Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular en Colombia

Reporte N° 146

Mayo de 2016

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

Autores

Óscar Rodríguez Guio. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mabel Moreno Vizcaya. Economista, Especialista en Estadística, MSc (c) en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Lorena Andrea Cañón (LC). Médica General, Esp. en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Francisco J. Rodríguez. Médico Cirujano, Oftalmólogo, Especialista en Retina y Vítreo. Presidente de la Fundación Oftalmológica Nacional – FON

Baquero, Roberto. Médico Cirujano, Especialista en Oftalmología. Presidente de la Sociedad Colombiana de Oftalmología - SOCOFTAL

Agradecimientos

Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Myriam Herrera. Optómetra, Especialista en Instituciones de Seguridad Social en Salud. Representante del Instituto Nacional para Ciegos INCI.

María Cristina Bohórquez, Médico Cirujano, Especialista en Oftalmología y Subespecialista en Vítreo y Retina. Jefe del departamento de retina y vítreo de la clínica Barraquer.

Revisión por pares

Claudia Patricia Vaca, Química farmacéutica, Especialista en Prospectiva y Pensamiento Estratégico, MSc en Efectividad Clínica y Sanitaria y en Fármaco Epidemiologia.

.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud de 2015.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

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

Citación

Rodríguez O, Moreno M, Cañón L, Vanegas E, Rodriguez F, Baquero R. Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab, para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS; 2015

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

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

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

1. Introducción 9
2. Metodología 12

2.1. Problema de decisión 12
2.2. Horizonte temporal 14
2.3. Perspectiva 14
2.4. Tasa de descuento 14
2.5. Modelo de decisión 14
2.5.1 Diseño 14
2.5.2 Probabilidades de transición 17
2.5.3 Desenlaces y valoración 21
2.6 Identificación, medición y valoración de costos 22
2.6.1 Medicamentos 23
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos 26
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad 28

3. Resultados 30

3.1 Resultados del caso base 30
3.2 Análisis de sensibilidad 31

4. Discusión 37
5. Conclusiones 39
6. Referencias bibliográficas 40
Anexos 43

Lista de abreviaturas y siglas

AV	Agudeza visual
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DMRE	Degeneración macular relacionada con el edad
EE	Evaluación económica
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
PIB	Producto Interno Bruto
PRN	Pro Re Nata
SGSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de información de Precios de Medicamentos

Resumen

Problema de investigación	Realizar el análisis de costo-efectividad del uso de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para pacientes con degeneración macular relacionada con la edad en Colombia
Tipo de evaluación económica	Evaluación económica descriptiva de tipo costo-efectividad
Población objetivo	Población con la condición de degeneración macular relacionada a la edad mayor de 50 años en Colombia.
Intervención y comparadores	I: ranibizumab C: aflibercept y bevacizumab
Horizonte temporal	24 años.
Perspectiva	La del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)
Tasa de descuento	Es de 5% tanto para los costos como para los desenlaces de efectividad.
Estructura del modelo	Modelo de Markov de 6 estados con ciclos de 6 meses
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Ensayos clínicos
Desenlaces y valoración	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
Costos incluidos	Costos de medicamentos Costos de procedimientos e insumos
Fuentes de datos de costos	Consulta a proveedores SISMED Manual tarifario ISS 2001
Resultados del caso base	La razón de costo-efectividad de una cohorte con pacientes de 50 años de edad sometidos a un tratamiento durante 24 años para cada uno de los medicamentos es: bevacizumab Pro Re Nata $ 46.8 millones/AVAC, bevacizumab mensual $46.1 Millones/AVAC, ranibizumab Pro Re Nata $64.7 millones/AVAC, ranibizumab mensual $64.4 Millones/AVAC, aflibercept Pro Re nata $64.3 Millones/AVAC y aflibercept mensual $63.3 Millones/AVAC.
Análisis de sensibilidad	Los análisis de sensibilidad llevados a cabo sobre la tasa de descuento evidencian que ninguno de estos parámetros modifica los resultados encontrados. La

	dominancia del bevacizumab en un esquema de tratamiento mensual es dominante en todos los escenarios planteados demostrando ser un resultado robusto.
Conclusiones y discusión	Los resultados de la evaluación indican que el ranibizumab no es costo-efectivo comparado con bevacizumab y con aflibercept mensual. El ranibizumab es costo-efectivo comparado con aflibercept con tratamiento Pro Re nata.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular en Colombia, se desarrolla en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del plan de beneficios y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Con respecto a la condición de interés, la DMRE es una enfermedad que se caracteriza por un daño irreversible en la parte central de la retina (la mácula), que resulta en pérdida progresiva de la visión central. Sin embargo, la visión periférica no es afectada, y estas personas conservan algo de visión útil (1).

La DMRE es un trastorno retiniano adquirido con implicaciones psicosociales y económicas importantes: es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual de 20/200 o peor) para las personas mayores de 65 años en los Estados Unidos, y representa el 14 % de los casos nuevos de ceguera legal, con 16.000 casos notificados anualmente. Solo es superada por la diabetes, que es la causa principal de ceguera en el grupo de edad de 45 a 64 años de edad. En Colombia, según datos reportados en el sistema integral de información de la protección social (en adelante, SISPRO), el número de casos con degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo ha aumentado considerablemente, pasando de 7.858 casos en 2009 a 25.472 en el año 2013. (1)

Si no se realiza tratamiento para la DMRE, la pérdida visual es progresiva. Se estima una pérdida de 1-3 líneas de agudeza visual (en adelante AV) en la escala LogMAR en 3 meses y 3 a 4 líneas por 1 año. Una pérdida de 3 líneas de agudeza corresponde a la reducción a la mitad de la resolución angular del ojo, lo que significa que un símbolo tendría que ser el doble de grande para ser leído (1).

Existen varias opciones terapéuticas para los pacientes con DMRE que pueden incluir opciones como: láser térmico, terapia fotodinámica e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept). Todas las opciones terapéuticas mencionadas controlan la progresión de la enfermedad, mejorando la condición de salud del paciente y reduciendo el uso de recursos asociados a la deficiencia visual. (1,2)

La evaluación de efectividad y seguridad asociada a este análisis económico concluyó que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida y el mantenimiento en la ganancia de visión comparada con placebo y terapia fotodinámica con verteporfin. Además, al realizar comparación

cabeza a cabeza entre ranibizumab y bevacizumab para los desenlaces mencionados, se encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa. (1).

Sin embargo, como lo menciona Chukwuemeka y colaboradores un estudio transversal mostró que para 2006 el pago por el cuidado de los ojos en Estados Unidos se duplicó con respecto a 1994, la mayor parte del aumento fue atribuible a ranibizumab, este hecho coincide con la aprobación de la licencia de este medicamento para uso oftálmico por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (20).

El interés que genera el costo de ranibizumab ha propiciado que se desarrollen estudios que evalúen su costo-efectividad frente a tecnologías alternativas. Hurley et al reporta que para que el ranibizumab sea costo efectivo comparado con bevacizumab el valor de la dosis debe ser menor de USD$1000. Por su parte Chukwuemeka y colaboradores concluye que la costo-efectividad de ranibizumab también se puede mejorar mediante la reducción de su precio. Para el tratamiento con ranibizumab mensual su precio por dosis tendría que ser de USD$ 1560 considerando un umbral a pagar de USD $ 50.000 por años de vida ajustados por calidad (AVAC), este precio representa el 78.0% del valor tomado en el estudio.

Romero y colaboradores realizaron un análisis de minimización de costos entre el uso de ranibizumab y aflibercept para pacientes con DMRE en Colombia, los resultados arrojan que pese a su similitud en efectividad, el uso de aflibercept representa un ahorro de UD $ 11.468.78 en dos años. Actualmente en Colombia no se cuenta con un estudio que refleje los efectos socioeconómicos que genera el uso de ranibizumab y todas sus alternativas de comparación en conjunto (entiéndase aflibercept y bevacizumab) para tratar los pacientes con DMRE, en este contexto, es pertinente realizar un análisis de costo efectividad de ranibizumab, aflibercept y bevacizumab que genere información detallada al respecto.

La inclusión de bevacizumab como alternativa también es controversial. Si bien el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal el cual fue desarrollado como un agente antiangiogénico potencial para el uso en oncología, este se ha usado en diferentes países como tratamiento de patologías oftálmicas entre ellas la DMRE gracias a sus características antineovascularizantes con resultados altamente favorables.(3,21)

El grupo desarrollador concluyó incluir el bevacizumab como comparador incluso cuando este no tiene registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para esta patología, esta decisión se tomó sustentada en la amplia cantidad de evidencia científica sobre el uso de este medicamento para tratar la DMRE (4–8),además, porque es un medicamento con uso en la práctica clínica en Colombia gracias a su efectividad y su costo según expertos clínicos (9).

En este contexto, el objetivo del presente análisis es establecer la razón de costo-efectividad del uso de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes

con DMRE de tipo nevovascular desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. La metodología empleada en este reporte siguió los lineamientos propuestos en el Manual para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud y el Manual de Participación y Deliberación publicados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (en adelante, IETS) (9,10).

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

El problema de decisión se planteó como una pregunta de investigación económica diseñada con la estrategia PICO. Los componentes de la pregunta PICO fueron socializados, discutidos y refinados con los actores clave invitados a participar de este proceso.

Población objetivo

Para esta evaluación económica se tuvo en cuenta los hallazgos de evidencia preliminar y la consideración del experto clínico bajo la cual se consideró limitar la población a pacientes con degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular mayores de 50 años, sin diferenciar ningún subgrupo poblacional ya que los resultados sobre efectividad reportados en la literatura no identifica diferencias sobre grupos específicos de población. Por otra parte, la historia natural, el tratamiento y pronóstico de la DMRE de tipo no neovascular, tiene un enfoque diferente, por lo cual, no se considera objeto de este análisis.

Intervención

Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal, empleado en desórdenes oculares vasculares específicamente como agente antineovascularizante (22). Está aprobado por el INVIMA desde julio de 2007 para *"la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP). Figurando en adelante, indicaciones: * la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular. * La pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD). * manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico. * la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP)"*(23).

Posología: la dosis recomendada es 0,5mg administrada en forma de inyección intravítrea única. El intervalo de administración entre las dosis administradas en el mismo ojo no debe ser inferior a cuatro semanas. El tratamiento se aplica una vez al mes hasta conseguir la mayor agudeza visual o no presentar síntomas de la enfermedad. Pueden requerirse tres a más dosis de aplicación mensual, de acuerdo al criterio médico. El tratamiento debe ser interrumpido si el médico no observa mayores beneficios (25).

Requerimientos para el adecuado uso de la tecnología: la administración debe realizarse bajo condiciones de asepsia, con disponibilidad de paracentesis, previa anestesia y adecuada desinfección con antiséptico de amplio espectro en la piel de la zona ocular, párpado y superficie ocular. Debe ser administrado por un oftalmólogo en una institución especializada. Requiere seguimiento médico que puede incluir: examen clínico o técnicas imagenológicas como tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína (25).

Comparadores:

Luego de discutir acerca de los tratamientos que actualmente se utilizan en Colombia para tratar la DMRE, se concluyó que las tecnologías comparador para esta evaluación económica serían el aflibercept y el bevacizumab (Anexo 3).

Aflibercept: es un agente neovascularizante empleado en desórdenes oculares, desde el 2007 cuenta con registro sanitario en el INVIMA(22, 23).

Bevacizumab: está clasificado como un anticuerpo monoclonal con propiedades neovascularizantes, su uso es off-label (24)

El grupo desarrollador concluyó incluir el bevacizumab como comparador incluso aunque este no tiene registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para esta patología, sustentado en la amplia evidencia científica sobre el uso de este medicamento para tratar la DMRE (4–8),además, porque es un medicamento usado en la práctica clínica en Colombia gracias a su efectividad y su costo, según el concepto de los expertos clínicos.

