



Revista Mexicana de  
**Oftalmología**

www.elsevier.es/



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Evaluación económica de ranibizumab en pacientes adultos con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) exudativa en México

Héctor Arreola-Ornelas<sup>a</sup>, Edith Arely Lemus-Carmona<sup>b,\*</sup> y Luis Miguel Camacho-Cordero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dirección de Investigaciones Económicas de Fundación Mexicana para la Salud, México D.F., México

<sup>b</sup> Health Economics Manager, Novartis Farmaceutica S.A. de C.V., México D.F., México

<sup>c</sup> Medical Head of Health Consultings, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Degeneración Macular Relacionada con la Edad; Degeneración Macular Relacionada con la Edad Exudativa; Eficacia; Agudeza Visual; Éxito Terapéutico; Calidad de Vida; México.

### KEYWORDS

Age-Related Macular Degeneration; Exudative Age-Related Macular; Degeneration Efficiency Visual Acuity; Treatment Success; Quality of Life; Mexico.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar el costo efectividad de ranibizumab en degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) en adultos mayores a 40 años en México.

**Material y métodos:** Evaluación económica con un modelo de Markov, el cual analiza el comportamiento de la enfermedad en pacientes con DMRE tratados tanto con ranibizumab o verteporfina. La efectividad se midió en cambio porcentual en pacientes con agudeza visual (AV) (20/200) (final vs. basal); cambio porcentual promedio en ganancia de AV  $\geq 15$  letras (final vs. basal); y la ganancia en unidades de calidad de vida media. Los costos de atención fueron evaluados usando datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**Resultados:** Ranibizumab mostró mayor incremento en AV y un mejor valor de unidades de calidad de vida media de forma significativa vs. el comparador (verteporfina). Ranibizumab presenta mayor efectividad y ahorro.

**Conclusiones:** Ranibizumab resulta la alternativa menos costosa y más efectiva vs. verteporfina, para pacientes con DMRE tratados en instituciones públicas de salud en México, en el escenario de 5 años de seguimiento.

### Economic evaluation of ranibizumab in adult patients with age-related macular degeneration (ARMD) exudative in Mexico

### Abstract

**Objective:** To determine through a cost-effectiveness study the most efficient treatment for the management of wet age-related macular degeneration (wAMD) exudative, in adult patients ( $\geq 40$  years old), from the perspective of the Mexican Social Security (IMSS).

**Material and methods:** We conducted an economic evaluation with a Markov model, which analyzes the behavior of the disease in patients with wAMD treated with both ranibizumab as with verteporfina. Were considered as measures of effectiveness: % change in patients with

\*Autor de correspondencia: Calzada Tlalpan N° 1779, Colonia San Diego Churubusco, Delegación Coyoacán, C.P. 04120, México D.F., México. Teléfono: +52 (55) 5420 8600. Fax: +52 (55) 5549 7793. Correo electrónico: edith.lemus@novartis.com (Edith Arely Lemus-Carmona).

visual acuity (VA) ( $\geq 20/200$ ) (final vs. basal), average percentage change in gain of VA  $\geq 15$  letters (final vs. basal) and QALYs gain (average). Medical costs were assessed from perspective of the service provider IMSS.

**Results:** Ranibizumab showed greater increase in VA according to gain  $\geq 15$  letters, and a better utilities value vs. verteporfin. Ranibizumab has greater effectiveness and savings.

**Conclusions:** Ranibizumab is the least costly alternative and more effective vs. the reference Verteporfin, used in the economic evaluation for patients with AMD treated in Public Health Institutions in Mexico, at five years follow-up.

0187-4519 © 2014 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una enfermedad degenerativa y progresiva de las capas profundas de la retina, que se presenta principalmente en pacientes mayores de 50 años, siendo la causa más común de ceguera legal después de los 50-60 años de edad en países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la DMRE como aquella condición que involucra la pérdida del campo central de visión de las personas. Se presenta cuando la mácula desarrolla lesiones degenerativas<sup>1-4</sup>.

