NOVARTIS

Departamento: Departamento médico de oftalmología

Protocolo de estudio No-Intervencionista

Número de estudio: **CRTH258AES01**

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y multicéntrico para evaluar la carga de la enfermedad en pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad en España

AMD-MANAGE

Autores:	Laia Gómez (Novartis), Carmen Navarro (Novartis)

Tipo de documento:	Protocolo de estudio no intervencionista
Número de versión:	01 (protocolo enmienda 1)
Fecha de lanzamiento	29 enero 2019

Propiedad de Novartis
Confidencial
No puede utilizarse, divulgarse, publicarse o revelarse de otro modo
sin el consentimiento de Novartis

Plantilla de Protocolo de estudio No-Intervencionista de Recogida de Datos Primarios Versión 3.0 con fecha 14 de agosto de 2017

Índice

2
Listado de figuras 3
Listado de tablas 3
Abreviaturas 4
1 Partes responsables 5
2 Resumen 6
3 Modificaciones y actualizaciones 11
4 Fechas clave 11
5 Justificación y antecedentes 11
6 Pregunta de investigación y objetivos 13
6.1 Objetivo Principal 13
6.1.1 Variable principal 13
6.2 Objetivos secundarios 13
6.2.1 Variables secundarias. 14
7 Métodos de investigación 15
7.1 Diseño del estudio 15
7.2 Ámbito 16
7.2.1 Criterios de Selección 16
7.2.2 Fuente de datos 17
7.3 Parámetros a recoger en el estudio 17
7.3.1 Información general del paciente 18
7.4 Recogida de datos 20
7.5 Tamaño de la muestra 21
7.6 Gestión de datos 22
7.7 Análisis de datos 24
7.7.1 Aspectos analíticos generales 24
7.7.2 Población evaluable 24
7.7.3 Análisis estadístico 24
7.7.4 Análisis del objetivo principal 25
7.7.5 Análisis de los objetivos secundarios 25
7.8 Control de calidad 28
7.8.1 Gestión de la calidad de los datos 28
7.8.2 Registro de los datos y retención de documentos 28
7.8.3 Monitorización del centro 28

7.9 Limitaciones en los métodos de investigación 29
8 Protección de datos 29
9 Gestión y notificación de acontecimientos adversos / reacciones adversas 31
10 Plan de divulgación y comunicación de resultados del estudio 31
11 Referencias 32

Listado de figuras

Figura 1: Esquema del diseño del estudio 16

Listado de tablas

Tabla 1 - Principales partes responsables 5
Tabla 2 - Fechas previstas para los acontecimientos clave del estudio 11
Tabla 3 - Recogida de datos 21

Abreviaturas

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
AV	Agudeza visual
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)
CRDe	Cuaderno de recogida de datos electrónico
CRO	*Clinical Research Organization*
DE	Desviación estándar
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
EED	Experimento de Elección Discreta
ETDRS	*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
FIR	Fluido intraretiniano
FSR	Fluido subretiniano
GCR	Grosor central retiniano
IP	Investigador principal
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
OCT	Optical Coherence Tomography
PRN	*Pro re nata (a demanda)*
T&E	*Treat-and-extend*
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

1 Partes responsables

Tabla 1 - Principales partes responsables

Rol	Persona
Principal autor del protocolo	Laia Gómez Baldo Novartis Farmaceutica S.A Medical Advisor, Novartis Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona, España
Investigador principal (IP)	Dr. Begoña Pina (Hospital Dos de Maig) y Dr. Roberto Gallego (Clínica Oftalvist)
Persona de contacto	Laia Gómez Baldo Novartis Farmaceutica S.A Medical Advisor, Novartis Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona España Email: laia.gomez_baldo@novartis.com

2 Resumen

Título

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y multicentrico para evaluar la carga de la enfermedad en pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad en España.

Versión y fecha

Versión 01, 29 de enero de 2019

Nombre y centro asociado al autor principal

Laia Gómez Baldo

Novartis Farmaceutica S.A

Medical Advisor, Novartis

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

España

Justificación y antecedentes

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de pérdida de visión central severa e irreversible en la población mayor de 50 años en países desarrollados, siendo la razón principal de ceguera legal (agudeza visual (AV) <20/200), fundamentalmente debido a la forma neovascular. En España se ha estimado una prevalencia del 3,4%, situándose en un 8,5% en población igual o mayor de 80 años. El 54% de los casos de DMAE fueron debidos a la forma neovascular(Group 2011).

La pérdida dramática de autonomía y calidad de vida debido a la DMAE (Bird 1995) conllevan un incremento en costes sanitarios y en el cuidado a largo plazo.

El tratamiento de elección para la DMAE neovascular es el tratamiento farmacológico, con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)(Ruiz-Moreno, Arias et al. 2014). Sin embargo, con relación a la pauta de tratamiento y seguimiento de los pacientes, no existe una recomendación clara dado que los patrones utilizados en los ensayos clínicos de los fármacos anti-VEGF no siempre son factibles en la práctica clínica habitual. La frecuencia de monitorización (mensual normalmente) y el algoritmo actual de tratamiento, comportan un elevado uso de recursos sanitarios (pruebas diagnósticas, personal clínico, etc.) y representan una carga significativa para los pacientes, cuidadores y médicos (Barber, González et al.). Consecuentemente, un gran reto en el manejo de la DMAE neovascular es el mantenimiento a

largo plazo de la eficacia del tratamiento y la reducción de la frecuencia de administración de tratamiento y de visitas de control, dado que permitiría aligerar la carga de los pacientes, sus cuidadores, y de recursos sanitarios.

En este contexto, es esencial analizar los recursos sanitarios utilizados actualmente para los pacientes con DMAE neovascular en España, así como conocer sus características clínicas, independientemente del tratamiento utilizado. Es necesario abordar todas las características del paciente relevantes para el tratamiento, incluyendo el proceso y las características relacionadas con resultados. Además, comprender las preferencias de los pacientes puede apoyar a los médicos a estructurar y priorizar la información que aportan a los pacientes antes de tomar decisiones sobre el tratamiento. Asimismo, las preferencias de los médicos sobre el manejo de la DMAE neovascular, incluyendo fármacos/tratamientos disponibles y futuros, proporcionará un mejor conocimiento sobre las necesidades no cubiertas actualmente, y ayudará a abordarlas.

Toda esta información permitirá evaluar si las preferencias de los pacientes se encuentran alineadas con la de los médicos o si, por el contrario, divergen, y probablemente aportará información de alto valor sobre el patrón de tratamiento y seguimiento actual de los pacientes con DMAE neovascular en España.

Pregunta y objetivos de la investigación

Analizar la carga de la enfermedad en términos de uso de recursos sanitarios en pacientes que reciben tratamiento con fármacos anti-VEGF y describir el manejo de estos pacientes en la práctica clínica habitual en España. Adicionalmente, se obtendrá información sobre las preferencias tanto de los pacientes como de los médicos, y se podrá obtener un perfil de los pacientes con DMAE neovascular en base a características demográficas y clínicas.

Diseño del estudio

Estudio observacional, no intervencionista, transversal, retrospectivo y multicéntrico de ámbito nacional.

Se recogerán datos en el momento actual de inclusión del paciente en el estudio (única visita del estudio), datos del momento del inicio del tratamiento con fármacos anti-VEGF (momento basal) y datos de todas las visitas retrospectivas realizadas por el oftalmólogo entre ambos momentos.

Población del estudio

El estudio se llevará a cabo en 20 hospitales repartidos por la geografía española, tanto públicos como privados, en los que se incluran, en cada uno de ellos, aproximadamente 6-7 pacientes diagnosticados de DMAE neovascular que iniciaron, entre el 1 de noviembre de 2016 y el 31 de enero de 2017, el tratamiento con fármacos anti-VEGF autorizados para la DMAE neovascular. Los datos se recogerán entre el 1 de noviembre de 2018 y el 31 de enero de 2019.