Aunque el reporte de efectividad y seguridad asociado a la tecnología de intervención incluyó como comparadores la terapia fotodinámica y el láser de fotocoagulación, en la presente evaluación económica no se tuvieron en cuenta puesto que, a juicio de los expertos clínicos consultados, ya no son prácticas habituales para esta patología en Colombia. Por otra parte, estas tecnologías resultaron menos efectivas comparadas con los antineovazcularizantes, de acuerdo con las conclusiones del reporte de efectividad y seguridad. (1,2)

Desenlaces

De acuerdo con las recomendaciones del manual metodológico del IETS, en esta evaluación se propone emplear los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de desenlace. La información de las ponderaciones de utilidad se obtuvo de la literatura.

Pregunta de evaluación económica

Recogiendo la información anteriormente descrita, la pregunta final de investigación económica fue definida de la siguiente manera:

¿Cuál es la costo-efectividad del uso de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con DMRE de tipo neovascular en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

El tratamiento con antineovascularizantes para controlar la DMRE suele ser por tiempo indefinido una vez se inicia (11). Se estableció un horizonte temporal de 24 años ya que en este periodo está representada la expectativa de vida de la población mayor de 50 años en Colombia, la cual según reporte del DANE para 2015 es de 74 años de edad (30). La efectividad de los medicamentos a partir del tercer año será la misma obtenida al final del segundo año.

2.3. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación corresponde al SGSSS. Lo anterior implica incluir el valor de todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

2.4. Tasa de descuento

En el caso base se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %.

2.5. Modelo de decisión

2.5.1 Diseño

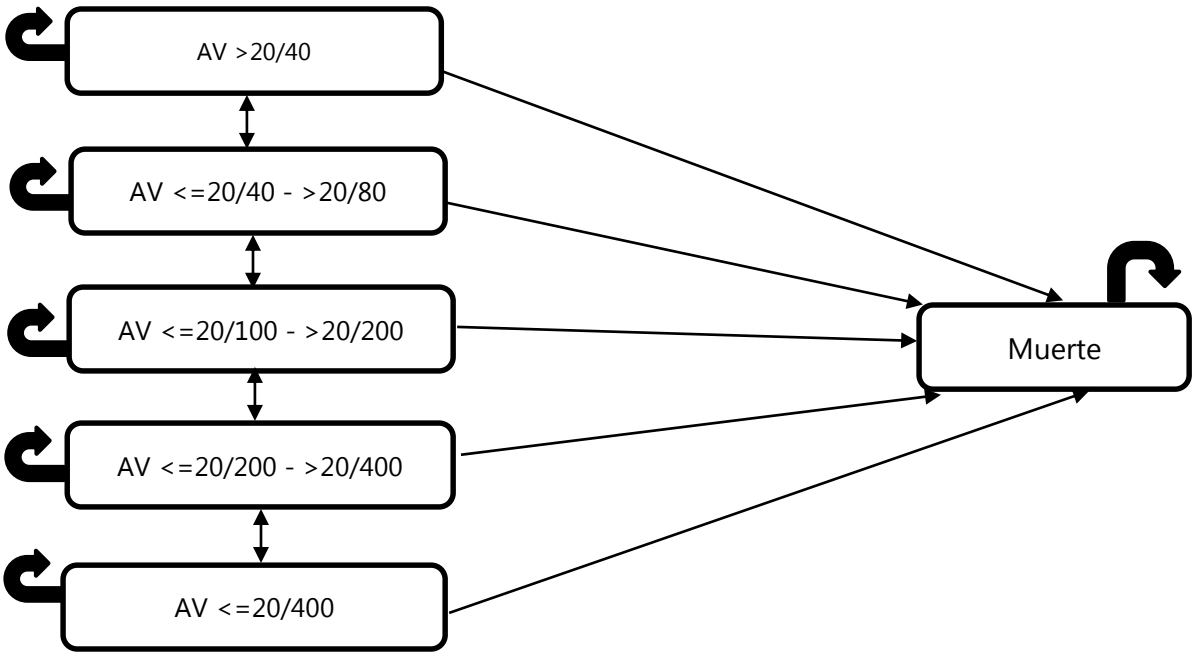
Con el fin de diseñar un modelo de decisión que reflejara la historia natural de la enfermedad y permitiera dar respuesta al problema de investigación económica, se llevó a cabo una primera revisión de modelos analíticos que hubieran sido utilizados en evaluaciones económicas de tratamientos para el control de la DMRE. Esta primera búsqueda se realizó en la base de datos del CRD de la Universidad de York, empleando términos controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías de interés.

Esta búsqueda electrónica permitió identificar 63 referencias, de las cuales se seleccionaron 10 (ver anexo 1 y 2) evaluaciones económicas que abordaban problemas de decisión similares al planteado para esta evaluación, se identificó una referencia adicional al revisar la bibliografía de los estudios seleccionados. En general, el modelo analítico que los estudios proponían era un modelo de Markov en donde los estados de salud representan la agudeza visual según la escala de Snellen.

Al ser la DMRE una enfermedad degenerativa en la cual una persona presenta perdida de la visión central, la cual puede ser medida en diferentes niveles de agudeza visual, y además cambiar de nivel de AV a medida que transcurre el tiempo, se consideró un modelo de Markov apoyado en los resultados de la búsqueda anteriormente descrita. Se construyó un modelo con similares

características a las encontradas el cual fue socializado, discutido y ajustado con los actores claves y grupo desarrollador para que represente lo mejor posible la realidad en el contexto colombiano (Figura 1). El modelo de Markov construido contiene 5 estados que representan la agudeza visual en el ojo de mejor visión según la escala de Snellen: AV >=20/40, <=20/40 a >20/80, <=20/100 a >20/200, <2=0/200 a 20/400 y <=20/400, la cual también se puede representar por el número de letras según la medición EDTRS. Un último estado llamado muerte es incluido como estado absorbente.

Figura 1. Modelo de Markov.



En Colombia no se dispone de información que permita conocer cómo está distribuida la población con DMRE según niveles de agudeza visual tal y como se requiere para iniciar la simulación en el modelo. Por este motivo se buscó información de la enfermedad en estudios aplicados a poblaciones con similares características sin obtener ningún resultado.

Por lo anterior, se analizaron estudios aplicados a poblaciones con características sociodemográficas diferentes, y se identificó que tan solo el ensayo clínico Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial (CATT) (4) reportó una distribución acorde a los estados de salud que se identificaron en el diseño del modelo. Este estudio incluyó 1.208 pacientes de 44 centros clínicos de Estados Unidos, mayores de 50 años de edad, sin tratamiento previo por neovascularización y con una agudeza visual entre 20/25 y 20/320.

Aun cuando las características sociales de la población difieren de la colombiana, las condiciones de inclusión dentro del estudio son acordes con la población objeto de interés en este análisis. Los expertos clínicos validaron esta información y estuvieron de acuerdo con utilizar este estudio como aproximación al contexto colombiano. Por este motivo, se utilizó como distribución inicial del modelo lo reportado en el caso base del ensayo clínico CATT (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la población inicial caso base.

Estado de salud	Distribucion caso base
AV >=20/40	35,78%
AV <=20/40 - >20/80	37,38%
AV<=20/100 - >20/200	19,92%
AV <=20/200 >20/400	6,92%
AV <=20/400	0,00%

La diferencia que existe entre cada uno de los estados de salud en el modelo representan un rango de visión de 15 letras, que es equivalente a 3 líneas de la tabla de Snellen. Esta escala es una de las herramientas más usadas para la evaluación, medición y seguimiento de la AV en los entornos clínicos, la cual es expresada como una relación: el numerador representa la distancia en pies o metros que una persona necesita para identificar una línea de letras y el denominador representa la distancia en pies o metros que una persona con AV normal necesita para identificar la misma línea. Es decir, si la visión de un paciente es de 20/40 significa que se puede ver a 20 pies lo que una persona que tiene una visión normal puede ver a 40 pies de distancia.

Si bien este método es uno de los más utilizados en el entorno clínico, existe documentación sobre sus limitaciones. (12) Las diferencias en el tamaño de las letras entre una y otra línea, la diferencia en la distancia que se aplica la prueba, la iluminación que pueda tener la tabla y la diversidad de tablas son, entre otras, las dificultades para establecer una estandarización confiable. Sin embargo, para motivos de esta evaluación se escogió esta herramienta por su alta presencia en los ensayos clínicos de seguimiento de la patología.

En el presente estudio el modelo de Markov contó con ciclos de seis meses, puesto que es el tiempo esperado para identificar cambios estables en la AV de los pacientes. Fueron comparados 6 diferentes tratamientos: tratamientos de tipo controlado con inyecciones intravítreas mensuales de 0.5 mg de ranibizumab, 2 mg de aflibercept y 1.25 mg de bevacizumab. Tratamientos de tipo no controlado con inyecciones intravítreas por demanda de 0.5 mg de ranibizumab, 1.25 de bevacizumab y 2 mg de aflibercept luego de inyecciones mensuales los primeros tres meses de

tratamiento. Para efectos del modelamiento los tratamientos se estandarizaron con la ayuda de los expertos clínicos para identificar un caso tipo por esquema en Colombia. Los resultados de la socialización están acordes con lo documentado en la literatura (4,7,11).

Tratamiento controlado: se inicia con una inyección mensual por tres meses seguido de un mes sin aplicación de medicamento, posterior al cual se repiten otras tres dosis, así hasta completar dos años de tratamiento, para un total de 9 inyecciones anuales. Luego de este periodo el número de inyecciones anuales es igual a los tratamientos no controlados.

Tratamiento Pro Re Nata: se aplica una inyección mensual por los tres primeros meses seguido de una aplicación cada tres meses, para un total de 6 inyecciones el primer año. A partir del segundo año el número de inyecciones anuales es de 5.

A partir del tercer año la carga de inyecciones fue de 5 dosis en promedio independientemente del medicamento. (11)

2.5.2 Probabilidades de transición

La transición de un paciente entre un estado y otro se presenta cuando este gana o pierde 15 letras o más (3 líneas o más) aproximadamente, según el test con la tabla de Snellen. Estos niveles de AV se pueden apreciar mejor en la Tabla 2, comparando las columnas "Snellen Fraction" y "ETDRS Letter Score":

Tabla 2. Tabla de conversión de agudeza visual. (11,13)

Snellen Fraction	ETDRS Equivalent Snellen Fraction	LogMAR*	ETDRS Letter Score	Approximate ETDRS Leter Score**
1/200		2,3		0
2/200		2		2
	20/800	1,6	5	5
6/200		1,52		9
	20/640	1,51	10	10
	20/500	1,4	15	15
20/400	20/400	1,3	20	20
	20/320	1,2	25	25
20/300		1,18		26
	20/252	1,1	30	30
20/25		1,1		30
20/200	20/200	1	35	35
	20/160	0,9	40	40
	20/125	0,8	45	45
20/100	20/100	0,7	50	50

Snellen Fraction	ETDRS Equivalent Snellen Fraction	LogMAR*	ETDRS Letter Score	Approximate ETDRS Leter Score**
20/80	20/80	0,6	55	55
20/70		0,54		58
	20/63	0,5	60	60
20/60		0,48		61
20/50	20/50	0,4	65	65
20/40	20/40	0,3	70	70
	20/32	0,2	75	75
20/30		0,18		76
	20/25	0,1	80	80
20/20	20/20	0	85	85
	20/16	-0,1	90	90
20/15		-0,12		91
	20/13	-0,19	95	95
	20/10	-0,3	100	100

Una de las dificultades para la construcción de las probabilidades de transición fue que no se tuvo acceso a los datos de seguimiento de los ensayos clínicos para poder identificar cual fue el tránsito de pacientes entre estados de salud en el periodo de seguimiento del ensayo clínico. Por este motivo, las probabilidades de transición utilizadas en este modelo reflejan la probabilidad de ganar 15 letras o más, la probabilidad de permanecer en el mismo nivel de AV y la probabilidad de perder 15 letras o más, independientemente del nivel de AV en el que el paciente haya ingresado en el modelo.

