omiten marcas comerciales). (11)

Latanoprost	Solución oftalmológica (gotas) 2.5 mg	Vigente
-------------	---------------------------------------	---------

Dosis

Dosis recomendada para adultos (incluidos ancianos):

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si se administra por la noche.

La dosificación no debe exceder de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Los lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas, y pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos.

Seguridad

A continuación se relacionan las reacciones adversas que están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de Latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris. Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes (A1/10), frecuentes (A1/100, <1/10), poco frecuentes (A1/1.000, <1/100), raras (A1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Reacciones adversos reportadas

Descripción clínica	Frecuentes ≥ 1% a < 10%	Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%	Desconocidas
---------------------	----------------------------	----------------------------------	--------------

Descripción clínica	Frecuentes ≥ 1% a < 10%	Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%	Desconocidas
Trastornos oculares	Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad)	Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular.	Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, somnolencia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma; exacerbación de asma y disnea

Los estudios toxicológicos efectuados en animales comentan que las dosis clínicas de Latanoprost tuvieron efectos mínimos o nulos sobre la circulación sanguínea intraocular. Sin embargo, durante el tratamiento tópico se puede producir una hiperemia conjuntival o episcleral de leve a moderada. Latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos durante el tratamiento crónico tópico ocular de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, como se demostró mediante la angiografía fluoresceínica. Durante el tratamiento a corto plazo Latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofáquicos humanos. Las dosis clínicas de Latanoprost no han mostrado tener efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

Dorzolamida/Timolol(13):

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o pseudoexfoliativo, cuando la administración de un betabloqueante en monoterapia resulta insuficiente.

Contraindicaciones

En cuanto a las interacciones, cabe señalar que a pesar de administrarse en forma de colirio, el Timolol tiene efectos bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, por lo que existe la posibilidad de que se presenten efectos aditivos e hipotensión y/o bradicardia marcadas, si se administra conjuntamente con bloqueantes de los canales del calcio, otros bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (amiodarona, digoxina), opiáceos o inhibidores de la monoaminooxidasa.



Formas farmacéuticas autorizadas en Colombia

(Se listan solo aquellas con registro vigente, y se omiten marcas comerciales).(11)

Dorzolamida timolol	+	Solución oftalmológica (gotas)	Vigente
Dorzolamida timolol	+	Dorzolamida 20 mg + timolol 5 mg solución oftálmica	Vigente

Dosis

Dosis recomendada para adultos (incluidos ancianos):

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente asociados con la administración tópica de Dorzolamida/Timolol (2 veces al día) son ardor y escozor ocular (incidencia 12-30%), visión borrosa, hiperemia conjuntival, lagrimeo, picor ocular y queratitis punteada superficial (hasta en un 15% de los pacientes estudiados en algunos de los ensayos clínicos). De forma menos frecuente (5% o menos) se han presentado efectos adversos locales como blefaritis, fotofobia, edema conjuntival, erosión corneal, etc.

4 Revisiones relacionadas con las Tecnologías a Evaluar

4.1 Indicación INVIMA

Según registros en la base de datos de INVIMA se encontraron las siguientes indicaciones autorizadas para uso en Colombia.

Brimonidinartrate: reducción de la presión intraocular, presión intraocular elevada en los pacientes con glaucoma o hipertensión ocular

Latanoprost: tratamiento del glaucoma o la hipertensión intraocular

Dorzolamida/Timolol: Glaucoma primario de Angulo abierto

4.2 Indicación CRES

La Comisión de Regulación en Salud (CRES), solicita la búsqueda de evidencia de Brimonidinartrate, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost como tratamiento en el control del Glaucoma de angulo abierto, debido a que estos medicamentos no se encuentran en el Plan de Beneficios para Colombia.



5 Evidencia e interpretación

5.1 Búsqueda de evidencia científica

A continuación, se describen los pasos llevados a cabo en la búsqueda de la evidencia científica y económica de la tecnología sanitaria: Brimonidinatrate, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost.

5.2 Tipos de estudio seleccionados

Los estudios considerados en la búsqueda fueron: ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, revisiones sistemáticas y estudios económicos, los cuales fueron revisados para su inclusión en el reporte.

5.3 Tipos de participantes en los estudios

Se consideraron los estudios que evaluaron pacientes mayores de 18 años, con Glaucoma de ángulo abierto. Se seleccionaron estudios que evaluaran la tecnología sanitaria: Brimonidinatrate, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost como intervenciones o comparadores en los estudios experimentales, observacionales y económicos elegibles.

5.4 Medidas de resultado

Disminución de la presión intra ocular fue el desenlace principal para el análisis. Como desenlaces adicionales se seleccionaron la disminución de la pérdida de la agudeza visual y garantizar efecto protector en la capa de células nerviosas retinianas. Para el análisis de la seguridad se eligieron eventos adversos por cualquier causa en los estudios seleccionados. Para el análisis económico se valoraron los costos de tratamiento, Años de Vida Ganados (AVG), el costo incremental por año de vida ganado, costo incremental por años de vida ajustado por discapacidad (AVAD), y el costo incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

5.5 Métodos de búsqueda clínica

En las respectivas bases de datos se utilizaron como descriptores generales y específicos las siguientes combinaciones:

BRIMONIDINATARTRATE: Se utilizaron como términos MeSH de la búsqueda:
"brimonidine"[Supplementary Concept] OR "brimonidine"[All Fields] OR "brimonidine tartrate"[All Fields]

DORZOLAMIDA: Se utilizaron como términos MeSH de la búsqueda:
"dorzolamide"[Supplementary Concept] OR "latanoprost"[All Fields].

LATANOPROST: Se utilizaron como términos MeSH de la búsqueda:
"latanoprost"[Supplementary Concept] OR "latanoprost"[All Fields].



5.6 Recolección de datos y evaluación de la calidad de la evidencia clínica

Se utilizó un formato de recolección de datos previamente diseñado en Microsoft Excel® para guardar los resultados de la búsqueda. Se almacenaron las referencias en el paquete informático EndNote® y se verificó que no existieran duplicados en las diferentes búsquedas.

La calidad de los estudios clínicos y epidemiológicos fue evaluada teniendo en cuenta los siguientes interrogantes para cada tipo de estudio:

Ensayos clínicos:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de Paciente, Intervención-comparación y Resultados (Outcomes)
- ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
- ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?
- ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto el tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados
- ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
- ¿Aparte del tratamiento los grupos fueron tratados de igual modo?
- ¿Los resultados relevantes se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible?
- ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inicia el estudio se incluye en el análisis? ¿mas del 80%?
- ¿Está seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?
- ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignado? (análisis por intención de tratar)
- Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?
- ¿Los resultados del estudio son aplicables a la población objeto?

Meta-Análisis:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?
- Valorar la pregunta en términos de paciente, intervención, comparación y resultados (Outcomes)
- ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología?
- ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?
- ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales?
- Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.
- ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados?
- Valorar la heterogeneidad (si existe): ¿Se intenta explicar? (análisis de sensibilidad de otros)
- Capacidad del estudio para minimizar sesgos escala++,+,ó -



- ¿El estudio le resulta útil para responder a su pregunta?

Casos y controles:

- ¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?
- ¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?
- ¿Se ha utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?
- ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?
- ¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?
- ¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?
- ¿Están claramente establecido que los controles no son casos?
- ¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?
- ¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?
- Valore además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes.
- ¿Se presenta los intervalos de confianza?

Cohortes:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en término de paciente, intervención, comparación y Resultado (Outcomes)
- ¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej. ¿Existen sujetos expuestos y no expuestos o sujetos con distintos grados de exposición o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes pronósticos?
- ¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se les propuso participar lo hicieron (En cada una de las ramas)?
- ¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?
- ¿Qué porcentaje de individuos o de cohortes reclutados en cada rama abandonaron el estudio antes de finalizar?
- ¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?
- ¿Los resultados finales están claramente definidos?
- ¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?
- Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?
- ¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?
- ¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable?
- ¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?

- Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes ¿se ha realizado un modelo de análisis multivariado?
- ¿Se presentan los intervalos de confianza?
- ¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? codifique la respuesta con ++,+ ó -
- Teniendo en cuenta condiciones clínicas su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?
- ¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población diana?

5.7 Resultados de la búsqueda de evidencia clínica

Se consultó evidencia relacionada con Brimonidinatratrate y Latanoprost en el control del Glaucoma primario de angulo abierto en pacientes adultos, arrojando los resultados que son resumidos en la tabla y gráfico siguientes:

Guías de manejo: Se realizó la búsqueda de las guías de medicina basada en la evidencia NICE, SIGN, canadienses, mexicana y españolas disponibles. Se encontraron 9 guías: (Canadiense, Joint National Committee on prevention and treatment of High Blood Pressure y NICE), de las cuales solo dos fueron incluidas en la revisión:

- Instituto Mexicano Del Seguro Social Direccion De Prestaciones Medicas Unidad De Atencion Medica Division De Excelencia Clinica(14).
- Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension NICE(15).

Estas guías fueron utilizadas para el contexto de evaluación y no fueron objeto del proceso de análisis para las conclusiones.

Medline-EBSCO: Se encontró 1 artículo relacionado con el tema de la búsqueda y se incluyó dentro del análisis.

Lilacs: No se encontraron artículos relevantes ni relacionados con los medicamentos objeto de este estudio.

Pubmed: La búsqueda mostró 12 artículos de los cuales se excluyeron 5 artículos por no corresponder ni dar respuesta al objetivo de esta evaluación.

Tabla 4 Resumen de búsqueda clínica

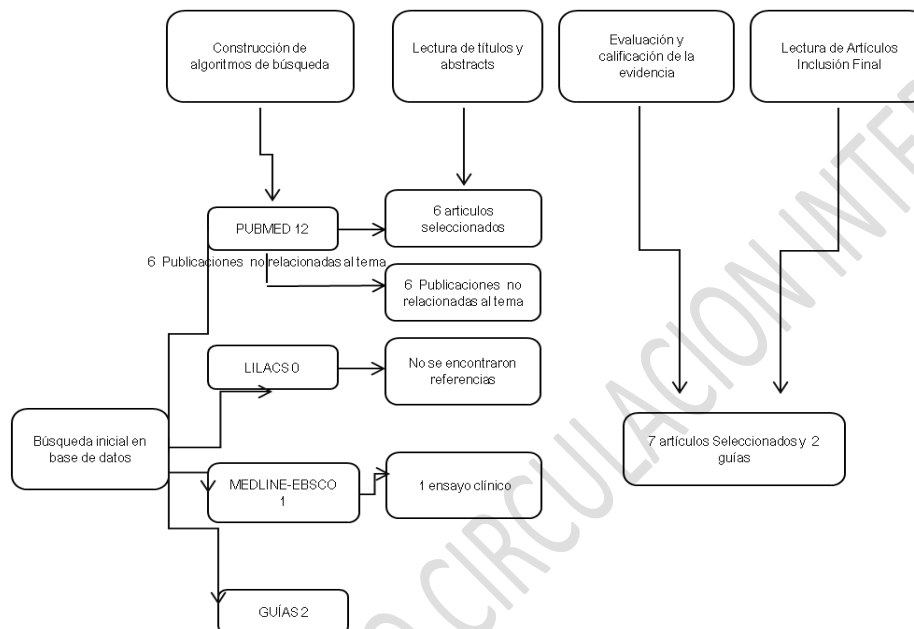
BASE DE BÚSQUEDA	ARTICULO ENCONTRADOS	ARTÍCULOS DESCARTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
Brimonidinatratrate y Latanoprost			
MEDLINE	1	0	1
GUIAS DE PRACTICA CLINICA	9	7	2
PUBMED	12	6	6

LILACS	0	0	0
--------	---	---	---

Fuente: Elaboración propia de los autores

En el diagrama se puede observar el consolidado de la búsqueda para las tecnologías:

Figura 1 Diagrama de búsqueda científica



Fuente: Elaboración propia de los autores

El análisis de cada uno de los estudios clínicos seleccionados y la calificación del nivel de evidencia y grado de recomendación según metodología SIGN se presenta a continuación:

Tabla 5 Estudios clínicos seleccionados

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma(16)	Nivel de evidencia 1++ Grado de recomendación B	Estimación combinada de resumen de los 14 ensayos favorecieron latanoprost, y fue significativa (DPP = 1,10, IC 95%: 0,57 a 1,63). Heterogeneidad significativa (x2 13 = 38,29, p = 0,001, I2 = 66,0%)
Meta-analysis of randomized controlled trials comparing timolol with brimonidine in the treatment of glaucoma(17)	Nivel de evidencia 1++ Grado de recomendación B	La reducción de la presión intraocular no fue significativamente diferente entre el timolol y la brimonidina. La reducción de la presión intraocular fue de 0,24 a favor de la brimonidina con un IC del 95% -0,57 a 1,04 mmHg se presento heterogeneidad significativa entre los grupos siendo esta de (c2 13 = 73.75, P < 0,00001, I2 = 91%)
Efficacy and Tolerability of Latanoprost Compared to Dorzolamide Combined with Timolol in the Treatment of	Nivel de evidencia 1++ Grado de recomendación B	El Latanoprost fue significativamente más eficaz en la reducción de la PIO media diurna que la dorzolamida - timolol combinado en pacientes con PIO insuficientemente controlada por timolol solo, con una diferencia de medias

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
Patients with Elevated Intraocular Pressure: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials(18)		ponderada (DMP) para la media diurna IOPR% de 3.12 (IC de 95%, 0,47-5,78) a los 3 meses, y latanoprost fue tan eficaz como la combinación de dorzolamida y timolol en pacientes sin tratamiento de base con timolol. La combinación de dorzolamida y timolol se asoció con una reducción numéricamente mayor en el PIO 10:00, en comparación con latanoprost en pacientes con o sin tratamiento con timolol solo al inicio del estudio, el resultado de la reducción en pacientes con tratamiento de base timolol al mes fue estadísticamente significativa (DMP -4,14: rango, -5,78 a -2,50).
First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure(2)	Nivel de evidencia 2++ Grado de recomendación B	A los 3 meses, los niveles medios de la PIO se había reducido desde el inicio por $-6,3 \pm 2,4$ mmHg en el grupo de 20 a <24 mmHg y $-9,2 \pm 3,7$ mmHg en el grupo de ≥ 24 mmHg ($p < 0,0001$ por cada dentro del grupo de comparación,. Los niveles medios de la PIO disminuyó rápidamente desde el inicio hasta 1 mes y se mantuvo estable a lo largo de 3 meses con por ciento de la PIO cambios de $-27,8 \pm 10,3\%$ y $-28,0 \pm 10,6\%$, respectivamente, en el grupo de 20 mmHg y <24 y $-32,9 \pm 10,6\%$ y $-34,1 \pm 11,9\%$, respectivamente, en el ≥ 24 mmHg grupo. Porcentaje similar de sujetos alcanzados $\geq 10\%$ PIO reducciones desde el inicio hasta 3 meses, tanto en grupos: el 94,1% en el grupo de 20 mmHg a <24 y el 96,9% en los 24 mmHg \geq grupo ($p = 0,10$);. Una significativa menor porcentaje de los que en el 24 20 a $<$ grupo mmHg logrado reducciones de la PIO $\geq 30\%$ en 3 meses (48,4% vs 65,6%, respectivamente, $p < 0,0001$). Por el contrario, porcentajes significativamente más pequeño de los de la PIO mayor grupo alcanzó los niveles de PIO ≤ 21 , ≤ 18 o ≤ 15 mmHg, ya sea en los meses 1 y 3 ($p < 0,001$ para cada uno comparación entre grupos. Es de destacar que 70% de los sujetos en el grupo de ≥ 24 mmHg alcanzado la PIO los niveles de ≤ 18 mm Hg por mes
Intraocular Pressure-Lowering Effects of Latanoprost and Brimonidine Therapy in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized Observer-Masked Multicenter Study(3)	Nivel de evidencia 2++ Grado de recomendación B	Desde un punto de referencia global de la presión intraocular promedio de 25,0 mm Hg, la monoterapia con latanoprost redujo la presión intraocular promedio diurno de $7,1 \pm 3,3$ mm Hg (Media \pm DE, $P < 0,001$), mientras que la monoterapia con brimonidina produjo una reducción de $5,2 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,001$). Esta reducción en un 1,9 mm Hg en la diferencia presión intraocular fue significativamente a favor de latanoprost ($p < 0,001$). Se reportaron efectos relacionados con alergia ocular ($P < 0,001$) y sistémicos ($p < 0,005$) con una frecuencia significativamente menor en los pacientes con latanoprost en comparación con brimonidina los pacientes tratados. Tanto el latanoprost y brimonidina reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular después de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, latanoprost una vez al día fue significativamente más efectiva que la brimonidina dos veces al día en la reducción de la presión intraocular promedio diurno. Latanoprost fue mejor tolerado, con menos frecuente la alergia ocular y los efectos secundarios sistémicos.
A Randomized Trial	Nivel de evidencia 2++	En el mes 3, hora 0, la diferencia de medias entre la

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
Comparing the Dorzolamide-Timolol Combination Given Twice Daily to Monotherapy with Timolol and Dorzolamide(19)	Grado de recomendación B	combinación y la dorzolamida fue - 12 %, y el IC del 95% fue -15.3 a -8,7; Al mismo tiempo, la diferencia media entre la combinación y timolol y su efecto sobre la PIO fue de - 4,9 puntos porcentuales, con un IC del 95% de -8.2, -1.6. Los límites negativos de la IC indican que en todas las mediciones, la combinación tiene un mayor efecto reductor de la PIO que la dorzolamida o timolol administrados como monoterapia.
Effect of Dorzolamide Timolol Combination Versus Timolol 0.5% on Ocular Bloodflow in Patients With Primary Open-angle Glaucoma(20)	Nivel de evidencia 2++ Grado de recomendación B	La combinación Dorzolamida-timolol reduce significativamente la presión intraocular : (de 14,7 a 13,4 mm Hg, P <.05) y prolonga el tiempo de circulación arteriovenosa desde la (arteria temporal superior) siendo de (2.13 a 1.76 segundos, P .01)

Fuente: Elaboración propia de los autores

5.8 Métodos y resultados de la evidencia económica

Se realizó una revisión de la literatura de evaluaciones económicas completas y estudios comparativos de Costo-efectividad y Costo-utilidad a través de las siguientes bases de datos: International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Health Technology Assessment Database (HTA o HEED), National Health System (NHS EED), Econlit (CSA), Lilacs, PUBMED, EBSCOhost Online Research Databases (EBSCO), ScienceDirect, Cochrane.

No se incluyó límite en fecha de publicación, se aceptaron estudios en idiomas inglés y español y se incluyeron estudios que compararan Brimonidina, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost contra el comparador incluido en el POS. La búsqueda de la evidencia se realizó el 14 de Octubre de 2011.



Dorzolamida/Timolol:

PUBMED: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: ("dorzolamide"[Supplementary Concept] OR "dorzolamide"[All Fields]) AND ("timolol"[MeSH Terms] OR "timolol"[All Fields]) AND (("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) OR ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields])). Se encontraron 31 artículos de los cuales 15 se descartaron por estudios clínicos sin componente económico, 7 por no corresponder con el tema, 6 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 3 quedaron incluidos para ser calificados por calidad.

SCIENCE: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide AND timolol and TITLE-ABSTR-KEY(cost AND economic). Se encontraron 3 artículos de los cuales 1 se excluyó por duplicado en otra búsqueda y 2 se incluyeron para ser calificados por calidad.

EBSCO: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide AND glaucoma AND cost AND economic. Se encontraron 4 artículos, los cuales se excluyeron por duplicados en otras búsquedas.

LILACS: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide AND timolol. Se encontraron 7 artículos, los cuales se excluyeron por estudios clínicos sin componente económico.

COCHRANE: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide AND timolol. Se encontraron 231 artículos de los cuales 229 se excluyeron por estudios clínicos sin componente económico y 2 por duplicados en otras búsquedas.

ISPOR: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: "dorzolamide" AND "timolol" AND "glaucoma". Se encontraron 12 artículos de los cuales se excluyeron 2 por estudios clínicos sin componente económico, 5 por no corresponder con el tema, 2 por problemas con el contenido (resumen o poster) y 3 por diferenciarse en términos del objeto de estudio.

HEED: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide timolol in All Fields AND glaucoma in All Fields AND cost effectiveness in All Fields AND cost utility in All Fields AND cost benefit in All Fields AND economic evaluation in All Fields AND cost minimization in All Fields. Se encontraron 15 artículos, los cuales se descartaron por problemas con el contenido (resumen o poster).

NSH: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide AND timolol. Se encontraron 15 artículos de los cuales se excluyeron 7 por estudios clínicos sin componente económico, 1 por no corresponder con el tema, 5 por diferenciarse en términos del objeto de estudio, 1 por duplicado en otra búsqueda y 1 se incluyó para ser calificado por calidad.



ECONLIT: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: dorzolamide AND timolol AND glaucoma. Se encontró 1 artículo, el cual se excluyó por no corresponder con el tema.

Tabla 6 Resumen de la búsqueda económica Dorzolamida+Timolol

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
ISPOR	12	12	
HTA-HEED	15	15	
NHS	15	14	1
ECONLIT	1	1	
LILACS	7	7	
PUBMED	31	28	3
EBSCO	4	4	
SCIENCEDIRECT	3	1	2
COCHRANE	231	231	

Fuente: Elaboración propia de los autores

Brimonidina:

PUBMED: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: ("brimonidine"[Supplementary Concept] OR "brimonidine"[All Fields]) AND (("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])). Se encontraron 34 artículos de los cuales se excluyeron 19 por estudios clínicos sin componente económico, 10 por no corresponder con el tema, 1 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 4 fueron incluidos para ser calificados por calidad.

SCIENCE: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine and TITLE-ABSTR-KEY(cost AND economic). Se encontraron 3 artículos de los cuales se descartó 1 duplicado y 2 quedaron incluidos para ser calificados por calidad.

EBSCO: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine AND glaucoma AND cost AND economic. No se encontraron artículos de evidencia.

LILACS: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine. Se encontraron 5 artículos, los cuales se descartaron por estudios clínicos sin componente económico.

COCHRANE: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine. Se encontraron 343 artículos de los cuales se excluyeron 340 por estudios clínicos sin componente económico, 2 por no corresponder con el tema y 1 por diferenciarse en términos del objeto de estudio.

ISPOR: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: "brimonidine" AND "glaucoma". Se encontraron 4 artículos de los cuales 1 se excluyó por estudio clínico sin componente económico, 1 por no corresponder con el tema, 1 por problemas con el contenido (resumen o poster) y 1 por diferenciarse en términos del objeto de estudio.



HEED: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine in All Fields AND glaucoma in All Fields AND cost effectiveness in All Fields AND cost utility in All Fields AND cost benefit in All Fields AND economic evaluation in All Fields AND cost minimization in All Fields. Se encontraron 10 artículos, los cuales se descartaron por problemas con el contenido (resumen o poster).

NSH: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine. Se encontraron 19 artículos de los cuales se excluyeron 9 por estudios clínicos sin componente económico, 3 por no corresponder con el tema, 3 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 4 por duplicados en otras búsquedas.

ECONLIT: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: brimonidine. No se encontraron artículos de evidencia.