El paciente constituirá la unidad de análisis, dado que tan solo se incluirá el ojo con peor visión.

La muestra total deberá ser representativa de la población actual con DMAE neovascular, estableciéndose cuotas por edad y género para identificar el número de hombres y mujeres a incluir en cada grupo de edad (≤64 años, 65-74 años y ≥75 años) y por centro. La selección de pacientes en cada centro deberá ser consecutiva en función de los grupos de edad y género, es decir, cada investigador incluirá en el estudio los pacientes que cumplan criterios de inclusión y firmen el consentimiento informado a medida que acudan a su consulta.

Variables

Variable principal

Número medio (anualizado) de visitas al especialista de la retina durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.

Variables secundarias

Manejo clínico y variables de efectividad en términos de:

1. Número medio (anualizado) de inyecciones de tratamiento con fármacos anti-VEGF (ranibizumab y aflibercept) en pacientes con DMAE neovascular durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
2. Número medio (anualizado) de visitas sin inyección de fármaco, visitas a enfermería, visitas a urgencias, hospitalizaciones y pruebas diagnósticas: AV, tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés *Optical Coherence Tomography*), angiografía y angiografía fluoresceínica, durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
3. Número medio (anualizado) de visitas con y sin inyección de fármaco según patrón de tratamiento (*Pro re nata* (PRN), treat-and-extend (T&E) o bimensual).
4. Duración media de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera administración de tratamiento con fármacos anti-VEGF.
5. Porcentaje (%) de ojos (de pacientes) según la duración del intervalo entre inyecciones (intervalo de tratamiento), definido de la siguiente forma: <4 semanas (25-31 días); 4-6 semanas (32-45 días); 6-8 semanas (46-59 días); 8-10 semanas (60-73 días), 10-12 (74-87 días); y ≥12 semanas(≥88 días). Se registrará el intervalo máximo de tratamiento de cada paciente durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
6. Porcentaje (%) de ojos (de pacientes) que recibieron uno o dos fármacos anti-VEGF autorizados para la DMAE distintos en el mes 24 tras el inicio del tratamiento.
   - 6.1. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que cambiaron de tratamiento una vez hasta el mes 24 tras el inicio del tratamiento.
   - 6.2. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que cambiaron de tratamiento dos veces hasta el mes 24 tras el inicio del tratamiento.

6.3. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que cambiaron de tratamiento más de 2 veces hasta el mes 24 tras el inicio del tratamiento.

6.4. Tiempo medio transcurrido desde el inicio del tratamiento con fármaco anti-VEGF hasta el primer cambio a otro fármaco anti-VEGF autorizado para la DMAE.

6.5. Tiempo medio transcurrido desde el primer cambio hasta el segundo cambio a otro fármaco anti-VEGF autorizado para la DMAE.

7. Cambio medio (desviación estándar (DE) en mejor agudeza visual corregida (MAVC) (letras o Snellen) desde el momento basal (inicio de tratamiento) hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.

8. Porcentaje (%) de ojos de pacientes con un cambio en la AV desde el momento basal (inicio del tratamiento): <5 letras, de -5 a +5 o >5 letras a los meses 3, 6, 12 y 24 desde el inicio del tratamiento.

9. Cambio medio (DE) en el incremento del grosor central retiniano (GCR) en la fóvea (µm) desde el momento basal (fecha inicio de tratamiento) hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.

10. Porcentaje (%) de pacientes con incremento del GCR >40µm a los meses 3, 6, 12 y 24 desde el inicio del tratamiento.

11. Porcentaje (%) de pacientes con presencia de fluido intraretiniano (FIR) o fluido subretiniano (FSR) según OCT a los meses 3, 6, 12 y 24 desde el inicio del tratamiento.

12. Experimento de elección discreta (EED) para obtener preferencias de pacientes y médicos:

    12.1. Importancia que los médicos y los pacientes dan a las características de los tratamientos, estimando las utilidades relacionadas con cada nivel de un atributo.

    12.2. Estimación de las tasas marginales de sustitución (TMS) de los diferentes atributos de los tratamientos para la DMAE noevascular para conocer cómo los médicos y pacientes están dispuestos a hacer un cambio de fármaco anti-VEGF.

    12.3. Cuantificación de las preferencias de pacientes para los atributos relacionados con el tratamiento de la DMAE neovascular a través varios dominios (e.g.: sociodemográfico, características clínicas, características del hospital, uso de recurso sanitarios) para evaluar las características sociodemográficas y clínicas que pueden influir más en las preferencias de los pacientes.

    12.4. Evaluar las diferencias obtenidas en la importancia de los atributos obtenidos entre médicos y pacientes con DMAE neovascular.

13. Características sociodemográficas de los pacientes con DMAE neovascular en la fecha inicio del tratamiento (momento basal) y en la visita del estudio: edad, sexo, AV, GCR y tipo de lesión.

Fuente de datos

Las variables del estudio se recogerán directamente del paciente en la visita del estudio y de la información retrospectiva recogida en las historias clínicas.

Alguna de las variables secundarias serán documentadas por parte de los pacientes y médicos mediante la cumplimentación de un cuestionario de EED.

Tamaño del estudio

El tamaño muestral requerido para cumplir con los objetivos del estudio será de 140 pacientes con DMAE neovascular en tratamiento con un anti-VEGF y que cumplan los criterios de selección.

Análisis de datos

Como no se requiere ningún análisis comparativo, los resultados se presentarán como análisis descriptivos, y se tabularán para las características demográficas y clínicas y para las variables de resultado.

Los análisis planteados se conducirán por separado para pacientes con al menos 24 meses de seguimiento.

Fechas clave

Inicio de la recogida de datos: 1 de noviembre de 2018

Final de recogida de datos: 31 de enero de 2019

Informe final de resultados del estudio: Diciembre de 2019

3 Modificaciones y actualizaciones

Se trata de la segunda versión de este protocolo.

4 Fechas clave

Tabla 2 - Fechas previstas para los acontecimientos clave del estudio

Acontecimiento clave	**Fecha prevista**
Inicio de la recogida de datos (inclusión primer paciente, *First patient-first visit*)	01 de noviembre de 2018
Final de recogida de datos (inclusión último paciente, *Last patient-last visit*)	31 de enero de 2019
Informe final de resultados del estudio	Diciembre de 2019

5 Justificación y antecedentes

La DMAE es una patología retiniana multifactorial. Existen diversos sistemas de clasificación de la DMAE, el sistema Wisconsin, la clasificación internacional y la de AREDS (Age-Related Eye Disease Study). Todos coinciden en diferenciar dos grandes grupos: la forma seca o atrófica, con menor gravedad, y la forma exudativa, neovascular, hemorrágica o húmeda, la más grave(García and Martinez 2013, Domínguez, Pérez et al. 2014). La forma neovascular se produce por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos que, además, origina escapes de fluido o hemorragias que pueden aparecer bruscamente, llevando a pérdida de visión central(Damián, Pastor et al. 2006).

Actualmente, la DMAE es una de las principales causas de pérdida de visión central severa e irreversible en la población mayor de 50 años en países desarrollados, siendo la razón principal de ceguera legal (AV <20/200), fundamentalmente debido a la forma neovascular.

La DMAE es una patología cuya incidencia y prevalencia se ven incrementadas con la edad. Se estima que un 30% de la población mayor de 70 años tiene alguna forma de DMAE, siendo la incidencia mayor en la raza caucásica. Un estudio epidemiológico realizado con población española estimó que la prevalencia de la DMAE en España ascendía a un 3,4% (3,6% en hombres y 3,3% en mujeres). Por grupos de edad, la prevalencia se situó en un 0,7% entre la población de 65-69 años, en un 1,8% en población entre 70 y 74 años, en un 2,4% en población entre 75 y 79 años y en un 8,5% en población con 80 años o más. El 54% de los casos fueron debidos a la forma neovascular, y el resto a la forma atrófica (Group 2011).