Sea la matriz de probabilidades de transición para cada tratamiento (33):

$$[\boldsymbol{P}_{ij}]_{kxk} = \begin{bmatrix} p_{11} & \cdots & p_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{k1} & \cdots & p_{kk} \end{bmatrix} con\ (i,\ j)_1^k$$

Donde k representa el número de estados de salud, y p_{ij} la probabilidad de pasar del estado i al estado j calculada como el número total de pacientes que a final del seguimiento obtuvieron un cambio en su nivel de agudeza visual (r), sobre el número total de pacientes que fueron objeto de análisis (n), es decir

$$\boldsymbol{P_{ij} = \frac{r}{n}}$$

Donde

$$0 \leq p_{ij} \leq 1 \text{ y } \sum_{j=0}^{k} p_{ij} = 1 \ \forall\ i \ \therefore la\ suma\ de\ la\ fila\ i = 1$$

Para efectos de esta evaluación las probabilidades de llegar al estado absorbente P_m estuvieron dadas por las tasas de mortalidad general tomadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) discriminadas por grupos de edad (30). Es decir que:

$$P_{ij} = 1\text{-}P_m$$

Para todo *i, j.*

Matriz de probabilidades de transición por tratamiento:

Tabla 3. Ranibizumab 0,5 mg tratamiento mensual (4):

Nivel de Agudeza visual AV	Av >20/40	Av <=20/40 - >20/80	Av <=20/100 - >20/200	Av <= 20/200- >20/400	Av <=20/400	Fuente
Av >20/40	0,95202952	0,04797048				
Av <=20/40 - >20/80	0,22140221	0,730627306	0,04797048			
Av <=20/100 - >20/200		0,221402214	0,73062731	0,04797048		(4)
Av <= 20/200->20/400			0,22140221	0,730627306	0,04797048	
Av <=20/400				0,221402214	0,730627306	

Tabla 4. Ranibizumab 0,5 mg tratamiento pro re nata (4):

Nivel de Agudeza visual AV	Av >20/40	Av <=20/40 - >20/80	Av <=20/100 - >20/200	Av <= 20/200- >20/400	Av <=20/400	Fuente
Av >20/40	0,95985401	0,040145985				
Av <=20/40 - >20/80	0,20072993	0,759124088	0,04014599			
Av <=20/100 - >20/200		0,200729927	0,75912409	0,040145985		(4)
Av <= 20/200->20/400			0,20072993	0,759124088	0,040145985	
Av <=20/400				0,200729927	0,799270073	

Tabla 5. Bevacizumab 1,25 mg tratamiento mensual (4):

Nivel de Agudeza visual AV	Av >20/40	Av <=20/40 - >20/80	Av <=20/100 - >20/200	Av <= 20/200->20/400	Av <=20/400	Fuente
Av >20/40	0,94901961	0,050980392				
Av <=20/40 - >20/80	0,25098039	0,698039216	0,05098039			
Av <=20/100 - >20/200		0,250980392	0,69803922	0,050980392		(4)
Av <= 20/200->20/400			0,25098039	0,698039216	0,050980392	
Av <=20/400				0,250980392	0,749019608	

Tabla 6. Bevacizumab 1,25 mg tratamiento pro re nata (4):

Nivel de Agudeza visual AV	Av >20/40	Av <=20/40 - >20/80	Av <=20/100 - >20/200	Av <= 20/200->20/400	Av <=20/400	Muerte
Av >20/40	0,93869732	0,061302682				
Av <=20/40 - >20/80	0,2183908	0,720306513	0,06130268			
Av <=20/100 - >20/200		0,218390805	0,72030651	0,061302682		(4)
Av <= 20/200->20/400			0,2183908	0,720306513	0,061302682	
Av <=20/400				0,218390805	0,781609195	

Tabla 7. Aflibercept 2 mg tratamiento mensual (8):

1 año	Av >20/40	Av <=20/40 - >20/80	Av <=20/100 - >20/200	Av <= 20/200->20/400	Av <=20/400	Fuente
Av >20/40	0,94779772	0,052202284				
Av <=20/40 - >20/80	0,33442088	0,613376835	0,05220228			
Av <=20/100 - >20/200		0,334420881	0,61337684	0,052202284		(8)
Av <= 20/200->20/400			0,33442088	0,613376835	0,052202284	
Av <=20/400				0,334420881	0,665579119	

Tabla 8. Aflibercept 2 mg tratamiento pro re nata(8):

2 año	Av >20/40	Av <=20/40 - >20/80	Av <=20/100 - >20/200	Av <= 20/200- >20/400	Av <=20/400	Fuente
Av >20/40	0,92169657	0,078303426				(8)
Av <=20/40 - >20/80	0,31158238	0,610114192	0,07830343			
Av <=20/100 - >20/200		0,311582382	0,61011419	0,078303426		
Av <= 20/200->20/400			0,31158238	0,610114192	0,078303426	
Av <=20/400				0,311582382	0,688417618	

2.5.3 Desenlaces y valoración

Con el fin de identificar y valorar los desenlaces presentes para esta patología se hizo una búsqueda controlada realizada en MEDLINE incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R), en esta se identificaron 25 referencias como se muestra en el Anexo 4

Espallargues et al. (14) realizan una estimación de los valores de utilidad de los estados de salud de pacientes con DMRE de tipo seco y húmedo, del hospital de Sheffield, Reino Unido, utilizando diferentes medidas de salud entre los cuales se encuentra el EuroQoL Health Questionaire (EQ-5D). Los estados de salud son presentados en 5 grupos acordes a la agudeza visual en el ojo de mejor visión utilizando la medida *logarithm of the mínimum angle of resolution* (Log MAR). Todos los pacientes con diagnóstico de DMRE fueron elegibles, sí estuvieron en la capacidad y disposición de responder al protocolo de la entrevista. Tanto la atrófica (seca), caracterizada por atrofia geográfica, y exudativa (húmeda), caracterizada por la neovascularización coroidea, fueron consideradas. Se excluyeron del análisis pacientes con comorbilidades oculares distintas a la DMRE tales como glaucoma, uveítis, catarata, ambliopía, cicatrices corneales, hemorragia vítrea, neuropatía óptica, u otras enfermedades de los ojos que puede causar discapacidad visual.

Otro de los estudios con gran influencia dentro de las evaluaciones económicas encontradas para esta patología es el de Brown et al. (15), el cual desarrolla una estimación de corte transversal de los valores de utilidad asociados a la DMRE cuando se presentan perdida en la AV. En este trabajo se sigue una medición de AV según la escala de Snellen describiendo 5 niveles. El método para encontrar la valoración de utilidades se hizo a través del time tradeoff (TTO) y el standard gamble method (gamble). Esta estimación se hizo para pacientes de raza blanca con edades entre 56 y 86 años de edad, con degeneración macular unilateral o bilateral relacionada con la edad en uno o ambos ojos, y que presenten un mínimo de pérdida visual de 20/40 en al menos uno de los ojos. El estudio se hizo con pacientes de la ciudad de Philadelphia, Estados Unidos, de la unidad de retina vascular del hospital Wills Eye.

Para el caso de esta evaluación económica se consideró como desenlaces de interés los años de vida ajustados por calidad (AVAC) generada por la utilidad que representa el cambio en agudeza visual del paciente, ya sea por la ganancia o pérdida de 15 o más letras en su campo visual. El estudio de Brown et al representa las utilidades en una escala de agudeza visual acorde a la concretada por los expertos clínicos para esta evaluación, además, hay una mayor correlación entre la agudeza visual que tiene el ojo de mejor visión y los valores de utilidad que se obtienen mediante este método de trade off(15). Por ende y puesto que no existe un estudio que valore la utilidad de los estados de salud expuestos en esta evaluación para pacientes colombianos, o que cumplan con características similares, se utilizó el resultado del análisis de Brown et al como los valores de utilidad que alimentan el modelo.

Tabla 9. Valor de las utilidades para los diferentes estados de salud del modelo de Markov

Estado de salud	Utilidad(TTO)	Fuente
>=20/40,	0.89(0.82-0.96)	(15)
<=20/40 a >20/80,	0.81(0.73-0.89)	
<=20/100 a >20/200,	0.57(0.47-0.67)	
<=20/200 a >20/400,	0.52(0.38-0.66)	
<=20/400	0.40(0.29-0.50)	

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Se implementó el método de costeo Caso Tipo (33) ya que refleja la variabilidad clínica presente en esta evaluación económica dada las características de la patología estudiada, el patrón de intensidad en el uso las diferentes tecnologías y servicios en salud que requieren los tratamientos, guardando correspondencia con la perspectiva y el horizonte temporal previamente establecidos.

2.6.1 Medicamentos

La identificación de los costos asociados al tratamiento de la DMRE se inició con la búsqueda de eventos generadores de costos en protocolos y guías de práctica clínica correspondientes al manejo de la DMRE de tipo neovascular (2,17,18).

Aunque los esquemas de tratamiento con antineovascularizantes para el manejo de la DMRE varían según el paciente y la evolución de la enfermedad, la literatura respalda que el mayor cambio en la AV se da en los primeros tres meses con un tratamiento controlado de una inyección intravítrea mensual. Rodríguez et al. Propone que luego de la carga controlada se continúa con un tratamiento por demanda o de carácter no controlado con vigilancia mensual con evaluación clínica para el tratamiento con ranibizumab.

En el estudio multicéntrico CATT con seguimiento de 1 año, se incluyeron 1185 pacientes mayores de 50 años con DMRE de los cuales 301 recibieron tratamiento mensual con ranibizumab, 286 tratamiento mensual con bevacizumab, 289 y 300 tratamiento por demanda con ranibizumab y bevacizumab respectivamente. A las 12 semanas de seguimiento los tratamientos mensuales presentaron el mayor cambio de AV medida en número de letras ganadas. (4)

En el estudio MARINA (Minimally classic Document trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treament of neovascular age-related macular degeneration) se incluyeron 716 pacientes mayores de 50 años de edad con una agudeza visual entre 20/40 y 20/320 con DMRE, los cuales recibieron inyecciones mensuales de 0,3 o 0,5 mg de ranibizumab o placebo durante 24 meses. Los resultados muestran que el 24.8% y el 33.8% de los pacientes mejoraron su AV por 15 letras o más para los grupos de ranibizuman a 0,3mg y 0,5 mg respectivamente. A los 3 meses de seguimiento se evidencio el mayor cambio funcional y anatómico, el cual se mantuvo durante el seguimiento a los 2 años. (5)

Por su lado, el estudio ANCHOR (The Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration) estuvo conformado por 423 pacientes mayores de 50 años con DMRE tratados con inyecciones mensuales de 0.3 o 0.5 mg de ranibizumab o con terapia fotodinámica. Al igual que los anteriores ensayos clínicos el mayor cambio en AV medido por el número de letras se presenta entre los primeros 3 y 5 meses para luego estabilizarse. (6)

En los estudios VIEW I y VIEW II (VEGF Trap-Eye: Investigation of efficacy and Safety in wet AMD) incluyeron 2.419 pacientes mayores de 50 años con DMRE, los cuales fueron aleatorizados para recibir inyecciones intravítreas de 0.5 mg de ranibizumab mensuales, 0.5 mg de aflibercept mensual, 2 mg de aflibercept mensual y 2 mg de aflibercept cada dos meses después de tres inyecciones mensuales iniciales. Los resultados muestran una efectividad similar en los tratamientos a lo largo de periodo de seguimiento. (7,8)

La literatura concuerda con iniciar tratamiento con inyecciones mensuales los primeros tres meses, para luego continuar con inyecciones por demanda sin que el periodo entre una y otra dosis sea menor a cuatro semanas. El paciente hace un autocontrol realizando regularmente el test con la rejilla de Amsler con el fin de detectar problemas en su visión central. Además, los pacientes tienen que tomar un control periódico con especialista el cual implica la realización de alguna de las pruebas para el seguimiento de la agudeza visual o imágenes diagnósticas (tomografía de coherencia óptica (OCT) o angiografía fluoresceínica) a juicio y criterio del médico.