La DMRE húmeda exudativa neovascular representa entre el 10%-25% de los casos de degeneración macular (el resto corresponden a la variedad seca o atrófica), sin embargo, su aparición y desarrollo está asociado en un 90% con la pérdida de visión relacionada con degeneración macular<sup>1,3,5-7</sup>. La prevalencia de DMRE se incrementa con el aumento de la población en edad  $\geq 70$  años, y la prevalencia de las fases avanzadas de la DMRE como atrofia geográfica y neovascularización coroidea (NVC) o variedad húmeda, también aumentan con la edad avanzada. Es seguro que en nuestro país la prevalencia de esta enfermedad va aumentando, pues nuestra población de adultos mayores se está incrementando, dada la evolución y transformación de la pirámide poblacional mexicana.

Actualmente, la aparición de la DMRE seca no está relacionada con la pérdida de la funcionalidad de la visión debida al deterioro del campo central de la vista, como ocurre con la DMRE exudativa. Por otro lado, existen diferentes alternativas farmacológicas para el tratamiento de la DMRE exudativa o húmeda. Estas alternativas terapéuticas están enfocadas en la inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A) o a la angio-oclusión de los nuevos vasos sanguíneos formados en la coroides.

Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de fragmento enlazado a antígeno (Fab), que neutraliza todas las formas de VEGF-A. Estudios clínicos han demostrado que ranibizumab presenta gran actividad biológica observable en resultados clínicos en el mantenimiento de la AV, cuando se administra en forma intravítrea en pacientes con DMRE con NVC<sup>10-13</sup>.

Dado que esta condición clínica es de creciente interés, es importante la determinación de prioridades en la atención de dicha condición en el sistema de salud del país, por lo cual las implicaciones sobre la efectividad de los diferentes tratamientos disponibles para su atención, y el costo

que estos, se vuelve un factor fundamental para el diseño de las políticas públicas y la asignación de recursos clave dentro del sector, y en las diversas instituciones de salud.

El objetivo del presente trabajo es determinar el tratamiento más eficiente, es decir el más costo-efectivo para el manejo de la DMRE exudativa en pacientes adultos ( $\geq 40$  años de edad, hombres y mujeres), entre ranibizumab y verteporfin con seguimiento a 5 años, desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

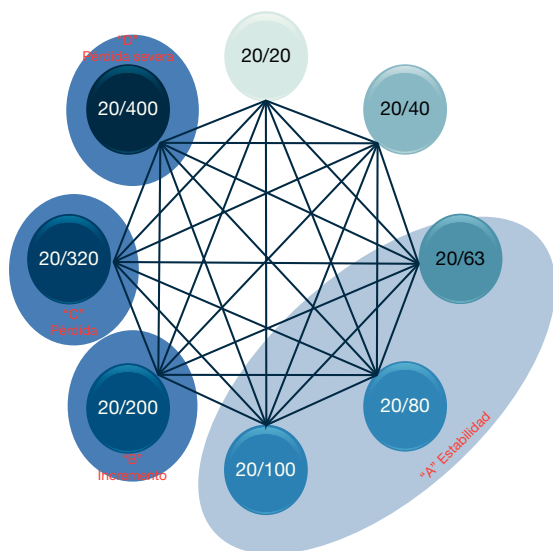
## Materiales y método

### Descripción del modelo

Se llevó a cabo una evaluación económica completa, del tipo costo-efectividad, para lo cual se diseñó y desarrolló un modelo de Markov (fig. 1), que describe y analiza el comportamiento de la enfermedad en pacientes adultos  $\geq 40$  años de edad (hombres y mujeres), con diagnóstico de DMRE exudativa, tratada con las estrategias en comparación. El estudio comprende 5 años, dado que se conoce el carácter progresivo del padecimiento en el tiempo, así como las modificaciones clínicas, anatómicas y funcionales de la DMRE tratada. Asimismo, se decidió un horizonte temporal en función de los estudios clínicos disponibles de los comparadores analizados, con una duración de seguimiento de uno a dos años, y los estudios económicos en el tema emplean horizontes  $\geq 5$  años, por lo general.