La pérdida dramática de autonomía y calidad de vida debido a la DMAE (Bird 1995) conllevan un incremento en costes sanitarios y en el cuidado a largo plazo.

El algoritmo de tratamiento y seguimiento es distinto según la forma de DMAE que presente el paciente. El tratamiento más eficaz y de elección para la DMAE neovascular es el tratamiento farmacológico con anti-VEGF. Estos fármacos se administran por vía intravítrea mediante inyecciones que deben realizarse de forma periódica debido a que su vida media es corta. Actualmente, la pauta de tratamiento y seguimiento de los pacientes con DMAE neovascular se encuentra bajo discusión. Un abordaje proactivo adaptado al paciente es la mejor estrategia para controlar la progresión de la enfermedad, este régimen propone administrar tratamiento antes de que la macula presente recurrencia (T&E), dado que cuando el paciente recae, es posible que el daño en el epitelio pigmentario retinal no pueda repararse. Sin embargo, no siempre se emplean patrones proactivos de tratamiento, y otros regímenes como *Pro re nata* (PRN) pueden conducir a dificultades en el seguimiento del paciente y en consecuencia, en infratratamiento.

Los fármacos anti-VEGF han significado una mejora relevante para los pacientes con DMAE neovascular. Sin embargo, un gran reto en el manejo de esta patología es el mantenimiento a largo plazo de la eficacia del tratamiento a la vez que se reduce la frecuencia de la administración de tratamiento y de las visitas de control, dado que permitiría aligerar la carga de los pacientes, sus cuidadores, y de recursos sanitarios.

Los resultados clínicos no aportan suficiente evidencia para fijar una recomendación acerca del primer tratamiento de elección en DMAE neovascular. La frecuencia de monitorización (mensual normalmente) y el algoritmo actual de tratamiento comportan un elevado uso de recursos sanitarios (pruebas diagnósticas, personal clínico, etc.) y representan una carga significativa para los pacientes, cuidadores y médicos (Barber, González et al.).

En este contexto, es esencial analizar los recursos sanitarios utilizados actualmente para los pacientes con DMAE neovascular en España, así como sus características clínicas, independientemente del tratamiento utilizado.

Aparte de los resultados clínicos establecidos para la evaluación de los pacientes en tratamiento, la opinión del paciente cada vez toma más relevancia por parte de las autoridades sanitarias, y, en España, se consultan las asociaciones de pacientes antes que el Ministerio de Sanidad emita su recomendación final para nuevos medicamentos.

La iniciación temprana del tratamiento y la adherencia tienen un impacto sobre la eficacia de los tratamientos para DMAE neovascular, por consiguiente, los pacientes deben estar bien informados sobre las alternativas de tratamiento para asegurar un proceso de toma de decisión bien informado y la aceptación del tratamiento seleccionado. Es necesario abordar todas las características del paciente relevantes para el tratamiento, incluyendo el proceso y las características relacionadas con resultados. Además, comprender las preferencias de los pacientes puede apoyar a los médicos a estructurar y priorizar la información que aportan a los pacientes antes de tomar decisiones sobre el tratamiento.

Asimismo, las preferencias de los médicos sobre el manejo de la DMAE neovascular, incluyendo fármacos/tratamientos disponibles y futuros, proporcionará un mejor conocimiento sobre las necesidades no cubiertas actualmente, y ayudará a abordarlas.

Toda esta información permitirá evaluar si las preferencias de los pacientes se encuentran alineadas con la de los médicos o si, por el contrario, divergen, y probablemente aportará

información de alto valor sobre el patrón de tratamiento y seguimiento actual de los pacientes con DMAE neovascular en España.

6 Pregunta de investigación y objetivos

El propósito del estudio AMD-MANAGE es describir, en condiciones de práctica clínica habitual, la utilización de recursos sanitarios para el manejo de la DMAE neovascular en España. Adicionalmente, se desea recoger información sobre las preferencias de pacientes y médicos en relación por el manejo de la enfermedad y el tratamiento con fármacos anti-VEGF. Por último, otro objetivo del estudio es describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con DMAE neovascular.

6.1 Objetivo Principal

Evaluar la carga de la DMAE neovascular en términos de recursos sanitarios utilizados durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento (el inicio de tratamiento se define en la Sección 7.1).

6.1.1 Variable principal

Número medio (anualizado) de visitas totales al especialista de la retina durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.

6.2 Objetivos secundarios

1. Caracterizar el tipo de visitas durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento, incluyendo: número de inyecciones, visitas sin inyección, pruebas de diagnóstico y patrón de tratamiento (PRN, T&E o bimensuales).
2. Caracterizar el manejo clínico de la DMAE neovascular durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento.
3. A partir del EED para obtener preferencias de los pacientes y médicos, identificar y cuantificar las preferencias (valor de utilidad) e importancia que los pacientes y médicos otorgan a los tratamientos en relación a las características del manejo de la DMAE neovascular y al tratamiento con fármacos anti-VEGF (efectividad, efecto anatómico del tratamiento, pauta posológica, control clínico y precio) en la fecha de la visita del estudio.
4. Caracterizar los pacientes con DMAE neovascular respecto a sus características demográficas y clínicas basales (fecha de inicio del tratamiento) y en la fecha de la visita del estudio.

6.2.1 Variables secundarias.

Manejo clínico y variables de efectividad en términos de:

1. Número medio (anualizado) de inyecciones de tratamiento con fármacos anti-VEGF (ranibizumab y aflibercept) en pacientes con DMAE neovascular durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
2. Número medio (anualizado) de visitas sin inyección de fármaco, visitas a enfermería, visitas a urgencias, hospitalizaciones y pruebas diagnósticas (AV, OCT, angiografía, angiografía fluoresceínica) durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
3. Número medio (anualizado) de visitas con y sin inyección de fármaco según patrón de tratamiento (PRN, T&E o bimensual).
4. Duración media de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera administración de tratamiento con fármacos anti-VEGF.
5. Porcentaje (%) de ojos de pacientes con al menos una duración del intervalo entre inyecciones (intervalo de tratamiento) definido de la siguiente forma: : <4 semanas (25-31 días); -4-6 semanas (32-45 días); 6-8 semanas (46-59 días); 8-10 semanas (60-73 días), 10-12 semanas (74-87 días); y ≥12 semanas (≥88 días). Se registrará el intervalo máximo de tratamiento de cada paciente durante los 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.
6. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que recibieron uno o dos fármacos anti-VEGF autorizados para la DMAE distintos desde el inicio del tratamiento hasta el mes 24.
    a. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que cambiaron de tratamiento una vez hasta el mes 24 tras el inicio del tratamiento.
    b. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que cambiaron de tratamiento dos veces hasta el mes 24 tras el inicio del tratamiento.
    c. Porcentaje (%) de ojos de pacientes que cambiaron de tratamiento más de 2 veces hasta el mes 24 tras el inicio del tratamiento.
    d. Tiempo medio transcurrido desde el inicio del tratamiento con fármaco anti-VEGF hasta el primer cambio a otro fármaco anti-VEGF autorizado para la DMAE.
    e. Tiempo medio transcurrido desde el primer cambio hasta el segundo cambio a otro fármaco anti-VEGF autorizado para la DMAE.
7. Cambio medio (desviación estándar (DE)) en MAVC (letras o Snellen) desde el momento basal (fecha inicio de tratamiento) hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.
8. Porcentaje (%) de ojos de pacientes con un cambio en la AV desde la fecha inicio de tratamiento <5 letras, de -5 a +5 o >5 letras hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.