Como se mencionó anteriormente no hay un esquema de tratamiento estándar para todos los pacientes, por ende, se hizo una consulta con expertos clínicos para determinar las características generales de un paciente caso tipo en la práctica clínica colombiana. Según su criterio el número de dosis para los dos primeros años está entre 7 y 10 inyecciones intravítreas por año, luego de este periodo el promedio de carga anual se reduce, situación que es acorde con lo expuesto en la literatura (4,7,8,11).

Con respecto a la obtención de precios de los medicamentos se realizó la búsqueda del correspondiente Código Único de Medicamento (en adelante, CUM) en la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISIMED), para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis.

Una vez identificado los correspondientes CUM en la base de datos se aplican los siguientes filtros para los registros: 1) Tipo Precio: ventas (VEN); 2) Tipo Entidad: Laboratorio (LAB); 3) Canal: institucional (INS).

Posterior a la aplicación de los filtros se estimó el promedio ponderado por el número de unidades reportadas para las columnas correspondientes al "valor mínimo", "valor promedio" y "valor máximo"

El precio tomado para el caso base fue el promedio ponderado por el número de unidades reportadas. Para el análisis de sensibilidad se tomaron los promedios ponderados de los valores mínimo y máximo.

Tabla 10. Costos unitarios

Medicamentos																
Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg	Vlr mín ponderado mg	Vlr prom ponderado mg	Vlr máx ponderado mg	Circular (si aplica)	Vlr mín dosis	Vlr prom dosis	Vlr máx dosis	Vlr mín anual	Vlr prom anual	Vlr máx anual
				Dosis (mg diarios)	Cantidad											
Ranibizumab	CAJA POR UN VIAL UNIDOSIS DE VIDRIO TIPO I TRANSPARENTE CON 0 23 ML PARA EXTRAER 0 05 ML CON 0 5 MG	19977793 - 2	62.27%	0,5	3	2,3	$ 758.013,91	$ 758.013,91	$ 758.013,91		$ 379.006,96	$ 379.006,96	$ 379.006,96	$ 2.274.041,74	$ 2.274.041,74	$ 2.274.041,74
Aflibercept	CAJA POR UN FRASCO VIAL EN VIDRIO TIPO I X 0 278 ML	20039088 - 1	32.87%	2	14	11,12	$ 181.384,89	$ 181.384,89	$ 181.384,89		$ 362.769,78	$ 362.769,78	$ 362.769,78	$ 3.264.928,06	$ 3.264.928,06	$ 3.264.928,06
bevacizumab	VIAL DE 4 ML DE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION	19956000 - 1	4.84%	1,25	10	100	$ 6.955,63	$ 6.955,63	$ 7.841,64	Resolución 0718 de 2015	$ 8.694,54	$ 8.694,54	$ 9.802,05	$ 69.556,30	$ 69.556,30	$ 78.416,40

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Según los expertos clínicos, para pacientes con DMRE el número de consultas con especialista se encuentra dentro del rango de 9 a 12 al año, el número de pruebas de seguimiento con OCT es en promedio de 8 al año. Luego del primer año, los controles con OCT se reducen y se aplican por demanda.

Tabla 11. Costos unitarios de procedimientos

Procedimientos				
Intervención o procedimiento	**CUPS (si aplica)**	**Cantidad total anual primer año**	**Valor unitario**	**Valor total**
Consulta de primera vez por medicina especializada	890202	1	16.263	16.889
Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada +	890302	10	16.263	162.630
Tomografía óptica coherente	879121	8	161.070	1.288.560

Los precios de procedimientos e insumos fueron estimados con base en el Manual tarifario ISS 2001, cuyos precios fueron ajustados en un 30 %. (10)

El bevacizumab es un líquido estéril envasado en un vial y tiene una concentración de 100 mg en 4 ml (es decir 25 mg/ml); usualmente este vial contiene algo de sobrellenado. Actualmente, este es un medicamento incluido en la política de regulación de precios y el valor máximo por miligramo es de $7.841,64 pesos cte.

Los medicamentos para uso intravítreo deben ser estériles y apirógenos, razón por la cual constituye un riesgo fraccionar estas dosis en un área que no cumpla con los requisitos contemplados en la Resolución 1403 de 2007 y 0444 de 2008 para el fraccionamiento, adecuación y ajuste de dosis intravenosas.

El INVIMA ha venido ajustando este requisito y hoy día todos los centros oftalmológicos deben tener una central de mezclas certificada por el INVIMA en buenas prácticas de elaboración que les provea este medicamento.

En el mercado actual hay dos formas de contratar los servicios de una central de mezclas: por maquila o por producción completa (es decir incluyendo todas las materias primas, instalaciones, equipos, personal etc).

Los costos son los siguientes calculando que cada dosis se produce en 3 minutos; es decir para hacer un lote de 40 unidades se requieren 2 horas de uso de la planta. Este tiempo incluye todas las actividades de producción es decir: elaboración de órdenes de producción, etiquetas, revisión, alistamiento, preparación, control de calidad, empaque y embalaje. Los costos fueron obtenidos mediante el proceso de participación y deliberación de los expertos temáticos tal y como lo sugiere el manual del IETS (10) y se presentan de la siguiente manera:

Tabla 12. Costos lote de preparación de inyección intravítrea de bevacizumab

ITEM	Valor unitario	Requerido	Total
Hora QF	$ 16.250,00	2	$ 32.500,00
Hora auxiliar	$ 7.313,00	2	$ 14.626,00
Hora planta	$ 150.000,00	2	$ 300.000,00
Uniformes	$ 1.500,00	2	$ 3.000,00
Bata	$ 7.000,00	1	$ 7.000,00
Gorro	$ 100,00	2	$ 200,00
Guantes	$ 700,00	4	$ 2.800,00
Jeringa	$ 300,00	40	$ 12.000,00
Etiqueta	$ 100,00	40	$ 4.000,00
Empaque	$ 50,00	40	$ 2.000,00
Valor total del lote			$ 378.126,00

En el mercado en promedio cada unidad por maquila se está facturando en $15.000.
Si a este valor inicial le sumamos el valor de los 2 mg de medicamento, el resultado es el siguiente:

Tabla 13. Costos unitarios de preparación de inyección intravítrea de bevacizumab

ITEM	Valor unitario	Requerido	Total
Hora QF	$ 16.250,00	2	$ 32.500,00
Hora auxiliar	$ 7.313,00	2	$ 14.626,00
Hora planta	$ 150.000,00	2	$ 300.000,00
Uniformes	$ 1.500,00	2	$ 3.000,00
Bata	$ 7.000,00	1	$ 7.000,00

ITEM	Valor unitario	Requerido	Total
Gorro	$ 100,00	2	$ 200,00
Guantes	$ 700,00	4	$ 2.800,00
Jeringa	$ 300,00	40	$ 12.000,00
Etiqueta	$ 100,00	40	$ 4.000,00
Empaque	$ 50,00	40	$ 2.000,00
Valor total del lote			$ 378.126,00
Valor manila por unidad			$ 9.453,00
Bevacizumab	$ 7.841,64	2	$ 15.683,28
Valor total de la unidad			$ 25.136,28

En el mercado una dosis de 2 mg de bevacizumab preparado en una central de mezclas certificada, cuando en el valor se incluye el valor del medicamento, está en promedio en $32.000.

Tanto los costos de medicamentos como los de procedimientos fueron calculados para el 2014, año para el cual se desarrolló la evaluación económica, por lo tanto, no se consideró necesario hacer ningún ajuste por inflación u otro criterio.

2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud, pueden surgir cuatro escenarios:

1) La tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está "dominada"; 2) La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia "dominante"; 3) La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos, se calculará la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$Relación\ incremental\ de\ costo - efectividad: \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador la efectividad incremental, que en este caso corresponde a años de vida ajustados por calidad (AVAC). Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC. En

esta evaluación, dado que se incluyen 5 posibles comparadores, cada tecnología se comparará con la siguiente tecnología menos costosa.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud, la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la relación incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (31).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas; sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (10).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico, como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (10,31)

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (32)

Adicional a los resultados del caso base, se presentarán los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizará un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo.

Dado que el umbral de costo efectividad es desconocido y que la estimación de los parámetros de interés está sujeta a incertidumbre, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentarán como curvas de aceptabilidad, la cual indica la probabilidad de que una intervención

sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Además de considerar la incertidumbre en la decisión, la curva de aceptabilidad tiene en cuenta la incertidumbre en la estimación, pues esta se construye a partir de la distribución conjunta de costos y efectividad.

Todas las estimaciones se realizaron en el software TreeAge Pro 2013.

3. Resultados

3.1 Resultados del caso base

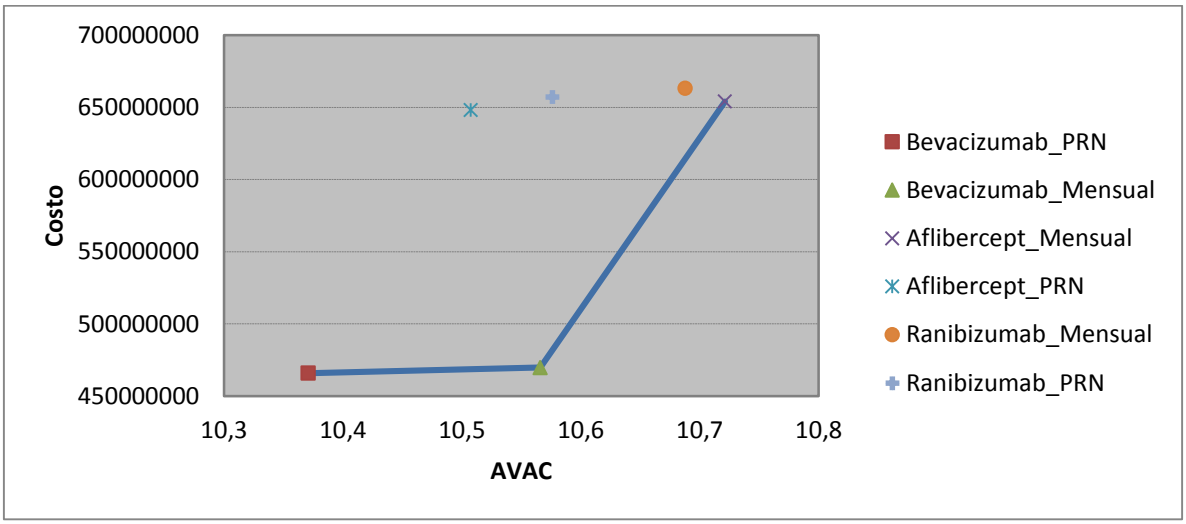
En la tabla 14 y la figura 2 se presentan los resultados del caso base del uso de ranibizumab y sus alternativas como tratamiento para DMRE. Se observa que todas las alternativas de tratamiento presentan efectividades muy similares, sin embargo, los tratamientos controlados (mensual) superan en este factor a los tratamientos no controlados (Pro Re Nata). Por el lado de los costos, se observa que los tratamientos con ranibizumab y aflibercept son sustancialmente más costosos que los tratamientos con bevacizumab.