Las probabilidades transicionales para la elaboración de la matriz basal de cálculo se determinaron de la literatura especializada analizada, y fueron validadas por un panel de retinólogos mexicanos expertos (Anexo 1). El modelo se pobló con una cohorte extraída de forma retrospectiva de registros de atención de pacientes  $\geq 40$  años (hombres y mujeres), con diagnóstico de DMRE, a partir de la información obtenida del SINAIS, relativa al IMSS, para la CIE-10 H35.3. Se determinaron y ajustaron las características de pacientes vía panel de expertos, para construir una cohorte de 2 000 pacientes, por medio de una simulación de Monte Carlo de primer orden, misma que se distribuyó aleatoriamente (1 000 sujetos) a cada alternativa en evaluación<sup>14</sup>.

El modelo de Markov incorpora 4 estadios de salud en función del nivel de agudeza visual (AV) y su modificación frente a la historia natural y el tratamiento específico: "ESTABILIDAD", "INCREMENTO", "PÉRDIDA", y "PÉRDIDA SEVERA". Se considera que éstos representan, de forma



Fuente: Modificado por los autores y sancionado por un Panel Delphi Modificado con Oftalmólogos Retinólogos (n=5) mexicanos, a partir de Soria Cedillo IF, 2008. Estudio farmacoeconómico de ranibizumab en el tratamiento de degeneración macular relacionada a la edad. Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Tesis de Maestría. Cuernavaca, Mor., México.

**Figura 1** Modelo de Markov de los estadios de salud de la DMRE tratada.

razonable y comprehensiva, los diferentes estadios y transiciones de la DMRE exudativa. Los ciclos considerados fueron de un mes, y el horizonte del estudio fue de 5 años. En el modelo no se considera mortalidad, dado que no se establece mortalidad específica imputable a la DMRE, al igual que no se consideran cambios de tratamiento durante el estudio<sup>15-17</sup>.

## Descripción de las alternativas

Las alternativas consideradas para este estudio fueron: ranibizumab y verteporfin. Ambas alternativas se encuentran incluidas en el Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud (específicamente en el Cuadro Básico de Medicamentos, CBM)<sup>18</sup>. El tratamiento comparador seleccionado fue verteporfin, en función de lo recomendado en las revisiones sobre el manejo de la DMRE<sup>1,3,4</sup>.

Las alternativas disponibles y que fueron incluidas en el presente estudio se seleccionaron tanto por disponer de información clínica publicada en estudios controlados<sup>19,22</sup>, como por ser recomendadas en las GPC del Consejo de Salud General (2009)<sup>1</sup>, la de la Academia Americana de Oftalmología (AAO; 2008)<sup>5</sup>, y del Manual de Guías Clínicas del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR, SSA; 2011)<sup>3</sup>, así como por tener clave en el CBM<sup>18</sup>. Los esquemas de dosificación y posología utilizados en la evaluación económica, proceden de la revisión bibliográfica empleada en el análisis conjunto con meta-análisis<sup>19,22</sup>, y de las guías diagnóstico terapéuticas mencionadas<sup>1,3,5</sup>, así como del CBM<sup>18</sup>, y de información de los fabricantes de los fármacos considerados.

## Perspectiva de análisis

El modelo considera la perspectiva del sistema de salud al evaluar el costo médico directo en el que incurre una institución representativa del sistema de salud mexicano, como es el IMSS, al atender casos de la DMRE (con manejo ambulatorio y manejo hospitalario), en población  $\geq 40$  años (hombres y mujeres).

## Medidas de efectividad

En el análisis de costo efectividad, se consideraron como medidas de efectividad: cambio porcentual en pacientes con AV ( $\geq 20/200$ ) (final vs. basal), cambio porcentual promedio en ganancia de agudeza visual  $\geq 15$  letras (final vs. basal) en pacientes con DMRE y la ganancia en las unidades de calidad de vida media [media] (las mediciones de utilidad representan un método no exacto para medir la calidad de vida, basado en las preferencias para apostar a riesgos definidos, de tal forma que las preferencias obtenidas a través de este método son definidas como "utilidades"). Los economistas emplean mediciones de calidad de vida para los análisis de costo efectividad a través de utilidades, las cuales miden la actitud de las personas (preferencias) frente al estado de enfermedad, según Velarde E et al. en Salud Pública de México 2002;44(4):349-361). Dado que el horizonte del estudio es de 5 años, se emplearon tasas de descuento de 5%, tanto para costos como para los resultados en salud, según se recomienda en las guías nacionales<sup>23</sup> (tabla 1).