Tabla 7 Resumen de la búsqueda económica Brimonidina Tartrato

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
ISPOR	4	4	
HTA-HEED	10	10	
NHS	19	19	
ECONLIT	0		
LILACS	5		
PUBMED	34	30	4
EBSCO	0		
SCIENCEDIRECT	3	1	2
COCHRANE	343	343	

Fuente: Elaboración propia de los autores

Latanoprost:

PUBMED: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: ("latanoprost"[Supplementary Concept] OR "latanoprost"[All Fields]) AND (("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields])) AND ("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields]). Se encontraron 86 artículos de los cuales 41 se descartaron por ser estudios clínicos sin componente económico, 28 por no corresponder con el tema, 12 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 5 fueron incluidos para ser calificados por calidad.

SCIENCE: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: Latanoprost and TITLE-ABSTR-KEY(cost AND economic). Se encontraron 6 artículos de los cuales 2 se descartaron por no corresponder con el tema, 1 por problemas en el contenido, 1 por duplicado en otra búsqueda y 2 fueron incluidos para ser calificados por calidad.

EBSCO: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: Latanoprost AND glaucoma AND cost AND economic. Se encontraron 8 artículos de los cuales 1 se excluyó por ser estudio clínico sin componente económico y 7 por duplicados en otras búsquedas.



LILACS: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: Latanoprost AND glaucoma AND cost AND economic. Se encontró 1 artículo, el cual fue descartado por diferenciarse en términos del objeto de estudio.

COCHRANE: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: Latanoprost. Se encontraron 629 artículos de los cuales 618 fueron descartados por estudios clínicos sin componente económico, 1 por no corresponder con el tema, 4 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 6 por duplicados en otras búsquedas.

ISPOR: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: "latanoprost" AND "glaucoma" AND "cost" AND "economic". Se encontraron 14 artículos de los cuales 5 se excluyeron por ser estudios clínicos sin componente económico, 3 por no corresponder con el tema, 1 por problemas con el contenido (resumen o poster), 4 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 1 por duplicados en otra búsqueda.

HEED: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: latanoprost in All Fields AND glaucoma in All Fields AND cost effectiveness in All Fields AND cost utility in All Fields AND cost benefit in All Fields AND economic evaluation in All Fields AND cost minimization in All Fields. Se encontraron 31 artículos, los cuales fueron excluidos por problemas con el contenido (resumen o poster).

NSH: el término MeSH empleado para la búsqueda fue el siguiente: latanoprost. Se encontraron 40 artículos de los cuales 21 se excluyeron por ser estudios clínicos sin componente económico, 7 por no corresponder con el tema, 1 por problemas con el contenido (resumen o poster), 9 por diferenciarse en términos del objeto de estudio y 2 por duplicados en otras búsquedas.

ECONLIT: el término Mesh empleado para la búsqueda fue el siguiente: latanoprost. No se encontraron artículos de evidencia.

Tabla 8 Resumen de la búsqueda económica Latanoprost

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
ISPOR	14	14	
HTA-HEED	31	31	
NHS	40	40	
ECONLIT	0		
LILACS	1	1	
PUBMED	86	81	5
EBSCO	8	8	
SCIENCEDIRECT	6	4	2
COCHRANE	629	629	

Fuente: Elaboración propia de los autores



5.9 Calificación de la Evidencia Económica

Realizada la búsqueda de evidencia económica se procede a calificar los artículos encontrados para asegurar su calidad.

La evidencia económica se calificó bajo los siguientes criterios:

- **Identificación del problema:** El problema está definido claramente, se especifica la perspectiva del análisis, la población objetivo, las intervenciones alternativas, el horizonte de tiempo y los resultados.
- **Análisis de la enfermedad:** El espectro de la enfermedad es claro para el análisis.
- **Estructura del modelo:** Un proceso formal se debe utilizar para convertir la conceptualización del problema en una estructura de modelo apropiado para asegurar que esta estructura refleja la teoría actual de la enfermedad o el proceso de modelación.
- **Fuentes de información:** Se especifican las fuentes de los datos.
- **Incertidumbre:** Una representación conceptual del problema de decisión debe ser utilizada para identificar las principales incertidumbres en la estructura del modelo. Todos los estudios de modelos deben incluir, y hacer una valoración de la incertidumbre en lo que respecta al problema de decisión que se trate.
- **Estimaciones del modelo:** Todos los modelos de decisión tienen parámetros que deben estimarse.
- **Análisis de sensibilidad:** Para probar la robustez de los resultados obtenidos se debe realizar un análisis de sensibilidad donde cada variable input varía +/- 50%. En la elección de las distribuciones, se prefieren distribuciones continuas que proporcionan un retrato realista de la incertidumbre sobre el alcance teórico del parámetro de interés.
- **Validación del modelo:** La validación del modelo debe incluir una evaluación de la validez aparente de la estructura, las pruebas, la formulación de problemas, y los resultados del modelo.
- **Costos:** La información y la fuente relacionada con los costos de los medicamentos deben ser claras.
- **Conclusiones:** Las conclusiones deben ser coherentes con la pregunta de investigación.

Cada uno de los diez (10) criterios es calificado de 1 a 3, donde 1 hace referencia a que el artículo cumple completamente con el criterio de análisis evaluado, 2 cumple parcialmente y 3 no cumple con el criterio, la mayor calificación de calidad de un artículo se obtiene con la letra A, la cual corresponde a un artículo que cumple con los 10 criterios de análisis completamente, la letra B se da a un artículo que cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente, C corresponde a un artículo económico de baja calidad con tres criterios con calificación parcial y D aquellos artículos que no se consideran de buena calidad para ser interpretados como evidencia de evaluación económica completa al obtener una calificación de 3 en uno o más de los criterios de análisis.

La Calificación de calidad de cada artículo se obtiene según aplicación de la tabla a continuación.

Tabla 9 Resumen calificación artículos económicos

CALIFICACIÓN	CALIDAD DEL ARTÍCULO
A	Excelente calidad (Cumple completamente con los 10 criterios de análisis)
B	Buena calidad (Cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente)
C	Baja calidad(Tres o más criterios con calificación parcial)
D	Mala calidad (Calificación de Tres en uno o más de de los criterios de análisis)

Fuente: Elaboración propia de los autores

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue en general buena.

Tabla 10 Evidencia económica

TÍTULO	RESULTADOS	CALIFICACIÓN
Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness(8).	Comparado con Timolol, Latanoprost y Travoprost tienen un ICER positivo de C\$34.48 y C\$39.06 respectivamente. Comparado con Brimonidina, Latanoprost tiene un ICER de C\$16.17. Y finalmente, Latanoprost fue más efectivo y menos costoso que Dorzolamida(8, 21).	A
Prostaglandin analogues for ophthalmic use: a cost-effectiveness analysis(21).	La estrategia de empezar la terapia con Timolol es más económica que la estrategia de empezar la terapia con Latanoprost, sin embargo, sostiene un mayor número de años con ceguera para los pacientes. Si el tratamiento se inicia con Latanoprost, el costo adicional calculado por año de visión salvada en comparación con iniciar terapia con Timolol es de \$537000, lo cual significa un alto costo incremental(22).	A
Latanoprost versus timolol as first choice therapy in patients with ocular hypertension(22).	Un rango de efectividad de 0.003 – 0.015 QALYs existe entre Latanoprost y Timolol. Los ICER para Latanoprost en comparación con Timolol generados fueron los siguientes: Noruega 351396 NOK, Suiza 988985 SEK; Dinamarca 351641 y UK 4751 GBP.	B
Cost-effectiveness of latanoprost and timolol maleate for the treatment of glaucoma in Scandinavia and the United Kingdom, using a decision-analytic health economic model(23).	Dentro de los medicamentos de estudio el Timolol presenta el menor costo diario promedio, en comparación con Dorzolamide Timolol, Brimonidina y Latanoprost.	D
Medical therapy cost considerations for glaucoma(24).	Se desarrolla una revisión de diferentes estudios económicos pero no se concluye de manera general.	D
Cost considerations of medical therapy for glaucoma(9).	El costo de tratamiento anual con Brimonidina es menor que el costos de tratamiento anual con Dorzolamida Timolol.	D
Pharmacoeconomics of New Medications for Common Chronic Ophthalmic Diseases(25).		D
Cost Analysis of Glaucoma Medications(26).		D

6 Discusión y Conclusiones de efectividad y seguridad

La Brimonidina Tartrato es la más empleada por su mejor perfil de seguridad tanto en monoterapia -cuando los fármacos de primera línea están contraindicados-, como en terapia combinada. Brimonidina disminuye la Presión Intra Ocular –PIO, de manera similar a los beta-bloqueantes (25%)(27), pero inferior al de los análogos de las prostanglandinas.(16)



Carrasco et al(28) encuentra que la combinación betabloqueante y Brimonidina Tartrato, fue significativamente más eficaz ($p < 0,05$), 78,3% frente a 71%. En el primer mes, la reducción media de PIO fue mayor en el grupo de la Brimonidina Tartrato 4,39 mmHg frente a 3,29 mmHg del grupo de la Dorzolamida-Timolol, pero después a los 3 meses no se encontraron diferencias significativas.

En dos ensayos clínicos randomizados ($n=1.320$) de 12 meses de duración, la Brimonidina (0,2% 2 veces al día), fue igual de efectivo que Timolol (0,05% 2 veces al día), con una reducción media de la PIO de 4-7 mm Hg(29).

En otro ensayo con 115 pacientes con la PIO controlada inadecuadamente con un betabloqueante tópico, la adición de Brimonidina o Latanoprost durante 3 meses redujo la presión en cifras similares (aproximadamente 5 mm Hg).(30)

En un estudio ($n=379$) en los que la combinación de dos medicamentos no conseguía el control de la PIO, el cambiar el tratamiento a monoterapia con Latanoprost produjo una reducción mayor de la PIO que con Brimonidina (7,1 mm Hg vs 5,2). (31)

El Latanoprost es un análogo de PGF 2α que ha demostrado ser efectivo en disminuir la PIO en pacientes con glaucoma(32). No obstante, la naturaleza química del Latanoprost que conlleva a su degradación en condiciones de alta temperatura, ha promovido el desarrollo de formulaciones nuevas y más estables (33). La efectividad de esta nueva formulación oftálmica de Latanoprost conteniendo ciclodextrinas, ya ha sido demostrada en investigaciones previas(34).

Se observó que el tratamiento con Latanoprost es igualmente efectivo que Timolol más Dorzolamida y más efectivo que agregar Policarpina al Timolol. Después de dos años de tratamiento, el Latanoprost mantiene la reducción de la PIO en el mismo nivel y solo el 7 % de los pacientes necesitaron medicación adicional o dejar el Latanoprost por un control insuficiente de la PIO o por efectos colaterales. Los efectos signos y síntomas más comunes comprenden: visión borrosa, ardor y puntadas, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, picazón, aumento de la pigmentación del iris y del tejido periorbital, crecimiento de las pestañas, queratopatía epitelial punctata y otros(35).

Al añadir Dorzolamida al betabloqueante, la PIO media disminuyó de 21,48 a 18,39 mmHg. Entre los distintos betabloqueantes, los no selectivos mostraron un efecto hipotensor en asociación a Dorzolamida (5,23 mmHg) superior a los selectivos (3,75 mmHg), pero no significativamente superior a aquéllos con A.S.I. (4,29 mmHg).(36)

Seguridad

La Brimonidina produce menos taquifilaxia y efectos adversos locales que Dorzolamida/Timolol. La lipofilia de estos fármacos hace que puedan superar la barrera hematoencefálica, por lo que están contraindicados en niños pequeños y en pacientes tratados con IMAOS.



7 Análisis de Evaluación Económica

Los artículos que sustentan la evidencia económica de los medicamentos Brimonidina, Dorzolamida/Timolol y Latanoprost en el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto permiten evaluar la costo efectividad de los medicamentos y de su comparador dentro del POS, Timolol. Sin embargo, ésta costo efectividad se da en términos de Latanoprost gracias a que en la evidencia disponible aparece como el comparador de los demás medicamentos.