El tratamiento con aflibercept mensual resulta ser la estrategia más efectiva, dominando las estrategias de ranibizumab y aflibercept Pro Re Nata. Al comparar esta estrategia con el tratamiento bevacizumab mensual, la razón incremental de costo efectividad es de 1.187 millones de pesos, superando el umbral de tres PIB per cápita, por lo que se considera que no es una estrategia costo efectiva.

Tabla 14. Resultados del caso base

Alternativa	Costo	AVAC	Costo incremental	AVAC incremental	Razón incremental de Costo Efectividad
Bevacizumab PRN	$ 465.904.033,8	10,4	0	0	
Bevacizumab Mensual	$ 469.775.943,4	10,6	$ 3.871.909,6	0,20	$ 19.834.620,4
Aflibercept Mensual	$ 654.103.469,0	10,7	$ 84.327.525,6	0,16	$ 1.187.460.798,3
Aflibercept PRN	$ 648.189.295,7	10,5	$ (5.914.173,2)	-0,21	$ 27.676.359,8
Ranibizumab Mensual	$ 663.170.974,9	10,7	$ 14.981.679,2	0,18	$ 83.067.513,9
Ranibizumab PRN	$ 657.156.338,0	10,6	$ (6.014.637,0)	-0,11	$ 53.873.180,7

Figura 2. Análisis de costo-efectividad



Si se comparan individualmente las estrategias mensuales de bevacizumab y ranibizumab (Tabla 15), la razón de costo efectividad es de 1.586 millones de pesos lo que significa que el ranibizumab no es una estrategia costo efectiva comparada con bevacizumab ya que supera el umbral establecido.

Tabla 15. Resultados del caso base, comparación ranibizumab vs bevacizumab.

Alternativa	Costo	Efectividad	Costo incremental	Efectividad incremental	Razón incremental de Costo Efectividad
Bevacizumab Mensual	$ 469.775.943,36	10,6	$ -	0	$ -
Ranibizumab Mensual	$ 663.170.974,94	10,7	$ 193.395.031,58	0,12	$ 1.586.592.425,9

La razón de costo-efectividad de una cohorte con pacientes de 50 años de edad sometidos a un tratamiento durante 25 años para cada uno de los medicamentos es: Bevacizumab Pro Re Nata $ 46.8 millones/AVAC, Bevacizumab mensual $46.1 Millones/AVAC, Ranibizumab Pro Re Nata $64.7 millones/AVAC, Ranibizumab mensual $64.4 Millones/AVAC, Aflibercept Pro Re nata $64.3 Millones/AVAC y Aflibercept mensual $63.3 Millones/AVAC.

3.2 Análisis de sensibilidad

En la Tabla 16 se muestran los resultados de costo-efectividad cuando se llevan a cabo los análisis de sensibilidad por tasas de descuento para costos de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %. Como resultado, se obtuvo que el ranibizumab independientemente de su método de tratamiento es una

estrategia dominada en cada uno de los escenarios planteados para las distintas tasas de descuento. El bevacizumab de tipo mensual sigue presentando la mayor costo-efectividad en cada uno de los escenarios ya que, aunque su efectividad es similar, el costo asociado al tratamiento es menor que el de sus alternativas.

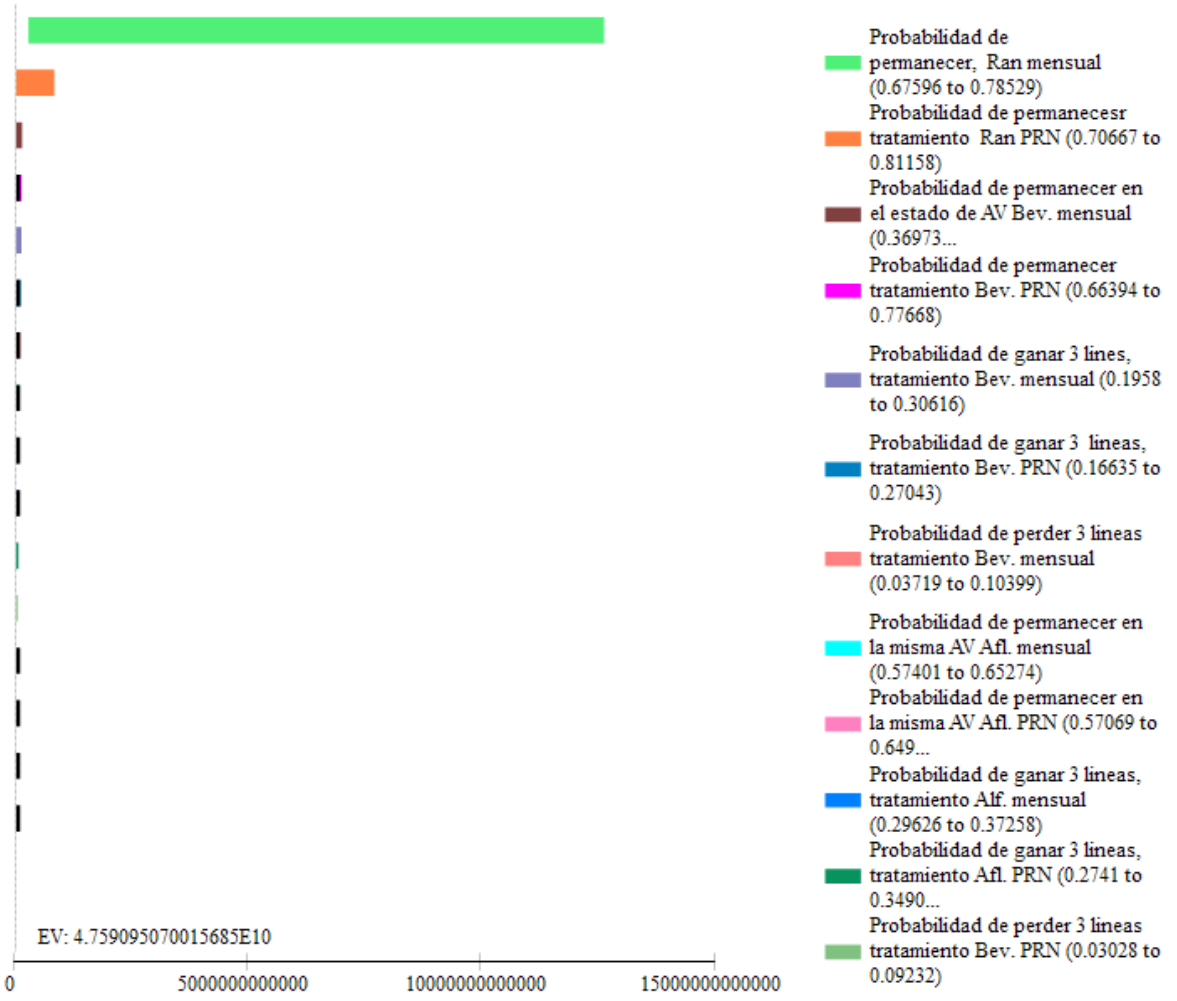
Tabla 16. Resultados de los análisis de sensibilidad sobre la tasa de descuento

Alternativa	Costo	AVAC	Costo incremental	AVAC incremental	Razón Incremental de Costo Efectividad
Tasa de descuento 0 %					
Bevacizumab PRN	$ 807.976.559,5	17,3	$ -	0,00	$ -
Bevacizumab Mensual	$ 812.019.922,8	17,6	$ 4.043.363,2	0,33	$ 12.071.903,1
Aflibercept PRN	$ 1.124.384.890,9	17,5	$ 312.364.968,1	-0,12	$ (2.578.545.221,3)
Aflibercept Mensual	$ 1.130.561.054,3	17,8	$ 6.176.163,5	0,36	$ 17.043.334,2
Ranibizumab PRN	$ 1.139.949.763,4	17,6	$ 9.388.709,1	-0,22	$ (42.173.699,8)
Ranibizumab Mensual	$ 1.146.230.844,3	17,8	$ 6.281.080,9	0,16	$ 38.308.617,6
Tasa de descuento 3,5 %					
Bevacizumab PRN	$ 543.034.885,4	11,9	$ -	0,00	$ -
Bevacizumab Mensual	$ 546.956.683,4	12,2	$ 3.921.798,0	0,23	$ 17.288.067,0
Aflibercept PRN	$ 755.566.112,9	12,1	$ 208.609.429,5	-0,07	$ (2.891.730.379,1)
Aflibercept Mensual	$ 761.556.587,7	12,3	$ 5.990.474,8	0,25	$ 24.214.700,6
Ranibizumab PRN	$ 766.021.025,5	12,2	$ 4.464.437,9	-0,16	$ (27.367.362,6)
Ranibizumab Mensual	$ 772.113.263,4	12,3	$ 6.092.237,9	0,12	$ 49.091.360,8
Tasa de descuento 7 %					
Bevacizumab PRN	$ 385.358.287,6	8,7	$ -	0,00	$ -
Bevacizumab Mensual	$ 389.165.044,0	8,9	$ 3.806.756,5	0,16	$ 23.488.347,4
Aflibercept PRN	$ 536.073.166,8	8,9	$ 146.908.122,8	-0,04	$ (3.292.427.673,4)
Aflibercept Mensual	$ 541.887.917,8	9,0	$ 5.814.750,9	0,18	$ 32.601.205,1
Ranibizumab PRN	$ 543.487.187,4	8,9	$ 1.599.269,6	-0,13	$ (12.750.296,2)
Ranibizumab Mensual	$ 549.400.716,3	9,0	$ 5.913.528,9	0,10	$ 60.323.665,4
Tasa de descuento 12 %					
Bevacizumab PRN	$ 255.522.786,0	6,1	$ -	0,00	$ -
Bevacizumab Mensual	$ 259.175.594,9	6,2	$ 3.652.808,9	0,11	$ 33.713.049,7
Aflibercept PRN	$ 355.342.882,4	6,2	$ 96.167.287,5	-0,02	$ (4.054.270.130,7)
Ranibizumab PRN	$ 360.253.268,5	6,2	$ 4.910.386,1	0,03	$ 169.382.066,5
Aflibercept Mensual	$ 360.922.481,3	6,3	$ 669.212,8	0,09	$ 7.279.590,8
Ranibizumab Mensual	$ 365.927.650,7	6,3	$ 5.005.169,5	-0,02	$ (279.462.281,1)

En la Figura 3 se presentan los resultados del análisis de sensibilidad univariado mediante el diagrama de tornado, el cual permite observar el impacto que tiene la modificación de las distintas variables del modelo sobre la estimación de la razón incremental de costo-efectividad.

Se observa que la variable que genera mayor impacto sobre RICE es la probabilidad de que un paciente conserve su nivel de agudeza visual inicial al utilizar ranibizumab bajo el esquema mensual. Además, se evidencia que las demás probabilidades de transición generan un mismo pero mínimo impacto sobre la razón incremental. Este resultado es el esperado dada la poca variabilidad que presentan los precios de medicamentos.

Figura 3. Diagrama de tornado.



Para el análisis de sensibilidad probabilístico, fueron seleccionadas todas las variables de transición de estados y fueron reemplazadas por distribuciones de probabilidad, para luego llevar a cabo una simulación de Montecarlo con 10.000 iteraciones, de manera que pudiera evaluarse la consistencia de los resultados del caso base al incorporar la incertidumbre de aquellas variables que influencian y cambian la dirección de dichos resultados. Este análisis también requirió de contar con un valor de umbral de disponibilidad a pagar, por lo que fue calculado el valor del PIB

per cápita en Colombia para el año 2014 con base en la información reportada por el Banco Mundial. Las cifras en dólares fueron traducidas a pesos colombianos de 2014 utilizando la plataforma de conversión histórica de divisas OANDA. El resultado que se obtuvo del valor de tres PIB per cápita en pesos colombianos de 2014 es de $ 47.371.945,61.