9. Cambio medio (DE) en el incremento del GCR en la fóvea (µm) desde el momento basal (fecha inicio de tratamiento) hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.
10. Porcentaje (%) de pacientes con incremento del GCR >40 µm hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.
11. Porcentaje (%) de pacientes con presencia de FIR o fluido FSR según OCT hasta los meses 3, 6, 12 y 24 tras el inicio del tratamiento.
12. EED para obtener preferencias de pacientes con DMAE neovascular y médicos:
    a. Importancia que los médicos y los pacientes dan a las características de los tratamientos, estimando las utilidades relacionadas con cada nivel de un atributo.
    b. Estimación de las tasas marginales de sustitución (TMS) de los diferentes atributos de los tratamientos para la DMAE noevascular para conocer cómo los médicos y pacientes están dispuestos a hacer un cambio de fármaco anti-VEGF.
    c. Cuantificación de preferencias de pacientes para los atributos relacionados con el tratamiento de la DMAE neovascular a través varios dominios (e.g.: sociodemográfico, características clínicas, características del hospital, uso de recurso sanitarios) para evaluar las características sociodemográficas y clínicas que pueden influir más en las preferencias de los pacientes.
    d. Evaluar las diferencias obtenidas en la importancia de los atributos obtenidos entre médicos y pacientes con DMAE neovascular.
13. Características sociodemográficas de los pacientes con DMAE neovascular en la fecha inicio de tratamiento (momento basal) y en la visita del estudio: edad, sexo, AV, GCR y tipo de lesión.

7 Métodos de investigación

7.1 Diseño del estudio

Se realizará un estudio observacional, no intervencionista, transversal, retrospectivo y multicéntrico de ámbito nacional con pacientes con DMAE neovascular bajo condiciones de práctica clínica habitual en España. Los pacientes deberán cumplir con los criterios de selección y haber firmado el consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio.

Figura 1: Esquema del diseño del estudio

Fecha inicio tratamiento (momento basal): definida como la fecha en que el paciente recibió la primera dosis de fármaco anti-VEGF con indicación autorizada para la DMAE neovascular. El inicio del tratamiento debe estar comprendido entre el 1 de noviembre de 2016 y el 31 de enero de 2017.

Periodo de observación retrospectiva: desde el inicio del tratamiento con fármacos anti-VEGF (momento basal) hasta la visita del estudio (incluida) 24 meses después. Este periodo comprende el tiempo desde el 1 de noviembre de 2016 hasta 31 de enero de 2019, con el fin de obtener 24 meses de información retrospectiva. El investigador registrará todas las visitas que realizó el paciente durante este periodo.

Visita del estudio: visita de inclusión del paciente en el estudio (entre el 1 de noviembre de 2018 y el 31 de enero de 2019) y de recogida de información actual y retrospectiva del paciente.

Nota: si se diera el caso que se pudiera poner en marcha el estudio antes o más tarde que el 1 de noviembre de 2018, las fechas se modificarían siguiendo la misma estructura detallada en la Figura 1.

7.2 Ámbito

El estudio incluirá a pacientes con diagnóstico de DMAE neovascular que iniciaron tratamiento con fármacos anti-VEGF, indicados para la DMAE neovascular, entre el 1 de noviembre de 2016 y el 31 de enero de 2017 en 20 hospitales terciarios (de alta complejidad) públicos y privados de todas las regiones españolas.

7.2.1 Criterios de Selección

El paciente será la unidad de análisis dado que solamente se incluirá el ojo con peor visión.

Los pacientes deberán cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y deberán haber firmado el consentimiento informado antes de iniciar la recogida de los datos del estudio.

La muestra total deberá ser representativa de la población actual con DMAE neovascular, estableciéndose cuotas por edad y género para identificar el número de hombres y mujeres a incluir en cada grupo de edad (≤64 años, 65-74 años y ≥75 años) y por centro. La selección de pacientes en cada centro deberá ser consecutiva en función de los grupos de edad y género, es decir, cada investigador irá incluyendo en el estudio los pacientes que cumplan criterios de inclusión y firmen el consentimiento informado a medida que acudan a su consulta.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥50 años con diagnóstico confirmado de DMAE neovascular.
- Pacientes con DMAE neovascular que no hayan recibido tratamiento previo con fármacos anti-VEGF (*naive*) antes del momento basal (inicio de tratamiento).
- Pacientes con al menos 24 meses de seguimiento con el oftalmólogo/retinólogo en el hospital y con historia clínica e información sobre la DMAE neovascular en el centro.
- Pacientes tratados durante los últimos 2 años con fármacos anti-VEGF y que iniciaron tratamiento entre el 1 de noviembre de 2016 y 31 de enero de 2017 con fármacos anti-VEGF autorizados para el tratamiento de la DMAE neovascular.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado antes de iniciar la recogida de datos para el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan participado en un ensayo clínico durante el periodo de estudio y/o que estén participando en un ensayo clínico en el momento de la visita del estudio.

7.2.2 Fuente de datos

Las variables del estudio serán recogidas durante la visita del estudio y de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas. Asimismo, los pacientes y médicos cumplimentaran un cuestionario especifico diseñado para la parte de EED.

7.3 Parámetros a recoger en el estudio

A continuación, se detallan los parámetros que se recogerán en el Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (CRDe) para el estudio.

7.3.1 Información general del paciente

1. Datos sociodemográficos y antecedentes familiares (visita del estudio)

- Edad
- Género
- Raza
- Hábito tabáquico
- Hábito alcohólico
- Situación laboral
- Historia familiar de DMAE

2. Datos clínicos (momento basal y visita del estudio)

- Patologías concomitantes; cardiovasculares (hipertensión), vascular periférica, cerebrovasculares, metabólicas (diabetes, dislipemia), osteoarticulares, otras.
- Patologías oculares que presenta el paciente diferentes a la DMAE: Uveítis, cirugía previa de cataratas, glaucoma, membrana epirretinal, retinitis pigmentosa, otras.

3. Datos clínicos oftalmológicos u oculares referentes a la DMAE

- Ojo en estudio con DMAE (sólo en el momento basal): indicar el ojo con peor visión, que será la unidad de todo el estudio.
- Fecha del diagnóstico de la DMAE del ojo incluido (sólo en el momento basal).
- Tipo de lesión (momento basal y visita del estudio)
- Valoración de atrofia y/o fibrosis (momento basal y visita del estudio)
- Pruebas realizadas para el diagnóstico (sólo en el momento basal)
- AV (test de Snellen o test ETDRS, del inglés Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) si se ha realizado (en todas las visitas) y resultados (momento basal, 3, 6, 12 y 24 meses)
  - El resultado del test de Snellen se dará en fracción donde el numerador equivale a la distancia desde donde se sitúa el paciente para realizar el test, y el denominador indica la posición en la pantalla donde está la línea más pequeña que el paciente puede leer.
  - El resultado del test ETDRS se dará en letras según los metros de distancia donde se sitúa el paciente. Se preguntará por los metros a los que se ha situado el paciente y por las letras.

- MAVC (Snellen o ETDRS) si se ha realizado (en todas las visitas) y resultados (momento basal, 3, 6, 12 y 24 meses).
- GCR si se ha realizado (en todas las visitas) y resultados (momento basal, 3, 6, 12 y 24 meses).
- FIR si se ha realizado (en todas las visitas) y resultados (momento basal, 3, 6, 12 y 24 meses).
- FSR si se ha realizado (en todas las visitas) y resultados (momento basal, 3, 6, 12 y 24 meses).