El primer documento que se encuentra como evidencia es un estudio HTA de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud(8) que posteriormente se publicó como documento económico(21). En este estudio se analiza tanto clínica como económicamente la costo efectividad de los Análogos de las Prostaglandinas (PGAs) en el tratamiento de la presión intraocular elevada, desde la perspectiva del Ministerio de Salud de Canadá. Los PGAs evaluados en este documento son Latanoprost y Lavatoprost.

El estudio empieza por realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible y posteriormente, desarrolla una evaluación económica a partir de un modelo de decisión analítico. Este modelo de costo efectividad con un horizonte de 3 meses y con país de estudio Canadá, compara un PGA (Latanoprost o Lavatoprost) con otro medicamento disponible en el mercado para el tratamiento de glaucoma (Timolol, Dorzolamida o Brimonidina). Tomando como medida de efectividad la reducción de la presión intraocular de la línea de base.

Como caso base se establece una población objetivo de edad mayor a 18 años con presión intraocular y tratada con PGA u otro medicamento para el tratamiento de glaucoma que se encuentre disponible en Canadá. Y se establece una dosis media de tratamiento de la siguiente manera: para Latanoprost y Travoprost dosis de 1 gota por cada ojo al día, para Timolol y Brimonidine dosis de 2 gotas por cada ojo al día y para Dorzolamide dosis diaria de 3 gotas por cada ojo al día.

La información de efectividad que se usa en el modelo fue tomada de literatura previa y la información sobre costos de medicamentos y consultas fue tomada de bases de datos estatales.

Como resultado el estudio encuentra que comparado con Timolol, Latanoprost y Travoprost tienen un ICER positivo de C\$34.48 y C\$39.06 respectivamente. Por otro lado, comparado con Brimonidina, Latanoprost tiene un ICER de C\$16.17 y finalmente, se encuentra que Latanoprost fue más efectivo y menos costoso que Dorzolamida lo cual significa que esta última es una estrategia dominada.

Los análisis de sensibilidad que se desarrollan demuestran la robustez de estos resultados. Como implicación en la práctica clínica, el estudio sugiere el uso de Timolol como estrategia de primera línea, dejando Latanoprost o Travoprost para pacientes que no alcanzan una respuesta clínica con Timolol o para aquellos a los que Timolol está contraindicado(8, 21).



La otra parte de la evidencia económica incluye un estudio de costo efectividad desarrollado por Peeters et al(22) en los Países Bajos, donde se evalúa la costo efectividad de Latanoprost comparado con Timolol en hipertensión ocular desde la perspectiva del Sistema de Salud.

El modelo económico se desarrolla sobre una cohorte hipotética de pacientes con una edad promedio de 64.5 años sobre un horizonte de tiempo definido por la expectativa de vida de los pacientes y una tasa de descuento de 4%. La información sobre efectividad fue tomada de revisiones sistemáticas disponibles y la información de costos fue tomada de precios de mercado de los Países Bajos en euros de 2003.

Adicionalmente se asume como medida de efectividad los años de visión salvados por el medicamento. Como resultado, el estudio encuentra que el tratamiento con Timolol resulta más económico que el tratamiento con Latanoprost, sin embargo, se incurriría en un mayor número de años con ceguera. Esto es, el costo por paciente en una terapia de 15 meses fue de €367 y €469 con Timolol y Latanoprost respectivamente. Y para todo el tiempo de vida, la pérdida de visión y los costos fueron 0.0334 años y €3514 con Timolol y 0.0318 años y €4397 con Latanoprost(22).

Finalmente se encontró otro estudio desarrollado por Stewart et al(23) que evalúa la costo efectividad del medicamento Latanoprost comparado con Timolol Maleato.

De esta forma la evidencia económica encontrada indica la costo efectividad de Latanoprost con relación a Timolol y frente a Brimonidina. Sin embargo, no hay evidencia de estudios sobre costo efectividad para el medicamento Dorzolamida/Timolol ni Brimonidina directamente comparados con Timolol el comparador dentro del POS.

Para finalizar se desarrolla un análisis de costos de los medicamentos para una terapia de una semana con dosis medias, buscando dar una herramienta adicional a la toma de decisión. Antes de presentar el análisis se muestran los resultados de un estudio que hace parte de los artículos encontrados como evidencia pero que se descartó luego de realizar la evaluación de calidad.

El estudio es un análisis cualitativo de costos presentado por Fiscella et al(9) realizado en Estados Unidos, presenta el promedio del costo diario de tratamiento con diferentes medicamentos para el tratamiento de glaucoma. Dentro del estudio se encuentra que el costo promedio de tratamiento con Brimonidina es de \$0.9 +/- 0.03, con Latanoprost de \$0.92 +/- 0.03, con Dorzolamida/Timolol de \$1.12 +/- 0.03 y para Timolol Maleato va desde un mínimo de \$0.30 +/- 0.00 a un máximo de 0.46 +/- 0.02(9).

Lo cual muestra que el costo promedio de tratamiento con el medicamento Timolol Maleato es mucho menor que el costo promedio de tratamiento con los demás medicamentos.

Finalmente, para el análisis cualitativo de costos que se presenta a continuación se tomaron costos en pesos colombianos de 2010 de la base de datos del Estado (SISMED 2010). Y se asumen las siguientes dosis, Latanoprost dosis de 1 gota por cada ojo al día, Timolol y



Brimonidine dosis de 2 gotas por cada ojo al día(8) y Dorzolamida/Timolol dosis de 2 gotas por cada ojo al día(9).

Adicionalmente, dado que los costos se encuentran disponibles por ml y las dosis se dan en gotas es necesario tomar el promedio de gotas por medicamento. La evidencia indica que el número de gotas promedio por ml de medicamento son las siguientes, Brimonidina 22.2, Dorzolamida/Timolol, Latanoprost, Timolol 24.9(9).

Tabla 11 Costo total de tratamiento mensual

Medicamento	COSTO TRATAMIENTO MENSUAL	
	Mediana	
BRIMONIDINA	\$	73.176,39
DORZOLAMIDA/TIMOLOL	\$	22.603,51
LATANOPROST	\$	26.511,56
TIMOLOL	\$	5.518,78

Fuente: Elaboración propia de los autores

La tabla anterior muestra que el tratamiento con Timolol, el comparador dentro del POS, es el más económico en comparación con los demás tratamientos. Adicionalmente se resalta que el costo del tratamiento con Brimonidina es mucho más costoso que el tratamiento mensual con el resto de medicamentos evaluados. Comparando con el estudio de Fiscella et al(9) se resalta que la estructura de costos difiere significativamente entre Estados Unidos y Colombia, y sin embargo se mantiene que el tratamiento con Timolol es el más económico.

Debido a que no existe evidencia de evaluaciones económicas en Colombia para estas tecnologías, se recomienda realizar una evaluación con estos medicamentos en este diagnóstico para evaluar su inclusión en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia.

8 Limitaciones y alcance de la evaluación

La evaluación de las tecnologías se desarrolló a partir de fuentes secundarias con base en la información recolectada en las bases de datos consultadas y con los términos utilizados. La naturaleza de la revisión excluye métodos estadísticos más sofisticados utilizados en revisiones sistemáticas, que permiten ponderar la valoración de los resultados y, por ende, lograr mayores niveles de síntesis de los mismos.

La ausencia de evaluaciones económicas en Colombia que relacionen los medicamentos de estudio, y adicionalmente la falta de evidencia en general que relacione la costo efectividad de los medicamentos con el comparador dentro del POS, hace difícil la conclusión frente a los resultados por lo que el análisis se hace de manera cualitativa teniendo como referente los costos medianos de tratamiento.

Las búsquedas podrían variar en sus resultados en función del momento de su aplicación y en algunos casos como EBSCO cambiarían en virtud del usuario que accede por cuanto son de uso privado.



9 Conclusiones del grupo evaluador

Dando respuesta a la pregunta de investigación planteada: ¿El uso de Brimonidinatratrate, Dorzolamide/Timolol y Latanoprost desde el punto de vista de la evidencia sobre seguridad, efectividad y evaluación económica puede ser recomendado para controlar el Glaucoma primario de angulo abierto? Los investigadores concluyen que:

Frente al medicamento Brimonidinatratrate como monoterapia se encontró evidencia científica suficiente que permitió evaluar la efectividad y seguridad. La cual demuestra una reducción de la presión intraocular de 0,24 en los pacientes con glaucoma de angulo abierto (**Nivel de evidencia 1++**, **grado de recomendación B**).

En cuanto al Latanoprost fue significativamente más eficaz en la reducción de la PIO media diurna que la Dorzolamida/Timolol combinado en pacientes con PIO insuficientemente controlada por Timolol solo, con una diferencia de medias ponderada (DMP) para la media diurna IOPR% de 3.12 (**Nivel de evidencia 1++**, **grado de recomendación B**).

En cuanto a Dorzolamida con el betabloqueante, la PIO media disminuyó de 21,48 a 18,39 mmHg. Entre los distintos betabloqueantes, los no selectivos mostraron un efecto hipotensor en asociación a Dorzolamida (5,23 mmHg) superior a los selectivos (3,75 mmHg), pero no significativamente superior a aquéllos con A.S.I. (4,29 mmHg).(36)

La Brimonidina produce menos taquifilaxia y efectos adversos locales que Dorzolamida y Timolol. La lipofilia de estos fármacos hace que puedan superar la barrera hematoencefálica, por lo que están contraindicados en niños pequeños y en pacientes tratados con IMAOS.

Desde el punto de vista económico, se demuestra que el tratamiento con Timolol, (comparador dentro del POS), es el más económico en comparación con las demás moléculas. Del análisis económico, se puede concluir que Latanoprost es más costo-efectivo que Dorzolamida y que Timolol, aunque menos que Brimonidina. El análisis cualitativo de costos demuestra que el tratamiento con Brimonidina es el más costoso y Timolol el menos. Latanoprost presenta un costo similar a Dorzolamida.

Teniendo en cuenta la evidencia, el Latanoprost presenta una mayor costo-efectividad en la literatura y comparativamente un precio aceptable.

10 Recomendación Final

Los criterios de favorabilidad definidos en la Metodología para Actualización del POS que permita recomendar o no la inclusión al POS de las tecnologías objeto de evaluación, se encuentran descritos en la siguiente tabla:

Tabla 12 Criterios de aceptabilidad

CONCEPTO	CRITERIOS FRENTE A COMPARADOR(ES)
FAVORABLE	Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: (mínimo una de las dos opciones siguientes) Cuenta con Evaluación económica aplicable a Colombia con resultado costo/efectivo o dominante. Los costos del tratamiento con la nueva tecnología son menores, (como mínimo en el 30%) y el peso de la tecnología representa como mínimo el 80% del costo total del tratamiento en la indicación evaluada para un periodo de tiempo.
FAVORABLE CONDICIONADO*	Condicionado a seguimiento posterior con evaluaciones clínicas y/o económicas (2 años). Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: No hay evaluaciones económicas aplicables a Colombia pero hay análisis económicos hechos en otros países donde los resultados son costo/efectivos o dominantes y/o los costos son menores o similares a los del tratamiento habitual. Condicionado a que se pueda establecer o regular un precio favorable para País. Seguridad igual o mejor Efectividad Mejor Análisis económico: No favorable por causa del precio de la tecnología.
NO FAVORABLE	Seguridad o Efectividad inferior: Seguridad y Efectividad similar, pero el análisis económico aplicable a Colombia no es costo/efectivo.
NO SE PUEDE DAR CONCEPTO DE FAVORABILIDAD O NO FAVORABILIDAD	Opción 1 Seguridad: No se cuenta con evidencia suficiente. Efectividad: No se cuenta con evidencia suficiente. Opción 2 Seguridad y efectividad similar o mejor, pero no se puede concluir frente a los aspectos económicos.