Para el análisis probabilístico se asumió que las probabilidades de transición siguen distribuciones beta. En el siguiente tabla se muestran los parámetros de las distribuciones de probabilidad:

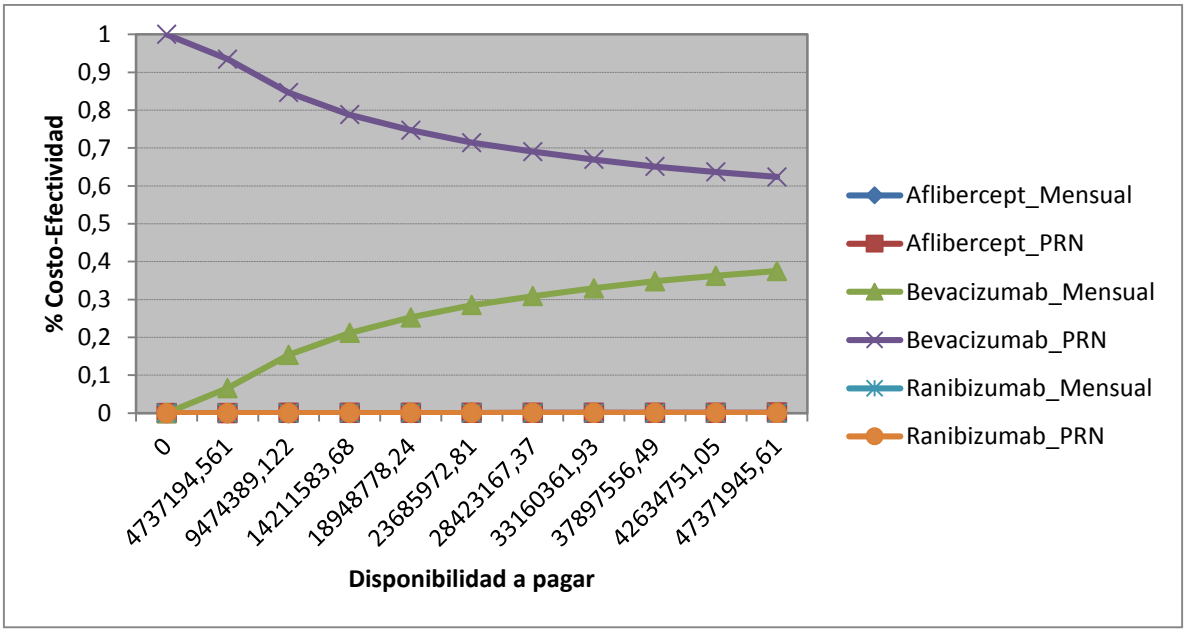
Tabla 17. Distribuciones de probabilidad.

Distribución	Medicamento	Variable	Parámetros			Fuente
			n	r	Valor esperado	
Beta	Ranibizumab mensual	Permanecer	271	198	0,73	(4)
Beta		Gana 3 líneas	271	60	0,22	
Beta		Pierde 3 líneas	271	13	0,05	
Beta	Ranibizumab Pro Re Nata	Permanecer	274	208	0,76	
Beta		Gana 3 líneas	274	55	0,20	
Beta		Pierde 3 líneas	274	11	0,04	
Beta	Bevacizumab Mensual	Permanecer	255	178	0,70	
Beta		Gana 3 líneas	255	64	0,25	
Beta		Pierde 3 líneas	255	13	0,05	
Beta	Bevacizumab Pro Re Nata	Permanecer	261	188	0,72	
Beta		Ganar 6 líneas	261	57	0,22	
Beta		Gana 3 líneas	261	16	0,06	
Beta	Aflibercept Mensual	Permanecer	613	376	0,61	(8)
Beta		Gana 3 líneas	613	205	0,33	
Beta		Pierde 3 líneas	613	32	0,05	
Beta		Permanecer	613	374	0,61	

Distribución	Medicamento	Variable	Parámetros			Fuente
			n	r	Valor esperado	
Beta	Aflibercept Pro Re Nta	Gana 3 líneas	613	191	0,31	
Beta		Pierde 3 líneas	613	48	0,08	

La figura 4 muestra la curva de aceptabilidad para los diferentes tratamientos de DMRE. Allí se aprecia que ante una disponibilidad a pagar de hasta 3 PIB per cápita por cada AVAC, las alternativas de bevacizumab mensual y PRN tienen una mayor probabilidad de ser costo-efectivas, siendo la estrategia de bevacizumab PRN la que lidera la probabilidad de ser costo-efectiva con respecto a las demás alternativas.

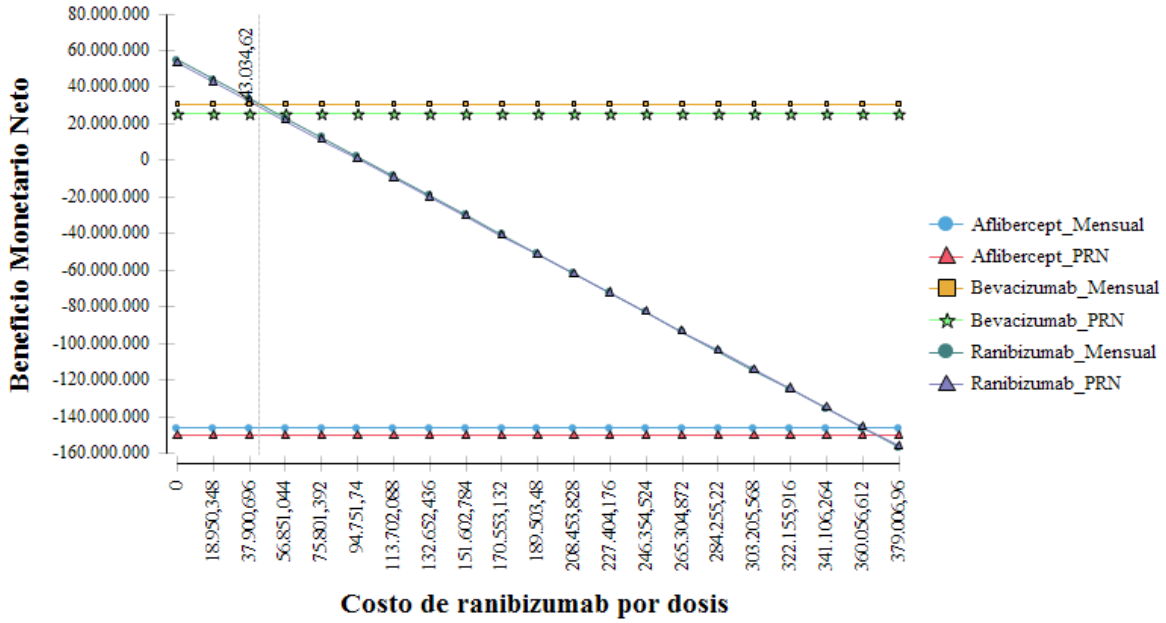
Figura 4. Curva de aceptabilidad.

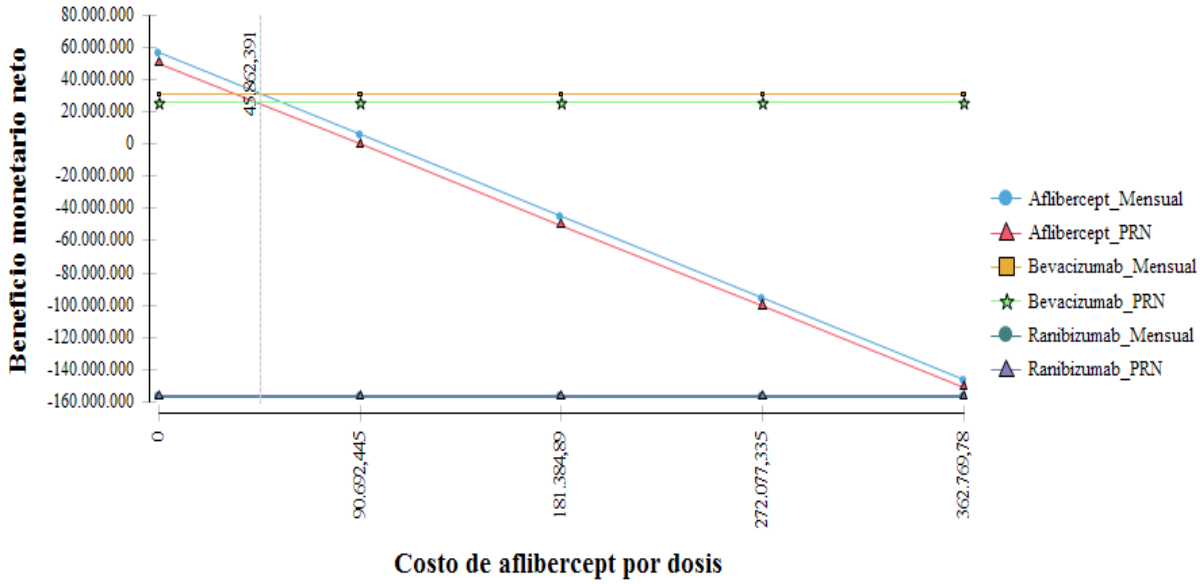


Por su parte, ni los tratamientos con ranibizumab ni los de aflibercept tienen probabilidades de ser considerados costo-efectivos aun cuando la disponibilidad a pagar del sistema de salud fuese de 3 PIB per capital. Con el fin de identificar el precio al cual estos medicamentos son potencialmente costo efectivos, se desarrolla un análisis de sensibilidad univariado sobre los precios de las dosis bajo una disponibilidad a pagar de tres PIB per cápita ($47.371.945,61). Los

precios a los que estos medicamentos son potencialmente costo efectivos son $43.034,62 y $45.862,39 para ranibizumab y aflibercept respectivamente

Figura 5. Análisis de sensibilidad univariado, costo de ranibizumab y aflibercept por dosis. Umbral =3 PIB per cápita.





4. Discusión

La DMRE es un trastorno retiniano adquirido con implicaciones psicosociales y económicas importantes, en donde la edad es uno de sus principales factores de riesgo. En Colombia la expectativa de vida ha aumentado y por ende el número de personas de la tercera edad es cada vez mayor, incrementando así el número de casos de esta enfermedad. Según datos reportados en SISPRO, el número de casos con degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo ha aumentado considerablemente. (1)

Existen varias opciones terapéuticas para los pacientes con DMRE que controlan la progresión de la enfermedad, mejorando la condición de salud del paciente y reduciendo el uso de recursos asociados a la deficiencia visual. (1,2) Para el sistema de salud colombiano la DMRE se convierte en un desafío y por esto es relevante identificar, entre otros estudios, la costo-efectividad de cada uno de los medicamentos que se utilizan para tratar esta enfermedad en Colombia.

Los resultados del caso base de este análisis indican que tanto el ranibizumab como el aflibercept no son estrategias costo efectivas frente al bevacizumab independientemente del protocolo con el cual sea administrado, ya sea bajo un protocolo mensual o por demanda (Pro Re Nata). La razón de costo-efectividad de una cohorte con pacientes de 50 años de edad sometidos a un tratamiento durante 24 años para cada uno de los medicamentos es: Bevacizumab Pro Re Nata $ 46.8 millones/AVAC, Bevacizumab mensual $46.1 Millones/AVAC, Ranibizumab Pro Re Nata $64.7 millones/AVAC, Ranibizumab mensual $64.4 Millones/AVAC, Aflibercept Pro Re nata $64.3 Millones/AVAC y Aflibercept mensual $63.3 Millones/AVAC.