4. Patrón de visitas y tratamiento

- Fecha de la primera administración del tratamiento anti-VEGF (momento basal)
- Primer fármaco anti-VEGF administrado en el ojo en estudio(momento basal)
- De todas las visitas registradas del oftalmólogo/retinólogo realizadas posteriormente al inicio del tratamiento se recogerán los siguientes parámetros:
  - Fecha
  - Motivo de la visita
  - Inyección de tratamiento anti-VEGF (sí/no). En caso de visita con inyección se recogerán los siguiente parámetros:
    - Patrón para la administración de fármacos anti-VEGF (una vez alcanzada AV máxima y/o sin signos de actividad): PRN tras detectar empeoramiento de parámetro clínico, Pauta fija (6 semanas, 8 semanas, otras), T&E, otro.
    - Cambio de fármaco anti-VEGF, motivo y tipo de cambio (principio activo o dosis).
    - Lugar en el que se realiza la inyección.
    - Técnica y material utilizado durante la inyección intravitrea.
- Pruebas realizadas desde la última evaluación (tipo y número de veces)
- Visitas a otros servicios/especialistas (servicio y nº de veces).

5. Preferencias de pacientes y médicos: EED (visita del estudio)

En el presente estudio, los pacientes y los médicos deberán cumplimentar durante la visita de estudio un ejercicio basado en la selección de escenarios hipotéticos para obtener las preferencias. Este análisis está basado en la técnica del Análisis Conjunto (o *Conjoint Analysis*), usando el método de elección discreta (o *discrete choice*) para la valoración de escenarios.

Se han identificado 5 atributos importantes relativos a los fármacos anti-VEGF autorizados para la DMAE, con los siguientes niveles cada uno:

1. Efectividad (capacidad visual conseguida) con 3 niveles:
    a. Estable;
    b. Más de 5 letras;
    c. Mejora de 1 a 5 letras;
2. Efecto anatómico del tratamiento, con 3 niveles:
    a. Reducción del fluido;
    b. Resolución del fluido;
    c. Sin cambios;
3. Pauta posológica, con 2 niveles:
    a. Fija;
    b. Variable –PRN ó T&E según necesidad del paciente
4. Control clínico, con 3 nieveles:
    a. Cada 3 meses;
    b. Cada 2 meses;
    c. Cada mes;
5. Precio, con 3 niveles:
    a. Incremento 10%;
    b. Incremento 5%;
    c. Igual.

El número total de combinaciones con el número de atributos y niveles a analizar es 3^4 x 2, lo que implica 162 escenarios posibles. Finalmente, debido a que a nivel cognitivo y temporal es imposible valorar todas las combinaciones posibles, se presentará a los médicos y pacientes participantes un ejercicio separado en dos bloques con 10 pares de tratamientos hipotéticos a elegir (A ó B), siendo uno de ellos el par que incluye el escenario dominante.

7.4 Recogida de datos

Este es un estudio no intervencionista y no se impone o modifica ningún protocolo de tratamiento, procedimiento diagnóstico o terapéutico o calendario de visitas en los pacientes que acepten participar en el estudio. Los pacientes serán atendidos y tratados de acuerdo con la práctica clínica habitual. La información recogida será utilizada exclusivamente para dar respuesta a los objetivos del estudio.

La selección de los pacientes se realizará de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, y antes de ser incluidos deberan dar su consentimiento y haber firmado el consentimiento informado.

Se realizará una en una única visita de estudio en la que se recogeran los datos que serán incluidos en un CRDe elaborado específicamente para este estudio. Los investigadores participantes deberán recoger en el CRDe los datos referentes a los criterios de de inclusión y exclusión, sociodemográficos, clínicos y de uso de recursos obtenidos de la historia clínica del paciente, así como los resultados del cuestionario a cumplimentar por el paciente y por el médico (EED).

En todos los casos, se cumplirán las regulaciones actuales de protección de datos.

Calendario de recogida de datos

Una vez confirmado que el paciente cumple todos los criterios de selección y haya firmado el consentimiento informado, os investigadores deberán recoger los datos requeridos para el estudio en el CRDe en una única visita, sin necesidad de realizar visitas de seguimiento para el presente estudio (Tabla 3).

Tabla 3 - Recogida de datos

	Única visita
Criterios de inclusión/exclusión (*)	X
Información y consentimiento informado (*)	X
Datos sociodemográficos	X
Datos de la historia clínica	X
Cuestionario a pacientes y a médico (EED)	X

* Se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, y den su consentimiento informado a participar en el estudio

7.5 Tamaño de la muestra

El número de pacientes se ha calculado en base a estudios previos sobre utilización de tratamiento en condiciones reales en DMAE neovascular en España (Muriel, Fatela et al. 2011, Araiz, Fernández-Baca et al. 2013, Casaroli-Marano, Gallego-Pinazo et al. 2014, Coco, Sanabria et al. 2014, Castro-Navarro, Cervera-Taulet et al. 2016, Udaondo, Salom et al. 2016,

Gallego-Pinazo, Abreu-González et al. 2017, Gallego-Pinazo, Plaza-Laguardia et al. 2017, Gallego R 2018). Según Casaroli et al. (Casaroli-Marano, Gallego-Pinazo et al. 2014), durante el primer y segundo año se realizan una media (DE) de 5,4±2,8 y 3,6±2,2 visitas de seguimiento, respectivamente.

Con el fin de estimar el número total de visitas durante 12 meses al especialista de la retina en pacientes con DMAE neovascular a los que se les administra un fármaco anti-VEGF, se requiere un total de 121 pacientes, aceptando un riesgo alfa de 0,05 con una precisión de ±0,5 unidades en un test a dos colas considerando una DE estimada de 2,8 unidades.

Este tamaño de la muestra (n=121) permite generar un intervalo de confianza del 95% para proporciones (pacientes que visitan a cada especialista, por ejemplo) con una precisión de aproximadamente 0,01 unidades (10%) en un test a dos colas para una proporción estimada del 50%, siendo la opción más conservadora.

Adicionalmente, con fines secundarios, el tamaño de la muestra debe ser suficiente para realizar un análisis EED, basado en el número mínimo de sujetos necesarios para construir el ejercicio de preferencias y estudios publicados similares. No es posible estimar un tamaño de muestra adecuado para la modelización de preferencias porque no se dispone de estudio previos publicados que puedan emplearse como estimación para los parámetros principales, y el número de los distintos atributos y escenarios todavía no están disponibles. No obstante, Pearmain et al. (Pearmain and Kroes 1990), sugieren que un tamaño de la muestra superior a 100 pacientes permite obtener una base para la modelización de información sobre preferencias. De este modo, una muestra de 121 pacientes válidos es apropiada para alcanzar los objetivos del estudio.

Con la finalidad de igualar y redondear el número de 7 pacientes a incluir por cada uno de los 20 centros, la muestra final del estudio estará formada por 140 pacientes.

7.6 Gestión de datos

La gestión de datos del estudio será realizada por la Clinical Research Organization (CRO) IQVIA.

IQVIA (CRO) elaborará un CRDe especialmente diseñado para la recogida de las variables del estudio, de acuerdo con el protocolo aprobado. El CRDe será la fuente de información utilizada para realizar los análisis previstos en el estudio.

Para ello, IQVIA utilizara el sistema propio de captura de datos INES, herramienta online auditada que permite la documentación electrónica de los datos del estudio y la gestión global del proyecto, que cuenta con las siguientes características:

- Es un sistema electrónico de cuaderno de recogida de datos que optimiza la calidad y el proceso de recogida de datos.
- Está implementado para ser utilizado a través de la navegación por internet. Tan sólo es necesario el uso de un navegador de internet actualizado (Internet explorer, Edge, Chrome, Firefox, Safari).
- Sólo es necesario el uso de un lector de ficheros PDF, como requisitos de software adicionales.

- Simplifica los procesos de intercambio de información y de calidad para las tareas de monitorización del estudio.
- Permite la gestión de las tareas de Data Management con informes actualizados constantemente para controlar el estudio, garantizando la transparencia y la calidad de estos procesos.