Fuente: Desarrollo de los investigadores

Teniendo en cuenta el análisis de la evidencia, el grupo evaluador conceptuó:

BRIMONIDINA: FAVORABLE CONDICIONADO a que se efectúe regulación de precios y/o la respectiva evaluación económica.

DORZOLAMIDA: NO SE PUEDE DAR CONCEPTO DE FAVORABILIDAD O NO FAVORABILIDAD.

LATANOPROST: FAVORABLE.

11 Anexos

11.1 Anexo no. 1. Estudios científicos excluidos por calidad

Ningún artículo fue excluido por calidad en esta evaluación, ya que no se registró calificación superior al 60% en respuestas C y/o D para los mismos.

11.2 Anexo no. 2. Estudios económicos excluidos por calidad

TIPO DE ESTUDIO		TÍTULO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Evaluación parcial	económica	Medical therapy cost considerations for glaucoma(24).	No se desarrolla un modelo económico formal y no cuenta con análisis de sensibilidad.
Evaluación parcial	económica	Cost considerations of medical therapy for glaucoma(9).	
Evaluación parcial	económica	Pharmacoeconomics of New Medications for Common Chronic Ophthalmic Diseases(25).	No se desarrolla un modelo económico formal para abordar la pregunta de investigación.
Evaluación parcial	económica	Cost Analysis of Glaucoma Medications(26).	No se desarrolla un modelo económico formal y no cuenta con análisis de sensibilidad.
Costo Efectividad		Cost-effectiveness of latanoprost and timolol maleate for the treatment of glaucoma in Scandinavia and the United Kingdom, using a decision-analytic health economic model(23).	El estudio no especifica ni intervenciones alternativas ni perspectiva del análisis ni tasa de descuento.

11.3 Anexo no. 3. Análisis de evaluación económica de tecnologías en salud

Título del Estudio

Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness(8)

Resumen

“The Issue. Prostaglandin analogues (PGAs) for ophthalmic use are open listed (i.e., they have unrestricted coverage) by jurisdictional drug plans, but are more costly than alternative agents for the lowering of intraocular pressure (IOP). One policy decision to be made is whether reimbursement of these agents as first-line therapy with no restrictions represents an optimal use of limited resources.

Objective. The objective of this analysis is to perform a systematic review and economic evaluation of PGAs for the treatment of increased IOP, using evidence from published and unpublished randomized controlled trials (RCTs).

Systematic Review of Efficacy and Harm

Methods: A systematic review of available literature was performed to identify relevant RCTs of PGAs for ophthalmic use. Two authors independently applied the selection criteria for screening, and data from the included studies were extracted into evidence tables and analyzed. The study quality of RCTs was assessed using the Jadad scale. Outcomes assessed included reduction in IOP among patients, adverse events (AEs), and withdrawals due to AEs.

Results: This systematic review included 22 unique RCTs evaluating a total of 5,304 individuals. Meta-analysed three-month data from six studies with 984 patients showed a



significant reduction in the mean IOP from baseline in the latanoprost group compared with the timolol group [weighted mean difference (WMD) -1.26 (95% confidence interval (CI): -1.63 , -0.89); $p < 0.00001$]. A significant reduction in IOP for latanoprost versus timolol was maintained when six- and 12-month data were analyzed [WMD -1.06 (95% CI: -1.64 , -0.48), $p = 0.0004$, and WMD -1.04 (95% CI: -1.63 , -0.46), $p = 0.0004$ respectively]. A meta-analysis of three-month data from three studies with 471 patients did not show a significant reduction in the mean IOP from baseline in patients receiving latanoprost compared with those receiving brimonidine [WMD -1.04 (95% CI: -3.01 , 0.93); $p = 0.30$]. A meta-analysis of three-month data from three studies with 328 patients showed a significant reduction in the mean IOP from baseline in the latanoprost group compared with the dorzolamide group [WMD -2.64 (95% CI: -3.25 , -2.04); $p < 0.00001$]. Meta-analysed three-month data from three studies with 951 patients showed a significant reduction in the mean IOP from baseline in the 0.004% travoprost group compared with the timolol group [WMD -1.21 (95% CI: -1.58 , -0.85); $p < 0.00001$]. A significant reduction in IOP for travoprost versus timolol was maintained when six-month data were analyzed [WMD -0.92 (95% CI: -1.25 , -0.60); $p < 0.00001$].

The incidence of ocular hyperemia and the incidence of ocular AEs (excluding hyperemia) were significantly higher in patients treated with latanoprost compared with patients treated with timolol [risk difference (RD) 0.09 (95% CI: 0.06 , 0.12), and RD 0.06 (95% CI: 0.00 , 0.12)]. The number of respiratory and cardiac AEs potentially related to timolol (i.e., bradycardia, hypotension, dyspnea, asthma or bronchospasm, arrhythmia, cardiac block, and congestive heart failure) was significantly higher in the timolol group compared with the latanoprost group [RD 0.02 (95% CI: 0.00 , 0.03)]. The incidence of ocular hyperemia and the incidence of ocular AEs (excluding hyperemia) were significantly higher in the 0.004% travoprost group compared with the timolol group [RD 0.29 (95% CI: 0.25 , 0.33)], and RD 0.15 (95% CI: 0.07 , 0.23)]. The number of withdrawals due to AEs was significantly higher in patients receiving 0.004% travoprost compared with those receiving timolol [RD 0.02 (95% CI: 0.01 , 0.04)]. The number of ocular AEs (excluding hyperemia) was significantly higher in the brimonidine group compared with the latanoprost group [RD 0.11 (95% CI: 0.05 , 0.16)].

Economic Analysis

Methods: The cost-effectiveness of PGAs was assessed using a decision-analytic model. Latanoprost was compared with timolol, dorzolamide, and brimonidine; and travoprost was compared to timolol. Effectiveness data used for this economic analysis were the number of millimetres of mercury (mmHg) of IOP reduction compared with the baseline and the incidence of AEs resulting in a patient's withdrawal from the study. In accordance with the adopted ministry of health perspective, the costs considered in the evaluation are those of medications used to reduce IOP, and of physician visits for the initial prescribing of treatment and for the handling of AEs. Sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the study results, and the impact of patients' non-persistence on the cost-effectiveness was estimated.

Results: Compared with latanoprost, dorzolamide is not a cost-effective strategy. Compared with brimonidine, latanoprost provides a higher IOP reduction with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of C\$16.17 (base case). The additional mm Hg reduction with latanoprost is obtained at a cost inferior to the average cost per mm Hg reduction obtained with brimonidine. Therefore, latanoprost can be considered to be a cost-effective alternative to



brimonidine if the relationship between reductions in IOP and improvements in health is shown to be linear. Compared with timolol, latanoprost and travoprost are more effective, but more costly. The better treatment persistence that is associated with PGAs improves their cost-effectiveness.

Health Services Impact

It is estimated that the number of Canadians afflicted with vision loss will increase from 67,900 blind and 319,000 visually impaired persons in 2001 to 120,000 and 600,000 respectively in 2026 – an increase of 86% in the number of Canadians with significant vision loss. Because glaucoma is the second-largest cause of visual disability in Canada, after age-related macular degeneration, cost-effective therapeutic options and optimal policy decisions for therapeutic eye care in Canada are challenges over the next 20 years.

Conclusions

As first-line therapy, latanoprost, travoprost, and bimatoprost all showed statistically significant improvement in IOP reduction relative to timolol; although for bimatoprost, the evidence was limited to one small, low-quality study. Compared with timolol, PGAs reduced the average IOP by 0.92 mm Hg to 1.48 mm Hg. Latanoprost was found to reduce IOP further than dorzolamide, betaxolol, or combined therapy with carteolol plus pilocarpine. One large, high-quality RCT indicated that latanoprost was similarly effective as combined therapy with dorzolamide plus timolol. Latanoprost was not found to significantly reduce IOP compared with brimonidine. Neither travoprost nor bimatoprost were compared with other IOP-reducing agents. One study, which compared latanoprost versus brimonidine, examined a PGA as second-line therapy. Although long-term studies are lacking, current studies suggest that PGAs are well tolerated.

For the treatment of glaucoma and elevated IOP, latanoprost is a dominant strategy compared with dorzolamide, and is cost-effective compared with brimonidine if we assume that reductions in IOP directly correspond to health benefit and that no threshold value for IOP reduction exists. Latanoprost and travoprost are more effective than timolol, but more expensive. For those for whom timolol is not contraindicated, it would be preferable, from a cost-effectiveness standpoint, to start treatment with timolol and reserve the PGAs as an alternative treatment or as add-on therapy for patients not achieving a clinical response with timolol. Except for trials comparing latanoprost or travoprost with timolol, there was a significant lack of trials comparing the other IOP-lowering agents. This, combined with the short-term nature of the clinical data, is a limitation”.

Introducción

Se desarrolla una evaluación de clínica y económica de los Análogos de las Prostaglandinas (PGAs) Bimatoprost, Latanoprost y Travoprost en el tratamiento de presión intraocular elevada (IOP).

Método

Un modelo de costo efectividad a partir de un modelo de decisión analítico se desarrolla para calcular los costos y consecuencias asociados al uso de Latanoprost contra Timolol, Dorzolamida y Brimonidina; y Travoprost contra Timolol.



La revisión sistemática de la literatura clínica se desarrolló para una población mayor a 18 años con presión intraocular elevada sin tratamiento previo. La evaluación económica se desarrolla desde la perspectiva del Ministerio de Salud de Canadá con una población objetivo que incluye pacientes adultos (mayores de 18 años) con presión intraocular y tratados con PGA u otro medicamento para el tratamiento de glaucoma disponible en Canadá.

Los costos de tratamiento se toman a partir de las dosis diarias aprobadas para cada uno. Para Latanoprost y Travoprost se establece una dosis diaria de 1 gota por cada ojo, para Timolol y Brimonidina una dosis diaria de 2 gotas por cada ojo y para Dorzolamida una dosis diaria de 3 gotas por cada ojo.

Horizonte Temporal: 3 meses.

Desenlaces. Los resultados clínicos para el tratamiento de glaucoma son usualmente medidos en términos de reducción de la presión intraocular (reducción en IOP medido en mm Hg) en comparación con la línea base.

Modelo Económico: La información sobre efectividad de los tratamientos se tomó de literatura y se restringe a estudios que comparan los dos tratamientos de evaluación de costo efectividad. El modelo incluye el retiro por eventos adversos y persistencia o no-persistencia en el tratamiento.

Efectos sobre la salud: El desarrollo de esta evaluación se basa en evidencia de evaluaciones tanto clínicas como económicas disponibles de calidad por tanto los resultados de este estudio tienen tanto validez interna como validez externa.

Costos

Los costos en el modelo incluyen los costos de medicamentos y consulta al especialista para la prescripción inicial del tratamiento. Los costos de los medicamentos se estimaron a partir de los reembolsos del Ontario Drug Benefit Formulary y los costos de consulta se tomaron del Ontario Schedule of Benefit for Physicians Services.

Resultados

Comparado con Timolol, Latanoprost y Travoprost tienen un ICER positivo de C\$34.48 y C\$39.06 respectivamente. Comparado con Brimonidina, Latanoprost tiene un ICER de C\$16.17. Y finalmente, Latanoprost fue más efectivo y menos costoso que Dorzolamida.

Incertidumbre, supuestos y Análisis de Sensibilidad

Se desarrollaron análisis de sensibilidad para los medicamentos para los que había información de efectividad de 12 meses y con cambios en persistencia en el tratamiento, dado que en el caso base se asumió que todos los pacientes se mantuvieron en el tratamiento.

Lo cual demostró que los resultados fueron robustos para todos los análisis de sensibilidad en la medida que, relativo a Dorzolamida, Latanoprost permaneció como una estrategia dominante y ICERs positivos se encontraron para todas las demás comparaciones.