Teniendo en cuenta las preferencias de los individuos y considerando que la temporalidad influye en el consumo, se hace un análisis de sensibilidad del caso base, donde las tasas de descuento varían pasando por 0, 3, 7 y 12%. Los resultados de este análisis de sensibilidad confirman ser robustos en la relación de dominancia del bevacizumab con respecto a las demás tecnologías.

Adicionalmente, con el objetivo de evaluar la incertidumbre conjunta de las variables que impactan sobre la relación incremental de costo efectividad, fueron diseñadas distribuciones de probabilidad para dichas variables, lo que permitió llevar a cabo una simulación de Monte Carlo con 10.000 iteraciones. Además, para este análisis se contó con un valor de umbral de disponibilidad a pagar de tres PIB per capital en precios colombianos de 2014 el cual fue de $47.371.945,61. Los resultados muestran que ante la disponibilidad a pagar descrita las probabilidades de que ranibizumab o aflibercept sean costo efectivas no superan el 1 % en ninguno de sus protocolos. Confirmando así, la dominancia que presenta el bevacizumab con respecto a sus comparadores.

El análisis univariado sobre los costos de ranibizumab y aflibercept mostraron que los valores de las dosis a los que estos medicamentos se podrían considerar potencialmente costo efectivos es de $ 43.034,62 y $ 45.862,39 respectivamente.

El modelo de Markov propuesto en esta evaluación es un modelo que refleja el curso clínico de la enfermedad y el cual está basado en la mejor evidencia disponible. Los resultados de este análisis van en la misma línea de otras evaluaciones económicas donde el ranibizumab es comparado con bevacizumab. Los resultados de la evaluación que hace Patel et al muestran que el bevacizumab es una estrategia dominante frente al ranibizumab con un 95% de probabilidad de ser costo-efectivo con una disponibilidad a pagar de USD$ 50.000 por AVAC ganado (19). Por su parte Hurley et al reporta que para que el ranibizumab sea costo efectivo comparado con bevacizumab el valor de la dosis debe ser menor de USD$1.000. (21) A su vez, Chukwuemeka et al concluye que la costo-efectividad de ranibizumab también se puede mejorar mediante la reducción de su precio. Para un tratamiento de ranibizumab mensual su precio por dosis tendría que ser de USD$ 1.560 considerando un umbral a pagar de USD $ 50.000 por AVAC, este precio representa el 78.0% del valor tomado en el estudio.(20)

Una limitación importante de este estudio es la incertidumbre acerca de los datos utilizados en el análisis. Por ejemplo, este análisis supone que las ganancias son estables en el tiempo para un horizonte temporal de 24 años, a pesar de que el estudio CATT informa sobre las ganancias relativas de visión para un periodo no superior a un año. Esto sugiere que es plausible pensar que los desenlaces entre grupos de tratamiento del estudio CATT difieran en el tiempo. Solo estudios que contemplen un periodo más largo de seguimiento en función de las ganancias relativas de visión pueden solucionar esta limitación.

Además del periodo de seguimiento, es pertinente la realización de estudios futuros donde se comparen las efectividades de los tres medicamentos de manera directa, y así contrarrestar la incertidumbre que genera resultados sobre diferentes grupos poblacionales y medición de desenlaces, entre otros.

Otra de las limitaciones importantes identificadas en esta evaluación económica se encuentra en que los tratamientos dependen de las características de recuperación y asimilación del medicamento de cada uno de los pacientes, es decir que no existe protocolo estándar con el número de inyecciones periódicas por paciente. Según los expertos clínicos, puede haber pacientes en los que a partir del tercer año de tratamiento tan solo requieran de dos dosis de carga anual, como también hay pacientes que puedan necesitar ocho o más. Dado que esta diversidad en número de cargas anuales es indiferente del medicamento que se utilice, en el análisis se supone un número de inyecciones igual a los reportados en los tratamientos por demanda a partir del tercer año, ya que según los expertos, luego de estabilizar la agudeza visual del paciente se utiliza el protocolo de controlar y extender, y en promedio el número de dosis puede acercarse a lo reportado en los estudios clínicos.

Es importante mencionar que en Colombia no se dispone de un tarifario de los estados de salud que permita calcular los años de vida ajustados por calidad para la población colombiana para esta patología. Por ende, en el presente análisis se utilizó las ponderaciones basadas en literatura internacional. Esto lleva consigo diferencias en características sociodemográficas y de preferencias los cuales influyen en la valoración de utilidad. Es por esto que se recomienda la realización estudios futuros que valoren la utilidad de los estados de salud referentes a esta evaluación directamente de población colombiana.

Los resultados de esta evaluación económica sugieren que es pertinente evaluar la factibilidad de recalcular el precio de bevacizumab (sobre todo, considerando que este último reporta un uso *off-label* en esta enfermedad), ranibizumab y aflibercept, de manera que pudiera estimarse un precio de reconocimiento por grupo, sobre todo si se tiene en cuenta que los resultados de esta evaluación económica (en términos de AVAC) muestran que ninguna de estas alternativas resultan muy diferentes entre sí.

Finalmente, es importante reconocer el apoyo de los expertos temáticos invitados a participar en el desarrollo de esta evaluación económica. Todos los aportes hechos por ellos fueron considerados y discutidos por el grupo desarrollador de esta evaluación económica. En el marco de dicho proceso participativo no fueron identificadas consideraciones éticas ni de equidad que fueran susceptibles de ser incluidas en el modelo analítico de esta evaluación económica.

5. Conclusiones

Desde la perspectiva del sistema de salud colombiano tanto el ranibizumab como el aflibercept para el tratamiento de DMRE en Colombia no son estrategias costo efectivas frente al bevacizumab, ya sean con los protocolos mensuales o PRN, bajo las condiciones de mercado actuales. Lo anterior indica que a unos costos promedios de $ 758.013,91 y $181.384,89 por miligramo para ranibizumab y aflibercept respectivamente, y bajo un umbral de disponibilidad a pagar de hasta tres veces el PIB per capital ($ 47.371.945,61) estas estrategias no son costo-efectivas comparadas con bevacizumab para tratar pacientes con DMRE en el contexto colombiano.

Bajo este panorama, se recomienda al tomador de decisiones de política pública establecer un valor de reconocimiento para ranibizumab y aflibercept no superior al de bevacizumab cuando este ha sido adecuado en una dosis unitaria, ya que sus pocas diferencias en efectividad no sustentan la divergencia en costos que estos presentan.

6. Referencias bibliográficas

1. Cañon L, Vanegas E, Rodriguez F. Efectividad y seguridad de ranibizumab, comparado con terapia fotodinámica, laser de fotocoagulación, aflibercept y bevacizumab, en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Available from: http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Reporte%20Ranibizumab%20DMRE.pdf#search=ranibizumab

2. Rodriguez F, Vergara O, Ocampo H. Guías de manejo de la degeneración macular relacionada con la edad - neovascularización coroidea. 2. 2009;42:128–49.

3. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. Br J Ophthalmol. 2007 Sep 1;91(9):1244–6.

4. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897–908.

5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1419–31.

6. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1432–44.

7. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537–48.

8. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):193–201.

9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual de Procesos Participativos [Internet]. IETS; 2014. Available from: http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20Participacio%CC%81n%2030%20sep.pdf

10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. IETS; 2014. Available from:

http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf

11. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2015 Sep;122(9):1837–45.

12. GREGORI NZ, FEUER W, ROSENFELD PJ. NOVEL METHOD FOR ANALYZING SNELLEN VISUAL ACUITY MEASUREMENTS. RETINA. 2010;30:1046–50.

13. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2007 Feb;114(2):253–62.

14. Espallargues M, Czoski-Murray CJ, Bansback NJ, Carlton J, Lewis GM, Hughes LA, et al. The Impact of Age-Related Macular Degeneration on Health Status Utility Values. Investig Opthalmology Vis Sci. 2005 Nov 1;46(11):4016.

15. Brown GC. Utility Values and Age-related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. 2000 Jan 1;118(1):47.

16. Rein DB, Wirth KE, Johnson CA, Lee PP. Estimating Quality-Adjusted Life Year Losses Associated with Visual Field Deficits Using Methodological Approaches. Ophthalmic Epidemiol. 2007 Jan;14(4):258–64.

17. Ruiz-Moreno J, Arias L, Armada F, Boixadera A, Garcia A, Gomez f. Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84(7):333–44.

18. María Ruiz-Moreno J, María Coco R, García-Arumí J, Xu X, Zlateva G. Burden of illness of bilateral neovascular age-related macular degeneration in Spain*. Curr Med Res Opin. 2008 Jul;24(7):2103–11.

19. Patel JJ, Mendes MAS, Bounthavong M, Christopher MLD, Boggie D, Morreale AP. Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model: CUA of bevacizumab & ranibizumab in AMD. J Eval Clin Pract. 2012 Apr;18(2):247–55.

20. Adelman, Chukwuemeka Nwanze, Chukwuemeka Nwanze, Abumere Akinwale, Adelman. Bevacizumab vs. Ranibizumab in Preserving or Improving Vision in Patients with Wet, Age-Related Macular Degeneration: A Cost-effectiveness Review. Clin Med Insights Ther. 2012 Feb;29.

21. Hurley SF, Matthews JP, Guymer RH. Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cost Eff Resour Alloc. 2008;6(1):12.

22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health.

23. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas - SIVICOS [Internet]. [Internet]. 2015. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.

24. Truven Health Analytics Micromedex solutions [Internet]. [Internet]. 2015. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#.

25. EMA. Ficha técnica o resumen de las caracerísticas del producto. Ranibizumab - Lucentis. FInd a Medicine: European Medicienes Agency. 2015.

26. Lopez F. Fotocoagulación panretiniana asociada a triamcinolona o bevacizumab intravítreos en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferante. Santiago Compost. 2009;

27. Razo B, Cruz Diaz A, Lima Gomez V. Modificación de la función visual posterior al tratamiento con fotocoagulación focal por edema macular diabético. Rev Endocrinol Nutr. 2009;17(2):71–5.

28. The New England Journal of Medicine. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema — NEJM. [Internet]. 2015. Available from: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414264

29. EMA. European Medicines Agency E. Ficha técnica del producto Avastin - Bevacizumab. EMA: European Medicines Agency. 2015.