Las especificaciones técnicas más destacables del servidor son:

- Comunicación segura, a través del Secure Hyper Text Transfer Protocol ó (HTTPS)
- Sistema validado y desarrollado siguiendo la normativa Good Automated Manufacturing Practice 5.
- Sistema que cumple los requisitos definidos en el 21 Code of federal regulations (parte 11) del Food and Drug Administration (Audit Trail, firma electrónica).
- Control de acceso por roles.

El protocolo HTTPS utilizado garantiza que todos los datos del estudio transferidos al servidor de IQVIA (CRO), donde está ubicado el CRDe, están encriptados y protegidos de ataques externos. El proceso de seguimiento auditado asegura el control sobre cada cambio realizado en los datos guardados en el CRDe.

La información que se guarda por cada registro almacenado en la base de datos incluye: fecha de modificación, parte responsable, variable recogida, valor anterior, nuevo valor y el tipo de acción realizada (creación, actualización o eliminación). Este proceso de auditoría proporciona un mecanismo de seguridad adicional para los datos almacenados y también puede ser útil para responder preguntas por parte del personal del estudio sobre quién realizó la entrada de datos y en qué momento, en caso sea necesario.

En el CRDe se permite la definición de filtros sobre las variables recogidas para evitar errores que pueden ser subsanados durante la introducción de datos. El CRDe incluirá verificaciones y filtros lógicos específicos para las variables recogidas como medida preventiva, con el propósito de minimizar los errores en la entrada de datos.

Los filtros y validaciones se realizarán en base al Data Management Plan y al Data Validation Plan, elaborados previamente. El CRDe también permitirá que el equipo de estudio obtenga estadísticas sobre el estado de reclutamiento y el estado de cumplimentación del CRDe en 'tiempo real'.

Los investigadores accederán al CRDe con códigos de acceso personal y completarán todas las variables de estudio. Para evitar la introducción de datos erróneos o de pérdida de datos durante el proceso de recogida, se programarán filtros y recordatorios para advertir a los investigadores.

Los principios activos incluidos en la base de datos se codificarán utilizando la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) y el diccionario WHODrug, y los acontecimientos adversos, si los hubiere, se codificarán mediante la terminología Medical Dictionary for Regulatory Activities.

7.7 Análisis de datos

7.7.1 Aspectos analíticos generales

Todos los análisis serán realizados de acuerdo al protocolo del estudio y al Plan de Análisis Estadístico aprobados por Novartis en el que se detallará el programa utilizado (Statistical Analysis Software, versión 9.4) así como el nivel de significación (α de 0,05).

7.7.2 Población evaluable

La muestra de pacientes evaluables corresponde a todos los pacientes que cumplan todos los criterios de selección especificados en este protocolo, que hayan firmado el consentimiento informado.

7.7.3 Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se describirán mediante los siguientes parámetros estadísticos: número de pacientes válidos (N válida), número de datos faltantes (N missing), media, DE, mediana, mínimo, máximo y según la distribución de la variable analizada, también se presentarán los cuartiles (percentiles 25 y 75).

Los datos cualitativos se presentarán a través de las distribuciones de frecuencias (absolutas y relativas). Para ambos casos se especificará: N válida, porcentaje (%) calculado a partir del número total de casos con información disponible, N missing e intervalo de confianza al 95% en las variables principales.

No está previsto ningún análisis comparativo por lo que los resultados se proporcionarán como estadísticas descriptivas. Las estadísticas descriptivas se tabularán para las características demográficas y clínicas y las variables de resultado.

Los recuentos de variables como el número de inyecciones, número total de visitas, número de visitas sin inyección, se tratarán como variables continuas.

No se realizará ninguna imputación de los valores faltantes para ninguna variable, a excepción de los recursos que no estén disponibles, en cuyo caso se imputará un valor de cero para ese periodo.

El método de Kaplan-Meier se utilizará para el análisis del tiempo transcurrido desde la primera dosis de tratamiento con fármaco anti-VEGF hasta el primer cambio del tratamiento, así como también para el análisis del tiempo transcurrido desde la primera dosis del segundo fármaco anti-VEGF hasta el siguiente cambio del tratamiento.

El cambio en la AV y GCR en la fóvea hasta los 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio tratamiento se analizará mediante la prueba t de Student para datos apareados (o su a equivalente no paramétrico).

7.7.4 Análisis del objetivo principal

Para evaluar la carga de la DMAE neovascular en términos de recursos sanitarios utilizados durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento con anti-VEGF. Para ello se contabilizarán todas las visitas realizadas en dicho periodo. Se contabilizaran todas las visitas y se describirá el número medio de visitas totales al oftalmólogo/retinólogo durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento anti-VEGF. Estos resultados se presentarán para los 12 meses tras el inicio del tratamiento, los 12-24 meses tras el inicio del tratamiento y los 24 meses tras el inicio del tratamiento.

7.7.5 Análisis de los objetivos secundarios

7.7.5.1 Uso de recursos

Para caracterizar el uso de recursos durante de los pacientes con DMAE neovascular durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento, se describirán las siguientes parámetros:

- Primer tratamiento con anti-VEGF: tipo (ranibizumab/ aflibercept) y dosis administrada (mg).
- Número de inyecciones de tratamiento con anti-VEGF autorizado en pacientes con DMAE neovascular durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
- Número de visitas sin inyección de fármaco, visitas a enfermería, visitas a urgencias, hospitalizaciones y pruebas diagnósticas (AV, tomografía de coherencia óptica (TCO), angiografía, angiografía fluoresceínica) durante los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.
- Número de visitas totales con y sin inyección de fármaco según patrón de tratamiento (PRN, T&E o bimensual).

  Estos resultados se presentarán para el primer año previo (12 meses tras el inicio del tratamiento), segundo año (12-24 meses tras el inicio del tramiento) y durante dos años (24 meses tras el inicio del tratamiento).
- Número total (sumatorio) de pruebas realizadas y porcentaje de pacientes a los que se las ha realizado alguna de las pruebas siguientes a los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento: AV, TCO, angiografía, angiografía fluoresceínica, analítica sanguínea, análisis orina, entre otras.
- Número total (sumatorio) de visitas realizadas y porcentaje de pacientes que acuden a alguno de estos especialistas a los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento: oftalmólogo/retinólogo, enfermería, urgencias, hospitalización (días de ingreso hospitalario), entre otras visitas.
- Número total (sumatorio) de pruebas realizadas para el diagnóstico y porcentaje de pacientes a los que se las ha realizado alguna de estas pruebas a los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento: AV, TCO, angiografía, angiografía fluoresceínica , analítica sanguínea, análisis orina, entre otras.

- Número total (sumatorio) de visitas realizadas para el diagnóstico y porcentaje de pacientes que acuden a alguno de estos especialistas a los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento: oftalmólogo/retinólogo, enfermería, urgencias, hospitalización (días de ingreso hospitalario), entre otras visitas.