Discusión y conclusión

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



Comparado con Latanoprost, Dorzolamida no es una estrategia costo efectiva. Y Comparado con Timolol, Latanoprost y Travoprost son más efectivos pero también más costosos dificultando el juicio relacionado con los ICERs.

La implicación principal de este resultado en la práctica clínica podría ser el uso de Timolol como estrategia de primera línea, dejando Latanoprost o Travoprost para pacientes que no alcanzan una respuesta clínica con Timolol o para aquellos a los que Timolol está contraindicado(8).

Título del Estudio

Prostaglandin analogues for ophthalmic use: a cost-effectiveness analysis(21)

Resumen

“Background: The objective of this study was to perform an economic analysis of the cost-effectiveness of prostaglandin analogues for the treatment of increased intraocular pressure (IOP). Prostaglandin analogues for ophthalmic use are more costly than alternative agents for the lowering of IOP. An important policy decision is whether to support continued open listing of these agents or to restrict them to limited use status.

Methods: The cost-effectiveness of prostaglandin analogues was assessed using a decision analytic model. Latanoprost was compared with timolol, dorzolamide, and brimonidine, and travoprost was compared with timolol separately. The effectiveness data used for this economic analysis were the number of millilitres of mercury of IOP reduction compared with baseline and the incidence of adverse events resulting in a withdrawal of the patient from the study. Sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the study results.

Results: Compared with latanoprost, dorzolamide was not a cost-effective strategy. Compared with brimonidine, latanoprost provided a higher IOP reduction with an incremental cost-effectiveness ratio of \$16.17 (base case), but the additional IOP reduction with latanoprost was obtained at a cost higher than the average cost per millimetre of mercury reduction obtained with brimonidine. Compared with timolol, latanoprost and travoprost had a positive incremental cost-effectiveness ratio of \$34.48 and \$39.06, respectively.

Interpretation: For the first-line treatment of glaucoma and elevated IOP, latanoprost is a more cost-effective strategy than dorzolamide and brimonidine. Latanoprost and travoprost are more effective than timolol but also more expensive. For those for whom timolol is not contraindicated, it would be preferable, from a cost-effectiveness standpoint, to initiate treatment with timolol and reserve the prostaglandin analogues as an alternative treatment or as add-on therapy for patients not achieving a clinical response with timolol. Better treatment compliance associated with these analogues improves their cost-effectiveness”.

Introducción



La evaluación económica que se desarrolla en el documento tiene como objetivo estimar la costo efectividad de los análogos de las Prostaglandinas (PGAs) en uso oftálmico, comparado con otros medicamentos usados para el tratamiento de glaucoma en Canadá.

Método

Se desarrolla un modelo de costo efectividad usando el cambio en la presión intraocular de la línea base como principal resultado. El modelo se desarrolla desde la perspectiva del Ministerio de Salud de Canadá, y compara Latanoprost contra Timolol, Dorzolamida y Brimonidina; y Travoprost contra Timolol.

La revisión sistemática de la literatura clínica se desarrollo para una población mayor a 18 años con presión intraocular elevada sin tratamiento previo. La evaluación económica se desarrolla desde la perspectiva del Ministerio de Salud de Canadá con una población objetivo que incluye pacientes adultos (mayores de 18 años) con presión intraocular y tratados con PGA u otro medicamento para el tratamiento de glaucoma disponible en Canadá.

Los costos de tratamiento se toman a partir de las dosis diarias aprobadas para cada uno. Para Latanoprost y Travoprost se establece una dosis diaria de 1 gota por cada ojo, para Timolol y Brimonidine una dosis diaria de 2 gotas por cada ojo y para Dorzolamide una dosis diaria de 3 gotas por cada ojo.

Horizonte Temporal: 3 meses.

Desenlaces. Los resultados clínicos para el tratamiento de glaucoma son usualmente medidos en términos de reducción de la presión intraocular (reducción en IOP medido en mm Hg) en comparación con la línea base.

Modelo Económico: La información sobre efectividad de los tratamientos se tomó de literatura y se restringe a estudios que comparan los dos tratamientos de evaluación de costo efectividad. El modelo incluye el retiro por eventos adversos y persistencia o no-persistencia en el tratamiento.

Efectos sobre la salud: El desarrollo de esta evaluación se basa en evidencia de evaluaciones tanto clínicas como económicas disponibles de calidad por tanto los resultados de este estudios tienen tanto validez interna como validez externa.

Costos

Los costos en el modelo incluyen los costos de medicamentos y consulta al especialista para la prescripción inicial del tratamiento. Los costos de los medicamentos se estimaron a partir de los reembolsos del Ontario Drug Benefit Formulary y los costos de consulta se tomaron del Ontario Schedule of Benefit for Physicians Services.

Resultados

Comparado con Timolol, Latanoprost y Travoprost tienen un ICER positivo de C\$34.48 y C\$39.06 respectivamente. Comparado con Brimonidina, Latanoprost tiene un ICER de C\$16.17. Y finalmente, Latanoprost fue más efectivo y menos costoso que Dorzolamida.



Incertidumbre, supuestos y Análisis de Sensibilidad

Se desarrollaron análisis de sensibilidad para los medicamentos para los que había información de efectividad de 12 meses y con cambios en persistencia en el tratamiento, dado que en el caso base se asumió que todos los pacientes se mantuvieron en el tratamiento.

Lo cual demostró que los resultados fueron robustos para todos los análisis de sensibilidad en la medida que, relativo a Dorzolamida, Latanoprost permaneció como una estrategia dominante y ICERs positivos se encontraron para todas las demás comparaciones.

RESTRINGIDO - SOLO CIRCULACION INTERNA



Discusión y conclusión

Comparado con Latanoprost, Dorzolamida no es una estrategia costo efectiva. Y Comparado con Timolol, Latanoprost y Travoprost son más efectivos pero también más costosos dificultando el juicio relacionado con los ICERs.

La implicación principal de este resultado en la práctica clínica podría ser el uso de Timolol como estrategia de primera línea, dejando Latanoprost o Travoprost para pacientes que no alcanzan una respuesta clínica con Timolol o para aquellos a los que Timolol está contraindicado(21).

Título del Estudio

Latanoprost versus timolol as first choice therapy in patients with ocular hypertension(22).

Resumen

“Purpose: To determine the cost-effectiveness of ocular hypertension (OH)treatment initiated with latanoprost compared to timolol.

Methods: Two strategies for OH therapy are modelled, (1) ‘starting withtimolol’ and (2) ‘starting with latanoprost’. Therapy can be maintained orchanged dependent on the achieved intraocular pressure (IOP) and side-effects.Adjustments of therapy to reach a target pressure involve monotherapy, combinationtherapy and laser. Four drugs are used: latanoprost, timolol, brimonidineand dorzolamide. Once the adjustments of therapy are completed, lifelongfollow-up with IOP-dependent conversion to glaucoma and progression toblindness are modelled. Direct medical costs are assigned. The IOP-loweringeffect of drugs is based on meta-analyses and applied by Monte Carlo simulationto a hypothetical cohort of patients with OH. The characteristics of thecohort, including the initial IOP distribution, are based on data of 1000patients.

Results: The IOP decreased from 25,4 mm Hg (mean) to 16.7 (± 0.017) mmHg (strategy 1) and to 16.5 (± 0.013) mm Hg (strategy 2). Costs per patientwithin 15 months of therapy were € 367 and € 469, respectively. Lifetimeblindness and costs were 0.0334 years and € 3 514 (strategy 1) and0.0318 years and € 4 397 (strategy 2). Incremental costs per year of visionsaved for strategy (2) in comparison with strategy (1) amount to, given theuncertainties in the model, approximately € 537 000.

Conclusion: For saving 1 year of vision, high costs are needed when OH therapyis initiated with latanoprost compared to timolol, when the cost price oflatanoprost remains high”.

Introducción

Se desarrolla una evaluación económica de costo efectividad donde se comparan dos terapias de inicio en pacientes con hipertensión ocular, Latanoprost y Timolol.

Método

El modelo se desarrolla para una cohorte hipotética de pacientes con hipertensión ocular con un promedio de edad de 64.5 años, desde la perspectiva del Sistema de Salud.



Las dosis medias de tratamiento no se especifican en el estudio.

Horizonte Temporal: Está definido por la expectativa de vida de los pacientes.

Desenlaces: Años de visión salvados.

Tasa de descuento: 4%.

Modelo Económico: Los parámetros del modelo se basaron en información de revisiones sistemáticas disponibles.

Efectos sobre la salud: Los resultados del modelo se basan en información disponible y por lo tanto están sujetos a la validez de estos.

Costos

La información sobre costos se tomó de diferentes bases, los precios de los medicamentos se tomaron de precios de mercado en los Países Bajos y se encuentran en euros de 2003.

Resultados

La estrategia de empezar la terapia con Timolol es más económica que la estrategia de empezar la terapia con Latanoprost, sin embargo, sostiene un mayor número de años con ceguera para los pacientes.

Incertidumbre, supuestos y Análisis de Sensibilidad

Los análisis de sensibilidad desarrollados muestran que los resultados del estudio son robustos, únicamente una reducción en el costo de Latanoprost lleva a una razón de costo efectividad favorable para la estrategia de inicio de terapia con Latanoprost.

Discusión y conclusión

Empezar terapia en pacientes con hipertensión ocular con Latanoprost lleva a incurrir en un alto costo incremental para la prevención de la ceguera si se compara con empezar terapia con Timolol. Este ICER es incluso muy alto para pacientes con una alta presión ocular y además aumenta con la edad(22).

11.4 Anexo no. 4. Relación de artículos clínicos incluidos en el análisis

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma	A T Fung, S E Reid, M P Jones, P R Healey, P J McCluskey, J C Craig	Br J Ophthalmol 2007; 91:62-68.	El glaucoma es la segunda causa perdida visual en el mundo, A pesar de los avances en el tratamiento con laser y quirurgico, el tratamiento con medicamentos topicos, sigue siendo la primera elección en para disminuir la presión intraocular, el Latanoprost es un análogo de la prostaglandina F2a que aumenta flujo acuoso predominantemente a través de la union uveoescleral la brimonidina tartrato es un alfa 2 adrenergico que aumenta el flujo de salida uveoescleral y reduce el humor acuoso. Dada la importancia clínica de glaucoma, creemos que otro meta-análisis que compara la eficacia y la tolerabilidad de latanoprost versus brimonidina se justifica. Esto debe incluir todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) que directamente comparan los dos medicamentos, sin restricciones. Se realizo búsqueda de información en Medline y cochrane de ECA, Dos revisores determinaron la inclusion de los mismos, y un tercer revisor concilio controversias, todos los ensayos evaluaron la reducción de la presión intrasocular. Un total de 16 publicaciones (15 ensayos) cumplieron con los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática. Un ECA, un saldo de 15 publicaciones (14 ensayos) y 1784 participantes de meta-análisis. Todos los ensayos informaron una mayor IOPR de latanoprost frente a la brimonidina, con excepción de las de Simmons y Samuelson. No se publicaron los sesgos de selección. Latanoprost 0.005% una vez al día tiene una mayor disminución de la PIO efectos como monoterapia de brimonidina 0,2% dos veces al día hasta 1 año después del tratamiento inicial para el GAA, OHT y NTG. hay una variabilidad significativa en la diferencia para reducir la PIO entre los dos medicamentos que no se explica por la duración de prueba, diseño, calidad, y la monoterapia o como terapia coadyuvante. La brimonidina es más mínimamente asociada con la fatiga que el latanoprost.
Meta-analysis of randomized controlled trials comparing timolol with brimonidine in the treatment of glaucoma	Seng Chee Loon FRCSEd MMed,1,2 Gerald Liew MBBS MMed,2 Adrian Fung MBBS MMed,3 Sharon E Reid FRACGP MPH4 and Jonathan C Craig PhD MMed4	Clinical and Experimental Ophthalmology 2008; 36: 281-289	El glaucoma es una causa importante de ceguera en todo el mundo, el tratamiento médico sigue siendo el pilar de terapeutico, la Brimonidina y timolol son dos antiglaucomatosos ampliamente prescritos, cuya eficacia ya ha sido examinada en metaanálisis previos, los cuales sugieren que la brimonidina pueden ser menos eficaz para disminuir la presión intraocular (PIO) que el timolol. Tartrato de brimonidina es un alfa 2-adrenérgico que aumenta el flujo de salida uveoescleral y reduce la producción de humor acuoso, Los efectos secundarios asociados con brimonidina incluyen alergias, ardor, escozor y fatiga. El Maleato de timolol reduce la producción de humor acuoso a través de un bloqueo selectivo de los receptores beta-adrenérgicos en el epitelio ciliar se cree que tienen menos efectos adversos que la brimonidina, pero esto no ha sido probado en un meta-análisis. Se realizaron búsquedas en bases de datos Medline, Cochrane con criterios de inclusion como estudios de mas de