30. DANE. Nacimientos y defunciones, estadisticas vitales [Internet]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-registros-vitales/nacimientos-y-defunciones/nacimientos-y-defunciones

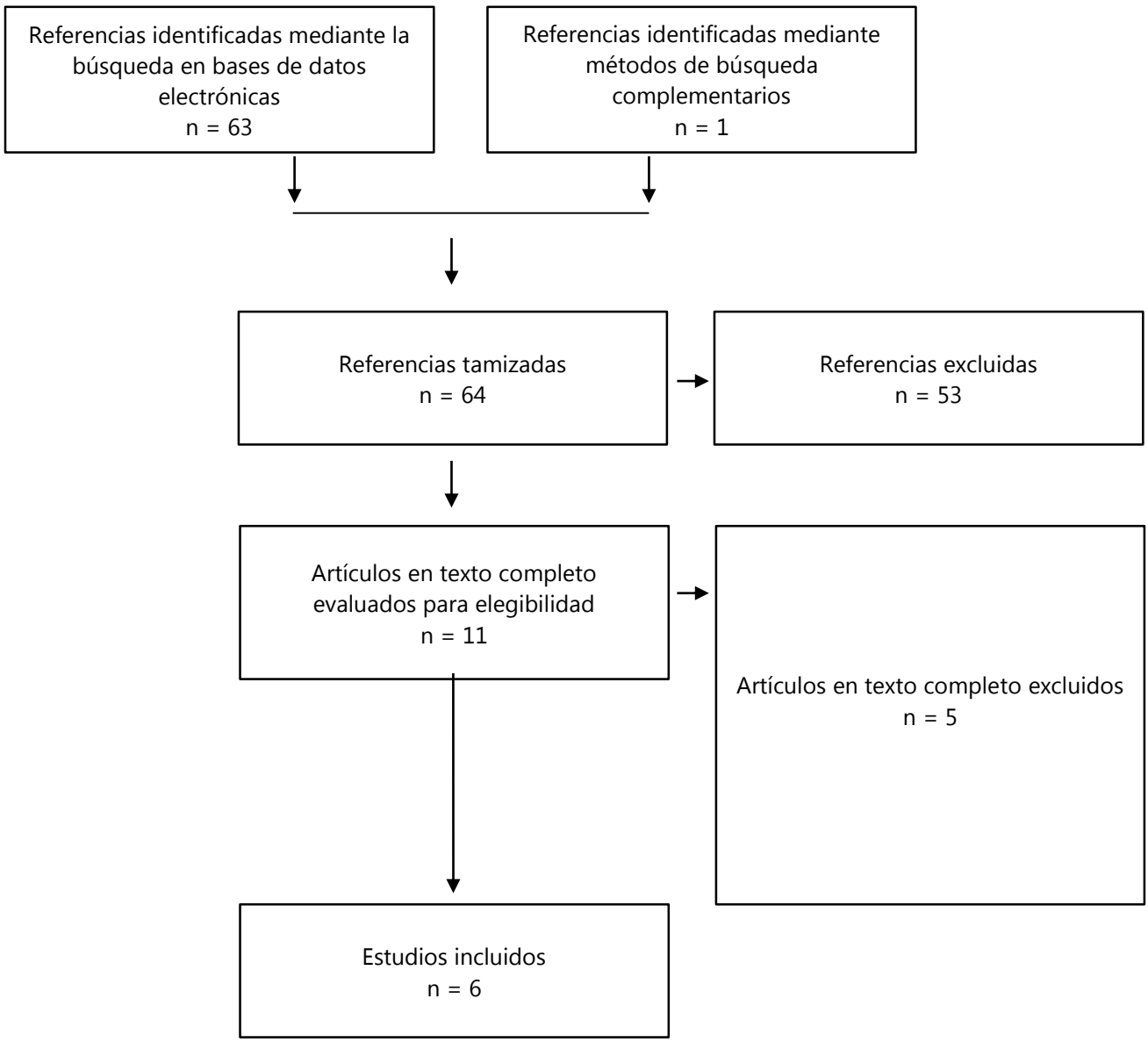
31. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O´Brien B, Stoddart G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.

32. Banco dela republica [Internet]. Available from: http://www.banrep.gov.co/es/pib

33. Faria R, Mejía A (eds). Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud. Bogotá DC: Instituto de Evaluación Tecnológica - IETS;

Anexos

Anexo 1. Búsqueda de literatura económica



Anexo 2. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Nwanze et al. 2012	Bevacizumab vs Ranibizumab in preserving or improving vision in patients with wet, age-related macular degeneration: A cost-effectiveness review	Modelo de Markov con 6 estados.	Bevacizumab es costo efectivo comparado con ranibizumab
Athanasakis et al 2012	Cost-effectiveness analysis of ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy, pegaptanib sodium and best supportive care for the treatment of age related macular degeneration in Greece	Modelo de Markov con 6 estados.	Ranibizumab es costo efectivo comparado con terapia fotodinámica y pegaptanib.
Patel et al 2012	Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model	Modelo de Markov con 4 estados.	Bevacizumab es costo efectivo comparado con ranibizumab.
Aljoscha et al. 2010	Cost-Effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Germany: model analysis from the perpective of Germany's statutory health insurance system.	Modelo de Markov con 6 estados.	El ranibizumab es costo efectiva comparada con la terapia fotodinámica
Hernandes-Pastor et al 2008	Cost-effectiveness of ranibizumab compared with with photodynamic treatmen on neovascular age-related macular degeneration	Modelo de Markov con 6 estados	El ranibizumab es costo efectiva comparada con la terapia fotodinámica
Hurley et al 2008	Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration	Modelo de Markov con 6 estados.	Bevacizumab es costo efectivo comparado con ranibizumab. El ranibizumab es costo efectivo comparado con bevaciszumab cuando su costo es menor a USD$1000 por dosis.

Anexo 3. Descripción de los comparadores.

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
Ranibizumab	Aflibercept	no	DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE HÚMEDA) NEOVASCULAR (HÚMEDA). - EDEMA MACULAR POSTERIOR A LA OCLUSIÓN DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA (OVCR) - EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD)	no	Se recomienda administrar 20mg (50mcL), por inyección intravítrea. Por tres dosis administradas mensualmente, posteriormente se amplía el intervalo de aplicación cada dos meses. Luego del primer año, el intervalo de aplicación se amplia de acuerdo a los resultado y el criterio médico.	Durante el primer año de tratamiento, no se requiere hacer seguimiento en el periodo entre la aplicación del medicamento. Posteriormente, el seguimiento se realizará de acuerdo al criterio médico y puede ser más frecuente que la administración de las inyecciones.	Comunes: Oftálmicos: Hemorragia de la conjuntiva 1-31%; erosión corneal 2-7%, dolor en el ojo 4-13%, flotadores vítreos 1-8%. Serios: Cardiovasculares. Infarto del miocardio Hematológicos: trombosis arterial hasta el 6,4% Inmunológicos: Reacciones menores al 1% Neurológicos: Accidente cerebrovascular Oftálmicos: cataratas hasta 19%, endoftalmitis menos del 1%, aumento en la presión intraocular 2-9%, desprendimiento de retina menos 1%, desprendimiento humor vítreo 2-8%.
	Bevacizumab	no	Indicación fuera de etiqueta	no	1,25mg en inyección intravítrea, cada 4,6 y 8 semanas o inyecciones semanales por seis semanas, y posteriormente se aplica de acuerdo al criterio clínico; o cada 4 semanas por tres dosis o hasta la solución de la condición de la enfermedad; o 2,5mg vía intravítrea cada cuatro semanas.	Revisión ocular completa que incluya angiografía fluoresceínica y posiblemente Tomografía de óptica coherencia retiniana. Debe ser prescrito y colocado por un médico especialista en una institución que cuente con la infraestructura de salas de cirugía o en su defecto este habilitada para realizar procedimientos	Comunes Cardiovasculares: todos los grados de hipertensión: 19%-34%. Comunes dermatológicos: síndrome de mano-pie asociado con la terapia antineoplásica. Comunes endocrinos y metabólicos: hiperglicemia (en cáncer de cuello uterino: 26%), hipomagnesemia (en cáncer de cuello uterino: 24%), pérdida

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
						oftálmicos que requieren asepsia. Requiere asepsia con povidona 5% gotas, y anestesia conjuntival y epiescleral con lidocaina 2% Debe hacerse seguimiento a posibles complicaciones ocasionadas por la inyección intravítrea: endoftalmitis, inflamación del ojo, aumento de la presión intraocular y daño en la retina. Chequear la función del nervio óptico, hacer tonometría a los 30 minutos del procedimiento; y revisión mediante biomicroscopia entre los 2 y 7 días posteriores al procedimiento. Se sugiere el uso de antibiótico de amplio espectro después del procedimiento: cirpofloxacina 2 gotas c/8h por 5 días.	de peso: 15%-21%. Común gastrointestinal: estreñimiento (en cáncer colo-rectal: 29%-40%), diarrea (todos los grados: 21%), (grado 3 o mayor: 1%-34%), indigestión (carcinoma colorectal: 17%-24%), pérdida del apetito: 34%-43%, estomatitis: 15%-32%, alteraciones en el gusto (carcinoma colorectal:14%-21%), vomito (carcinoma colorectal: 47%-52%). Comunes hematológicos: hemorragia (glioblastoma: 40%). Comunes inmunológicos: enfermedades infecciosas:(carcinoma colo-rectal: 10%), (carcinoma en las trompas de Falopio, peritoneal o de ovario: 10.6%), (glioblastoma: 55%), (carcinoma pulmonar de células no pequeñas: 13.6%). Comunes musculoesqueléticos: dolor de espalda (carcinoma de células renales: 12%). Comunes neurológicos: astenia: hasta el 70%, dolor de cabeza: hasta 50%. Comunes renales: proteinuria (todos los grados): 4%-36%. Comunes respiratorios: disnea (carcinoma colo-rectal: 25%-26%), epistaxis: 5%-35%,

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
							infección del tracto respiratorio alto (carcinoma colo-rectal: 40%-47%). Otros comunes: fatiga: (cáncer de cuello uterino: 80%),(glioblastoma: 45%), (carcinoma de células renales: 33%). Serios Cardiovasculares: tromboembolismo arterial: hasta 8.5%, falla cardiaca congestiva, hipertensión grado 3 o mas: 5%-18%, encefalopatía hipertensiva, infarto agudo al miocardio, Serios dermatológicos: alteraciones en la cicatrización: 3%-15%, fascitis necrotizante, dehiscencia de cicatrices o sutura: 0.8%. Serios endocrino y metabólicos: hipokalemia. Serios Gastrointestinales: dolor abdominal: todos los grados 50%-61%, grado tres o mayor:8%-11.9%, fistulas gastrointestinales (cáncer de cuello uterino: 8.3%), hemorragia gastrointestinal (carcinoma colo-rectal: 19%-24%), perforación gastrointestinal: 0.3%-3.2%, hematemesis y fistula traqueoesofágica. Serios dermatológicos: trombosis venosa

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
							profunda (carcinoma colo-rectal: 6%-9%), neutropenia febril (carcinoma pulmonar de células no pequeñas: 5%), hemorragia grado 3 o mayor: 0.4%-6.9%, neutropenia: 12%-30.7%. Serios hepáticos: fistula del conducto biliar. Serios inmunológicos: complicaciones en la infusión. Serios Neurológicos: oclusión de la arteria cerebral y hemorragia cerebral (glioblastoma: 5%), infarto cerebral hemorrágico hemorragia intracraneal y síndrome encefalopático posterior reversible: hasta el 10%, hemorragia subaracnoidea: 1%-5%, ataque isquémico transitorio. Serio Renal: fistula de la vejiga, fistula de la pelvis renal, síndrome nefrótico, proteinuria: grado 3 a 5: 1%-7%, aumento de la creatinina sérica (cáncer de cuello uterino: 16%), microangiopatia trombotica. Serios Reproductivos: fistula tracto digestivo-sistema reproductor femenino (cáncer de cuello uterino: 8.2%), sangrado vaginal no menstrual (carcinoma colo-rectal: 4%), fistula vaginal. Serios Respiratorio: fistula

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
							broncopleural, neumonía intersticial, perforación del septum nasal, hemorragia pulmonar (carcinoma de pulmón de células no pequeñas: 4%-31%), hipertensión pulmonar. Otros serios: angioedema.

Anexo 4. Búsqueda de literatura de los desenlaces asociados a DMR

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE, incluyendo los repositorios MEDLINE(R), MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily Update y OLDMEDLINE(R)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	04/08/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Macular Degeneration/ (18151) 2 (macular adj5 degeneration$).tw. (14373) 3 (macular adj5 dystroph$).tw. (1434) 4 (age-related adj5 maculopath$).tw. (847) 5 (age related adj5 maculopath$).tw. (847) 6 or/1-5 (23852) 7 EuroQol-5D.tw. (657) 8 eq 5d.tw. (3642) 9 eq-5d.tw. (3642) 10 eq5d.tw. (239) 11 or/7-10 (4204) 12 6 and 11 (25)
Referencias identificadas	25

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

contacto@iets.org.co

www.iets.org.co

ietscolombia

ietscolombia.blogspot.com

@ietscolombia