7.7.5.2 Manejo clínico de la enfermedad

Para caracterizar el manejo clínico de la DMAE neovascular durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento, se describirán las variables siguientes:

- Tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de DMAE neovascular hasta la primera administración de tratamiento con anti-VEGF.
- Tiempo medio transcurrido entre dos inyecciones consecutivas (días o semanas), en global y a los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento con anti-VEGF.
- Porcentaje de pacientes que han tenido en algún momento del periodo de evaluación un intervalo entre dos inyecciones consecuntivas de tratamiento con anti-VEGF de: <4 semanas (25-31 días); 4-6 semanas (32-45 días); 6-8 semanas (46-59 días); 8-10 semanas (60-73 días), 10-12 (74-87 días); y ≥12 semanas(≥88 días). Se calculará para el global y a los 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento con anti-VEGF.
- Porcentaje de pacientes que recibieron uno o dos fármacos anti-VEGF autorizados para la DMAE distintos al tratamiento de inicio en el primer (12 meses) y segundo año (24 meses) tras el inicio del tratamiento.
- Porcentage de pacientes en los que se realizó algun cambio (del inicial al final) y el motivo del cambio.
- Porcentaje de pacientes que cambiaron de tratamiento una vez en los 24 meses tras el inicio del tratamiento y tiempo medio transcurrido desde el inicio del tratamiento con fármaco anti-VEGF hasta el primer cambio a otro fármaco anti-VEGF autorizado para la DMAE.
- Porcentaje de pacientes que cambiaron de tratamiento dos veces en los 24 meses y tiempo medio transcurrido desde el inicio del segundo fármaco anti-VEGF (primer cambio de tratamiento) hasta el segundo cambio a otro fármaco anit-VEGF autorizado para la DMAE.
- Porcentaje de pacientes que cambiaron de tratamiento más de 2 veces en los 24 meses tras el inicio del tratamiento.
- Descripción del lugar y técnica para la inyección intravitrea utilizados en cada una de las visitas en las que se administra tratamiento.
- Porcentaje de pacientes que reciben fármacos anti-VEGF según cada uno de los patrones de tratamiento: PRN tras detectar empeoramiento de parámetro clínico, Pauta fija, T&E, otro.

7.7.5.3 Efectividad del tratamiento

Las variables clínicas analizadas durante los 24 meses tras el inicio del tratamiento se analizarán en las distintas ventanas temporales: 3 meses, 6 meses, 12 meses y 24 meses tras la primera dosis de fármaco anti-VEGF en el ojo de estudio. Para cada una de estas ventanas de tiempo, el investigador seleccionará la visita de seguimiento más cercana a cada punto temporal Se describirá el cambio medio en MAVC desde la primera dosis de fármaco anti-VEGF hasta los 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento.

- Se describirá el cambio medio en la AV desde la primera dosis de fármaco anti-VEGF hasta los 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento .
- Para cada punto temporal se describirá el porcentage de ojos de pacientes con un cambio en la AV desde el inicio categorizado de la siguiente forma <5 letras, de -5 a +5 o >5 letras. Adicionalmente, en cada punto temporal se categorizará la mejoría del cambio en cada punto temporal basadas en los criterios de cambio de 5 o más letras, 10 o más letras o 15 letras o más.
- Se describirá el porcentaje de pacintes con cambio en el GCR en la fóvea (µm) tras el inicio del fármaco anti-VEGF hasta los 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento categorizado de la forma siguiente:
    - Incremento superior a 40 µm,
    - Decremento o incremento inferior a 40 µm
- Se describirá el porcentaje de pacientes con presencia de FIR y fluido FSR según OCT a los 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento con anti-VEGF. Además se describirá el porcentaje de pacientes, en general, con presencia de FIR y/o fluido FSR en los mismos tiempos temporales.

7.7.5.4 Preferencias de los pacientes y clínicos

Las preferencias de los pacientes y especialistas por una serie de atributos de fármacos anti-VEGF en pacientes con DMAE neovascular se analizarán en el marco de un diseño EED:

Los datos recogidos del estudio de preferencias se analizarán mediante un modelo Mix-Logit por el cual se estimará la importancia relativa de los 5 atributos analizados (efectividad, efecto anatómico del tratamiento, pauta posológica, control clínico y precio) para los pacientes con DMAE neurovascular y los clínicos, separadamente. Los valores de los coeficientes β derivados de la ecuación del modelo obtenido se utilizarán para estimar la importancia relativa de los atributos.

Se calculará la tasa marginal de sustitución comparando las preferencias de los pacientes y clínicos con una escala de valores común.

La utilidad e importancia de cada atributo se compararán entre las obtenidas por los pacientes con DMAE neovascular y los clínicos.

Se utilizará un modelo de regresión múltiple para evaluar la importancia relativa de cada atributo en función de las características del paciente con DMAE neovascular

7.7.5.5 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con DMAE neovascular

Se describirán las características sociodemográficas de los pacientes con DMAE neovascular en la visita de estudio: edad, género, raza, color de ojos, y situación laboral.

Otras variables a analizar serán el hábito tabáquico y alcohólico, así como la presencia de enfermedades concomitantes generales, la presencia de enfermedades oftálmicas u oculares presentes en el paciente con DMAE neovascular y antecedentes familiares de esta enfermedad.

En el momento basal (primera dosis de fármaco anti-VEGF) y en la visita del estudio se describirán las variables clínicas siguientes: AV, GCR, presencia de FIR y FSR, atrofia y/o fibrosis y tipo de lesión.

7.8 Control de calidad

7.8.1 Gestión de la calidad de los datos

IQVIA garantizará que se sigan los procesos de calidad para la base de datos de acuerdo con el plan de validación de datos.

7.8.2 Registro de los datos y retención de documentos

El IP debe mantener los documentos originales de cada paciente incluido en el estudio, que consiste en el cuestionario (EED) recogido durante la visita, así como de la historia clínica del paciente, que contienen información demográfica, médica y de uso de recursos, y los resultados de cualquier otra prueba o evaluación.

Toda la información recogida en el CRDe debe ser coherente en base a los documentos y datos originales de la historia clínica del paciente.

El investigador también debe conservar un ejemplar del formulario de consentimiento informado original, firmado por el paciente (una copia firmada será entregada al paciente). El médico debe otorgar a Novartis (o a su designado) acceso a todas las fuentes de documentos pertinentes para confirmar su consistencia con lo recogido en el CRDe. No se revelará ninguna información de las fuentes originales relativa a la identidad de los pacientes.

7.8.3 Monitorización del centro

La monitorización de los centros se realizará de acuerdo a lo establecido por el Plan de Monitorización de este estudio y será realizada por el equipo de monitorización de Novartis.

7.9 Limitaciones en los métodos de investigación

Las limitaciones del estudio son las propias de la combinación del diseño transversal y retrospectivo.

El diseño transversal permitirá describir cómo están los pacientes en la actualidad y como han evolucionado algunos parámetros clínicos pero el diseño retrospectivo puede limitar la obtención de algunos datos por no estar presentes en las historias clínicas.

Por otro lado, el estudio de preferencias sólo se podrá analizar en el momento de la visita dado que es el momento en que será recogido.

Pese a estas limitaciones, se ha optado por este diseño para poder recoger en un breve periodo de tiempo datos de dos años tras el inicio del tratamiento con anti-VEGF, suficientes para describir el manejo terapéutico de estos pacientes.

8 Protección de datos

La identidad de los pacientes no podrá ser revelada ni divulgada. Los cuestionarios de los pacientes y los datos registrados en el CRDe durante el periodo del estudio deberán documentarse de manera disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

La base de datos que genere el estudio no contendrá ningún dato identificativo de los pacientes, sino un código numérico por el que no será posible conocer su identidad. La identidad del paciente quedará protegida en todo momento por la relación médico-paciente y no se podrá obtener sin el consentimiento de ambos.

Si, en circunstancias especiales, por motivos legales o en caso de una auditoría para evaluar la calidad de los datos, es necesario conocer la identidad de un paciente, las partes implicadas en el estudio deberán mantener en todo momento las normas de confidencialidad.

Con este fin, deberá observarse el cumplimiento de las disposiciones del nuevo Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos personales de los investigadores (nombre y apellidos, dirección, lugar de trabajo, número de identificación) se introducirán en un fichero informatizado con la única finalidad de facilitar los aspectos logísticos y de organización necesarios para la realización del estudio. El fichero de datos estará sometido a tratamiento confidencial al amparo de las disposiciones de la ley aplicable. Los investigadores podrán ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en relación con los datos personales que se obtengan de ellos, mediante petición escrita dirigida al responsable del fichero.