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
			<p>un mes que compararan los dos medicamentos en monoterapia. Se obtuvo la reducción de la PIO máxima (IOPR) desde el inicio hasta el final. Este fue el resultado más fácil de adquirir en los estudios. Se revisaron los efectos adversos más comunes. Los dos más comunes fueron: prurito ocular / malestar / sensación de ardor y alergia ocular, que se registraron en la mayoría de los estudios, además examinaron los efectos cronotrópico de los dos medicamentos. Todos los ensayos compararon brimonidina 0,2% dos veces al día con timolol 0,5% dos veces al día como monoterapia. 1104 fueron hombres (46%) y 1.226 mujeres (51%) y 57 en No se informó de género (2%). La media de edades comprendidas entre 58 y 69 años. Un total de 1.442 participantes con glaucoma de ángulo abierto (60%), 877 con hipertensión ocular (37%) y 68 había otros tipos de glaucoma (2%). Siete estudios fueron apoyados por las compañías farmacéuticas. El análisis de los efectos secundarios entre timolol y brimonidina no mostró diferencias significativas en el RR de la sensación de quemadura y escosor (RR = 1,14, IC del 95%: 0,61 a 2,14), pero el RR de la alergia era mucho menor con timolol (RR = 0,08, IC del 95%: 0,01 a 0,47) Los estudios han demostrado que la reducción de la presión intraocular reduce la progresión de la daño del nervio óptico y la pérdida del campo visual, No se encontraron diferencias significativas en la reducción de la presión intraocular entre el timolol y la brimonidina No se encontraron diferencias en el riesgo de irritación ocular (Picazón y ardor).</p>
<p>Efficacy and Tolerability of Latanoprost Compared to Dorzolamide Combined with Timolol in the Treatment of Patients with Elevated Intraocular Pressure: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials</p>	<p>Jin-Wei Cheng,1,* Gui-Lin Xi,2,* Rui-Li Wei,1 Ji-Ping Cai,1 and You Li1</p>	<p>JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS Volume 25, Number 1, 2009 © Mary Ann Liebert, Inc.</p>	<p>El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la tolerabilidad del latanoprost, en comparación con Dorzolamida-Timolol en el tratamiento de pacientes con presión intraocular elevada (PIO), Métodos: Se identificaron ensayos clínicos aleatorizados controlados por medio de búsquedas sistemáticas en la Biblioteca Cochrane, Pubmed, EMBASE, la base de datos de Biomedicina de China, y las búsquedas en Internet resúmenes de las reuniones y las bases de datos de los fabricantes. Las principales medidas de eficiencia fueron la reducción de la PIO (IOPR), incluida la media diurna IOPR y IOPR a las 10:00 am. La principal medida de tolerancia fue retiro de los estudios debido a efectos adversos y el la medición de los eventos adversos individuales. Resultados: Catorce (14) estudios con 2149 pacientes fueron incluidos en el meta-análisis. El Latanoprost fue significativamente más eficaz en la reducción de la PIO media diurna que la dorzolamida - timolol combinado en pacientes con PIO insuficientemente controlada por timolol solo, con una diferencia de medias ponderada (DMP) para la media diurna IOPR% de 3.12 (IC de 95%, 0,47-5,78) a los 3 meses, y latanoprost fue tan eficaz como la combinación de dorzolamida y timolol en pacientes sin tratamiento de base con timolol. La combinación de dorzolamida y timolol se asoció con una reducción numéricamente mayor en el PIO 10:00, en comparación con latanoprost en pacientes con o sin tratamiento con timolol solo al inicio del estudio, el resultado de la reducción en pacientes con tratamiento de</p>

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
			<p>base timolol al mes fue estadísticamente significativa (DMP -4,14: rango, -5,78 a -2,50). La combinación de dorzolamida y timolol fue menos tolerada que el latanoprost, con un riesgo relativo combinado de retiros debido a eventos adversos de 0,34 (rango: 0.13-0.84). Conclusiones: El Latanoprost se asoció con una eficacia significativamente mayor en la reducción de la PIO media diurna de dorzolamida y timolol combinado en pacientes con PIO insuficiente suficientemente controlada por timolol solo, y latanoprost fue tan eficaz como la dorzolamida combinada y timolol en pacientes sin tratamiento de base con timolol. La combinación de dorzolamida y timolol fue menos tolerada que el latanoprost.</p>
First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure	Philippe Denis, Christophe Baudouin, Alain Bron, Jean-Philippe Nordmann, Jean Paul Renard, Jean François Rouland6, Eric Sellem, Mourad Amrane	Denis et al. BMC Ophthalmology 2010, 10:4 http://www.biomedcentral.com/1471-2415/10/4	<p>Antecedentes: estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego ensayos han demostrado que el latanoprost inculcaron una vez todos los días a por lo menos igual de eficaz y por lo general superior a timolol dos veces al día y ser lo más eficaz como otros prescriben con frecuencia análogos de la prostaglandina. Este estudio prospectivo se evaluó la eficacia de monoterapia con latanoprost en una gran cohorte de pacientes sin tratamiento previo con una amplia gama de la presión intraocular basal presión (PIO) en los niveles de tratamiento actual configuración de la práctica clínica.</p> <p>Métodos: Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, no controlado, estudio de fase IV incluye tratamiento previo hipertensión ocular o de ángulo abierto, glaucoma iniciar temas latanoprost una vez al día (noche). Los niveles de PIO fueron midió al inicio y después de 1 y 3 meses. La variable principal de eficacia fue el cambio promedio de la PIO de inicio hasta el mes 3. Se estratificaron los análisis de referencia IOP: ≥ 20 y $24 < \text{mmHg}$ vs $\geq 24 \text{ mmHg}$.</p> <p>Resultados: El análisis de eficacia (por intención de tratar) incluyó a 572 sujetos: 20 a $<24 \text{ mmHg}$ grupo, $n = 252$; $\geq 24 \text{ mmHg}$ grupo, $N = 320$. La media de los niveles basales de PIO fueron $22,2 \pm 0,9 \text{ mmHg}$ y $26,7 \pm 2,8 \text{ mmHg}$, respectivamente. A los 3 meses, importantes reducciones de la PIO se observó en ambos grupos ($p < 0,0001$, dentro de cada grupo las diferencias), las reducciones fueron menores en el 20 a $<24 \text{ mmHg}$ grupo ($-6,3 \pm 2,4$ vs $-9,2 \pm 3,7 \text{ mmHg}$, respectivamente, $-28,0 \pm 10,6\%$ vs $-34,1 \pm 11,9\%$, respectivamente). Una reducción de la PIO $\geq 30\%$ desde el inicio hasta los 3 meses se observó en el 48,4% y 65,6% de los sujetos, respectivamente ($p < 0,0001$). A los 3 meses, los objetivos de las OIA de $\leq 18 \text{ mmHg}$ fueron alcanzados por $\geq 70\%$ de los sujetos de ambos grupos. Latanoprost fue bien tolerado con un perfil de eventos adversos similar a la reportada en la literatura.</p> <p>Conclusiones: En este "mundo real" estudio encontró que el latanoprost una vez al día para ser eficaz y seguro en el tratamiento previo hipertensión ocular o de ángulo abierto, los pacientes con glaucoma. Los pacientes con niveles basales de la PIO de 20 a $<24 \text{ mmHg}$, así como $\geq 24 \text{ mmHg}$ se beneficiaron de la terapia con latanoprost inicial.</p>
Intraocular Pressure-	Anselm Kampik, MD,	Journal of Glaucoma 11:90–96	El objetivo es comparar el efecto del tratamiento con latanoprost o brimonidina en la presión intraocular en

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
Lowering Effects of Latanoprost and Brimonidine Therapy in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized Observer-Masked Multicenter Study	†Alfonso Arias-Puente, MD, ‡David P. S. O'Brart, MD, §Marja-Liisa Vuori, MD, and The European Latanoprost Study Group	© 2002 Lippincott Williams & Wilkins	pacientes con hipertensión ocular y glaucoma o hipertensión intraocular no controlada adecuadamente con monoterapia o terapia doble. Se incluyeron trescientos setenta y nueve pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma o hipertensión ocular los cuales fueron reclutados para estudiarlos durante 6 meses, de manera aleatorizada, observador ciego, es un estudio multicéntrico realizado en 30 clínicas oftalmológicas. Todos los pacientes estaban recibiendo monoterapia o terapia combinada que no controlan adecuadamente la presión intraocular. Después de períodos de tratamiento adecuado, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con latanoprost una vez al día o brimonidina dos veces al día. La principal medida de resultado fue el cambio en la presión intraocular diurna tras 6 meses de tratamiento, en comparación con la línea de base. Resultados: De los 379 pacientes aleatorizados, 375 fueron incluidos en el análisis de intención de tratar. Desde un punto de referencia global de la presión intraocular promedio de 25,0 mm Hg, la monoterapia con latanoprost redujo la presión intraocular promedio diurna de $7,1 \pm 3,3$ mm Hg (Media \pm DE, $P < 0,001$), mientras que la monoterapia con brimonidina produjo una reducción de $5,2 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,001$). Esta reducción en un 1,9 mm Hg en la diferencia presión intraocular fue significativamente a favor de latanoprost ($p < 0,001$). Se reportaron efectos relacionados con alergia ocular ($P < 0,001$) y sistémicos ($p < 0,005$) con una frecuencia significativamente menor en los pacientes con latanoprost en comparación con brimonidina los pacientes tratados. Tanto el latanoprost y brimonidina reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular después de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, latanoprost una vez al día fue significativamente más efectiva que la brimonidina dos veces al día en la reducción de la presión intraocular promedio diurna. Latanoprost fue mejor tolerado, con menos frecuente la alergia ocular y los efectos secundarios sistémicos.
A Randomized Trial Comparing the Dorzolamide-Timolol Combination Given Twice Daily to Monotherapy with Timolol and Dorzolamide	Janet E. Boyle, BA,1 Kalyan Ghosh, PhD,2 David K. Gieser, MD,3 Ingrid A. Adamsons, MD, MPH,1 the Dorzolamide-Timolol Study Group*	Ophthalmology Volume 105, Number 10, October 1998 (Se incluye a pesar de sobrepasar el límite del periodo de búsqueda por comparar la tecnología a estudio con el medicamento del plan obligatorio de salud actual en Colombia)	El objetivo del estudio es comparar la eficacia y seguridad de una combinación fija de dorzolamida y timolol 2,0% 0,5% dos veces al día con cada uno de los componentes individuales en la dosis de los regímenes de monoterapia habitual en pacientes que a los que previamente se les había realizado lavado ocular eliminando los medicamentos administrados previamente al ingreso al estudio. Se trata de un ensayo clínico de 3 meses, de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico clínico, con total de 335 pacientes participantes con hipertensión ocular bilateral o glaucoma de ángulo abierto. Intervención: Después de completar un lavado ocular de los medicamentos hipotensores administrados previamente al estudio, los pacientes fueron asignados al azar a recibir la combinación dorzolamida-timolol, más placebo dos veces al día, el otro grupo timolol al 0,5% dos veces al día más placebo una vez al día, o dorzolamida al 0,2% tres veces al día. Principales medidas de resultado: La presión intraocular (PIO) se midió en la mañana inmediatamente y máximo (2