Cumplimiento ético y normativo

La realización de este estudio se rige bajo los criterios establecidos en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

El cumplimiento de las normas de Novartis y de la regulación, ofrece la garantía de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes que participan en los estudios no intervencionistas están protegidos (de acuerdo con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki) y que los datos del estudio son verdaderos y se notifican de manera responsable.

El investigador deberá realizar el trabajo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las copias de la Declaración de Helsinki serán proporcionadas bajo expresa solicitud o pueden ser obtenidas a través de la página web de la World Medical Association en https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects(Association 2013). El proyecto deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC),

Este estudio es puramente de observación. Los pacientes recibirán el tratamiento clínico habitual independientemente de su decisión de participar en el estudio. Los pacientes que acepten participar no se someterán a ningún riesgo añadido. Este estudio ha sido diseñado y se llevará a cabo e informará de él de acuerdo con las Directrices de Buena Práctica Fármaco-epidemiológica de la International Society for Pharmacoepidemiology (2008), con las directrices de la STROBE (Directrices para la comunicación de estudios observacionales en epidemiología). Este estudio garantiza la confidencialidad del paciente y cumplirá las leyes europeas y locales en materia de protección de datos.

El estudio será clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos. Asímismo la documentación del estudio será remitida a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) que así lo requieran.

Procedimiento relacionado con el consentimiento informado

El IP debe conservar el original del formulario de consentimiento informado, firmado por el paciente (se le entrega una copia firmada al paciente).

Solo se podrá incluir en el estudio a los pacientes elegibles después de que hayan dado su consentimiento informado por escrito (con un testigo, cuando lo exija la ley o demás normativa) aprobado por el CEIm, o, si no pueden hacerlo, después de que un representante legal del paciente haya dado dicho consentimiento. En los casos en que el representante del paciente dé el consentimiento, el paciente deberá ser informado sobre el estudio en el grado que sea posible dada su capacidad de comprensión. Si el paciente puede hacerlo, deberá indicar su asentimiento firmando y fechando personalmente el formulario de consentimiento informado por escrito o un documento de conformidad aparte. El consentimiento informado debe obtenerse antes de recopilar cualquier dato. El proceso de obtención del consentimiento informado deberá documentarse en los documentos originales del paciente.

9 Gestión y notificación de acontecimientos adversos / reacciones adversas

No es necesaria la recogida de datos de seguridad para estudios transversales que utilizan la recogida de datos primarios que no están estudiando un fármaco de interés de Novartis (NIS «sin ningún fármaco de Novartis»). Sin embargo, si durante el transcurso del estudio se notifica una reacción adversa (ie. un acontecimiento adverso del que se sospeche una relación con el uso de un fármaco) para un paciente que recibe un producto de Novartis, deberá comunicarse a Novartis como una notificación espontánea o a las autoridades sanitarias locales si así lo exigen las disposiciones reglamentarias nacionales para la notificación individual de acontecimientos adversos. Las reacciones adversas identificadas para productos que no sean de Novartis deben notificarse a las autoridades sanitarias locales en cumplimiento de las normativas nacionales para la notificación individual de acontecimientos adversos o al titular de la autorización de comercialización.

10 Plan de divulgación y comunicación de resultados del estudio

Una vez finalizado el estudio y redactado el informe final, los resultados de este estudio no intervencionista serán enviados para su publicación y pueden ser incluidos en una base de datos de resultados disponible para el público. Las publicaciones cumplirán las normas internas de Novartis y las directrices del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

11 Referencias

"Consejo Estatal de Estudiantes de medicina (CEEM). Día Mundial sin Tabaco". Retrieved Julio, 2018.

Anderson, P., A. Gual, J. Colon. 2011. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. O*rganización Panamericana de la Salud*. 2008. ISBN 9789275328569.

Araiz, J., I. Fernández-Baca, M. Roura. 2013. Clinical course of patients with exudative-haemorrhagic age-related macular degeneration treated with ranibizumab. Eye2Eye study. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)* 88(6): 216-222.

Association, W. M. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 310(20): 2191.

Barber, P., B. González, R. Suarez. 2011. Oferta y necesidad de especialistas médicos en España (2010-2025). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Bird, A. C. 1995. Retinal photoreceptor dystrophies LI. Edward Jackson memorial lecture. *American journal of ophthalmology* 119(5): 543-562.

Casaroli-Marano, R., R. Gallego-Pinazo, C. T. Fernández-Blanco, M. S. Figueroa, B. Pina Marín, G. Fernández-Baca Vaca, A. Piñero-Bustamante, J. Donate López, J. García-Arumí, J. Farrés Martí. 2014. Age-related macular degeneration: clinical findings following treatment with antiangiogenic drugs. *Journal of ophthalmology* 2014.

Castro-Navarro, V., E. Cervera-Taulet, J. Montero-Hernández, C. Navarro-Palop. 2016. One-year outcomes of the treat-and-extend approach with aflibercept in age-related macular degeneration: effects on typical choroidal neovascularization and retinal angiomatous proliferation. *Ophthalmologica* 236(4): 215-222.

Coco, R. M., M. R. Sanabria, M. Castrejon, M. I. Lopez-Galvez, L. Monje-Fernandez, M. Fernandez-Munoz, A. Anton, L. de Juan-Marcos, S. Villaron-Alvarez, I. Fernandez. 2014. Funduscopic results after 4-year follow-up treatment with ranibizumab for age-related macular degeneration in a region of Spain. *BMC ophthalmology* 14(1): 138.

Damián, J., R. Pastor, F. Armadá, L. Arias. 2006. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Atención primaria* 38(1): 51-57.

Domínguez, R., R. Pérez, A Sánchez. 2014. Actualización en degeneración macular asociada a la edad. *Revista de informacion y investigacion Oftalmologica laboratorios Thea*: 6-7.

Gallego-Pinazo, R., R. Abreu-González, L. López-Guajardo, J. Donate-López, R. Dolz-Marco. 2017. Results of a national survey on the management of patients with macular disease. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 92(10): e61.

Gallego-Pinazo, R., C. Plaza-Laguardia, M. Bayón-Porras, H. Barranco. 2017. Playing with future sight. Choroidal neovascularisation due to hand-held laser pointers. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 92(12): e83.

Gallego R, D. J., Escobar JJ, Sarasols L, Colafrancesc V, Figueroa M. 2018. Efectividad de ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad: resultados a 12 y 24 meses del estudio Luminous en práctica clínica en población Española. 22nd Congress of the Spanish Society of Retina and Vitreo; March 2-3; Santander, Spain.

García, M. Á. G., E. M. S. Martinez 2013. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE).: Guía clínica optométrica, a partir de estudios basados en la evidencia. *Gaceta de optometría y óptica oftálmica* (487): 24-30.

Group, S. E. E. S. 2011. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *British Journal of Ophthalmology* 95(7): 931-936.

Muriel, M., B. Fatela, A. Valdivia, F. Clement. 2011. Treatment of wet age-related macular degeneration with ranibizumab in clinical practice: Results and prognostic factors. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition) 86(8): 254-259.

Organization, W. H. 2008. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular.

Pearmain, D. and E. P. Kroes. 1990. Stated preference techniques: a guide to practice.

Rehm J, R. R., Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, T.Sempos C, Frick U, Jernigan D. 2004. Alchol Use. Comparative Quantification of Health Risks. Chapter 12.

Ruiz-Moreno, J., L. Arias, F. Armada-Maresca, A. Boixadera-Espax, A. Garcia-Layana, F. Gomez-Ulla. 2014. Tratamiento de La degeneracion macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y atrofica. *Sociedad Española de Retina y Vitreo*: 6-7.

Udaondo, P., D. Salom, S. García-Delpech, Á. Cisneros-Lanuza. 2016. Aflibercept as first-line therapy in patients with treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: prospective case series analysis in real-life clinical practice. Ophthalmologica 236(1): 29-35.