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
			<p>horas después de la dosis) el día 1, al al semana 2, y los a los 1, 2 y 3 meses. Resultados: la reducción de la presión intraocular fue mayor en promedio en el grupo de la combinación (Dorzolamida-timolol) que en los grupos de monoterapia dorzolamida o timolol. En las mediciones de la mañana y a los 3 meses, la reducción media de la PIO respecto al valor basal fue de 27,4% (27,7 mmHg) para la combinación (Dorzolamida-timolol, el 15,5% (24,6 mmHg) para la dorzolamida, y el 22,2% (26,4 mmHg) para el timolol. En general, la incidencia de los efectos adversos clínicos fue comparable entre la asociación y cada uno de sus componentes. La proporción de los pacientes que abandonaron el estudio debido a reacciones adversas clínicas también fue similar entre todos los grupos sin embargo fue significativamente mayor en el grupo de combinación que en el grupo de timolol en monoterapia, (7% vs 1%, P : 0,035). Número similar, comparable de pacientes en la combinación y los grupos de dorzolamida informaron síntomas oculares, sin embargo, en comparación con el grupo de timolol, más pacientes tratados con la combinación (Dorzolamida-timolol) presentaron visión borrosa, ojos rojos, prurito ocular, y lagrimeo.</p> <p>Conclusiones: Después de un lavado de tratamiento hipotensor ocular previo a la intervención, el efecto reductor de la PIO de la combinación dorzolamida- timolol, fue mayor que cualquiera de sus componentes en monoterapia. La combinación es generalmente bien tolerado y proporciona una alternativa conveniente a la monoterapia con los componentes individuales.</p>
Effect of Dorzolamide Timolol Combination Versus Timolol 0.5% on Ocular Bloodflow in Patients With Primary Open-angle Glaucoma	ALON HARRIS, MS, PHD, CHRISTIAN P. JONESCU-CUYPERS, MD, PHD, LARRY KAGEMANN, MS, BME, ELIZABETH ANNE NOWACKI, BA, HANNA GARZOZI, MD, CRAIG COLE, BS, AND BRUCE MARTIN, PHD	© 2001 BY ELSEVIER SCIENCE INC. ALL RIGHTS RESERVED	<p>La combinación de dorzolamida con timolol en glaucoma primario de ángulo abierto ha mostrado una reducción aumentada de la presión intraocular. Con el estudio se pretende evaluar la respuesta hemodinámica ocular y la presión intraocular. Quince pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, posterior a lavado ocular durante 4 semanas, se aleatorizaron y a un grupo se les suministro timolol en monoterapia y al otro la combinación de dorzolamida-timolol, se tomaron mediciones iniciales de la PIO posterior a lavado y luego con los medicamentos en estudio, en cada visita se media la función visual, y la hemodinámica ocular fue supervisada, con angiografía y doppler color de los ojos. RESULTADOS: La combinación Dorzolamida-timolol reduce significativamente la presión intraocular: (de 14,7 a 13,4 mm Hg, P <.05) y prolonga el tiempo de circulación arteriovenosa desde la (arteria temporal superior) siendo de (2.13 a 1.76 segundos, P .01), sin ningún efecto sobre la función visual. CONCLUSIONES: La combinación dorzolamida-timolol aumenta reducción de la presión intraocular y reduce la cantidad de tiempo requerido para que la sangre pase a través de la retina a la vasculatura superior.</p>
Cost Analysis of Glaucoma Medications	NATHAN R. RYLANDER AND STEVEN D.	From the Department of Ophthalmology, Scott and White Memorial	<p>PURPOSE: To provide patients and health care providers with calculated yearly costs of topical glaucoma medications.</p> <p>DESIGN: Prospective, experimental, laboratory study.</p>

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
	VOLD	Hospital and Clinic, The Texas A&M University System Health Science Center College of Medicine, Temple, Texas. Inquiries to Steven D. Vold, Boozman-Hof Regional Eye Clinic, P.A., 3737 West Walnut, Rogers, AR 72756; e-mail: svold@cox.net	<p>METHODS: Using the average wholesale price and common dosing patterns, we calculated the theoretical yearly cost of glaucoma medications.</p> <p>RESULTS: Calculated yearly cost ranged from \$150.81 for generic timolol maleate 0.5% (Falcon Pharmaceuticals, Ltd, Fort Worth, Texas, USA) to \$697.42 for Cosopt (Merck & Co, West Point, Pennsylvania, USA), and as high as \$873.98 for a three-times-daily dose of Alphagan P 0.15% (Allergan, Inc, Irvine, California, USA). Among brand name -blockers, yearly cost ranged between \$203.47 for Timoptic 0.5% (Merck & Co) and \$657.24 for Betoptic S (Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, USA). Generic -blockers consistently were more economical than their brand-name counterparts. Yearly cost of prostaglandin analogs ranged from \$427.69 for Travatan (Alcon) to \$577.62 for Lumigan (Allergan). The two carbonic anhydrase inhibitors Azopt (Alcon) and Trusopt (Merck & Co), yielded similar economic profiles. Alphagan P 0.15% had yearly calculated costs of \$559.08 for twice daily dosing per eye. The generic selective 2-agonist brimonidine tartrate 0.2% (Bausch & Lomb Pharmaceuticals, Tampa, Florida, USA) costs approximately \$352.89 and \$529.34 per year for the respective two and three drops daily per eye regimens.</p> <p>CONCLUSIONS: Nonselective -blockers remain the most inexpensive class of glaucoma medications. Bottle size may impact yearly glaucoma medication expenditures. Costs of glaucoma medications may impact decision making in the medical management of glaucoma. (Am J Ophthalmol 2008; 145:106-113. © 2008 by Diligenciamiento de los campo de maera cualitativa de todos los datos</p>



12 Referencias

1. Listado de Precios Promedio y Unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos. [database on the Internet]. Comisión Nacional de Precio de Medicamentos. Sistema de Información de Medicamentos - SISMED; 2010; Available from: http://websvr.sispro.gov.co/SISMED_PDF/Publicacion%202010%20T3%20Circular2Art4%20V%201.0x.pdf?/ReportesSGD/Financiera&rs:Command=Render.
2. Philippe D, Christophe B, Alain B, Jean-Philippe N, Jean R, Mourad A. First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure. *BMC Ophthalmology*.10.
3. Kampik A, Arias-Puente A, O'Brart DPS, Vuori ML. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *Journal of glaucoma*. 2002;11(2):90.
4. INCI. Manual de prevención de la ceguera2006. Available from: http://www.inci.gov.co/apc-aa-files/1eb265e56737ffdd9f871d7f619508b7/MANUAL_PREV._DE_LA_CEGUERA.pdf.
5. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(5):389.
6. Cuellar-S.Z VND. *Medicina: Academia Nacional de Medicina*; Dic 2002.
7. Peña F, Reyes A, O. R. *Franja Ocular*2001.
8. Hodge W.G, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, et al. Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa: 2007 [Technology report no 89].
9. Fiscella RG, Geller JL, Gryz LL, Wilensky J, Viana M. Cost considerations of medical therapy for glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 1999;128(4):426-33. Epub 1999/11/30.
10. Ficha técnica o resumen de las características del producto Brimonidina (Internet). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Marzo 2009 [Cited: 29-10-2011]; Available from:



<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70471&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

11. Registro Sanitario [database on the Internet]. INVIMA: instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. 2011 [cited 2011 Oct 17]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

12. Ficha técnica de Xatalan (Internet). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2007 [Cited: 29-10-2011]; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61756&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

13. Ficha técnica Dorzolamida+Timolol (Internet). Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos - Escuela Andaluza de Salud Pública; Marzo 2005 [Cited: 29-10-2011]; Available from: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe_dorzolamida_timolol.pdf.

14. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico del Paciente Adulto con Glaucoma de Ángulo Abierto: Instituto Mexicano Del Seguro Social Dirección De Prestaciones Médicas Unidad De Atención Médica División De Excelencia Clínica; 2009. Available from: http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/CF32B235-250C-492A-9232-9108A8C7DC76/0/GPC_GlaucomaAnguloAbierto.pdf.

15. NICE. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension: National Institutes of Health National Health.

16. Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healey PR, McCluskey PJ, Craig JC. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(1):62.

17. Loon SC, Liew G, Fung A, Reid SE, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing timolol with brimonidine in the treatment of glaucoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008;36(3):281-9.

18. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Efficacy and tolerability of latanoprost compared to dorzolamide combined with timolol in the treatment of patients with elevated intraocular



pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2009;25(1):55-64.

19. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1945-51.

20. Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Nowacki EA, Garzosi H, Cole C, et al. Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0.5% on ocular bloodflow in patients with primary open-angle glaucoma* 1. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(4):490-5.

21. Lachaine J, Hodge WG, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, et al. Prostaglandin analogues for ophthalmic use: a cost-effectiveness analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie*. 2008;43(1):33-41.

22. Peeters A, Schouten JSAG, Severens JL, Hendrikse F, Prins MH, Webers CAB. Latanoprost versus timolol as first choice therapy in patients with ocular hypertension. *Acta Ophthalmologica*. 2010.

23. Stewart W, Stewart J, Mychaskiw M. Cost-effectiveness of latanoprost and timolol maleate for the treatment of glaucoma in Scandinavia and the United Kingdom, using a decision-analytic health economic model. *Eye*. 2007;23(1):132-40.

24. Fiscella RG, Green A, Patuszynski DH, Wilensky J. Medical therapy cost considerations for glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(1):18-25.

25. Hirsch JD, Morello C, Singh R, Robbins SL. Pharmacoeconomics of new medications for common chronic ophthalmic diseases. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(6):618-33.

26. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(1):106-13.

27. van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular Pressure-Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs:: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2005;112(7):1177-85.

28. Carrasco Font C, Arias Puente A, García Sáenz M, Villarejo Díaz-Maroto I. Eficacia de brimonidina 0, 2% y dorzolamida 2% como tratamiento adyuvante a un beta-bloqueante. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 163-8.

29. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular



hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Archives of ophthalmology. 2002;120(6):701.

30. Watson P, Barnett M, Parker V, Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical β blockers in the management of primary open angle glaucoma. British Journal of Ophthalmology. 2001;85(8):962.

31. Bull DT. New topical drugs for open-angle glaucoma. 2003;41:12-14.

32. Ravinet E, Mermoud A, Brignoli R. Four years later: a clinical update on latanoprost. European journal of ophthalmology. 2003;13(2):162-75.

33. Konstas AGP, Papapanos P, Tersis I, Houliara D, Stewart WC. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination* 1. Ophthalmology. 2003;110(7):1357-60.

34. Gonzalez JR, Baiza-Duran L, Quintana-Hau J, Tornero-Montano R, Castaneda-Hernandez G, Ortiz M, et al. Comparison of the stability, efficacy, and adverse effect profile of the innovator 0.005% latanoprost ophthalmic solution and a novel cyclodextrin-containing formulation. The Journal of Clinical Pharmacology. 2007;47(1):121.

35. Kurtz S, Shemesh G. The efficacy and safety of once-daily versus once-weekly latanoprost treatment for increased intraocular pressure. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2004;20(4):321-7.

36. Domingo GB, Urcelay SJL, Acero PA, Luezas MJJ, Arrevola VL. Dorzolamide: hypotensive efficacy in combination with beta-blockers. Long-term results]. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2000;75(12):813.