## Parámetros del modelo

Para obtener los datos requeridos por el modelo, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia disponible en la literatura médica especializada de los últimos 20 años y hasta mayo del 2011, de las alternativas de manejo a compararse en el análisis económico. En este contexto se revisaron las bases de datos electrónicas (Medline, Health Star, PsycINFO, Embase, Science Direct, Ovid, DARE, NHSSEED HTA y Cochrane Library Database para documentos en inglés; e Inbiomed y LILACS para publicaciones en español). Cuando no fue posible obtener datos específicos de México, se consideraron fuentes referidas al contexto latinoamericano y a la ausencia de éstas, fuentes internacionales.

Para poblar el modelo se utilizó la cohorte de 2 000 pacientes con la simulación de Monte Carlo de primer orden antes descrita obtenida del SINAIS, para el IMSS, de pacientes  $\geq 40$  años (hombres y mujeres) con diagnóstico de DMRE por CIE-10 H35.3. Estos pacientes fueron asumidos con DMRE exudativa, ya que la base de datos no permite diferenciar por subtipo del padecimiento o severidad del mismo. Con base en lo anterior, la cohorte empleada para el presente análisis económico, corresponde a una cohorte hipotética de 2 000 pacientes, con simulación de Monte Carlo de primer orden con diagnóstico de DMRE.

La utilización de recursos de salud se determinó para la estancia hospitalaria y la atención ambulatoria (consultas), a partir de la cohorte de los pacientes considerados, la cual corresponde a un año completo (01/01/2010 al 31/12/2010).

Los costos médicos fueron evaluados desde el punto de vista del prestador de servicios IMSS (atendiendo a la perspectiva del estudio). Se consideraron los costos médicos directos de la atención de los pacientes con DMRE exudativa.

**Tabla 1** Parámetros empleados en el modelo: medidas de efectividad

Medidas de efectividad	Verteporfina	Ranibizumab	Fuentes
	Porcentual (%)		
Cambio % en pacientes con agudeza visual [AV] ( $\geq 20/200$ ) (Final vs. basal)	0.881	-0.045	Referencias 19 a 21
% Pacientes con ganancia en AV $\geq 15$ letras	0.056	0.258	
Calidad de vida (unidades)			
20/20		0.93	
20/40		0.93	
20/63		0.65	
20/80	0.65		Referencia 27. Panel de expertos
20/100	0.49		Retinólogos mexicanos
20/200		0.46	
20/320		0.46	
20/400		0.34	

Las incidencias promedio de consumo de recursos de salud para la cohorte hipotética del estudio, fueron determinadas de la literatura científica, del SINAIS y por el panel de retinólogos mexicanos expertos.

La posología del tratamiento corresponde al promedio mínimo esperado (validado por el panel de expertos) y considerando que cada tratamiento debiera ser individualizado.

### Recomendaciones al inicio del tratamiento:

- Tratamiento individualizado.
- Debe ser mensual, hasta la estabilización de la mejor AV y mantenida por meses consecutivos.
- Posterior, el paciente debe ser monitorizado mensualmente.

Se analizó un año de información de ARCHOR, MARINA, y DENALI<sup>20,21,41</sup>, y se obtuvo la siguiente información sobre la duración del tratamiento requerido por los pacientes para alcanzar la estabilización en la AV:

- La mayoría (70-80%) de los pacientes alcanzaron la estabilización de AV en el primer año de tratamiento.
- Los pacientes pueden requerir de varias inyecciones antes de alcanzar la estabilización en la AV.
- Menos del 20% de los pacientes alcanzaron la estabilización de la AV para el mes 3.
- En los pacientes tratados con ranibizumab desde el primer mes de tratamiento se observa un incremento en la AV, específicamente en la ganancia de letras, de ahí que los médicos en los estudios clínicos después de 3 inyecciones reevalúan mensualmente con TOC la necesidad de una inyección adicional, siendo el promedio durante los primeros 12 meses de  $5.6 \pm 2.9$  de inyecciones.

El resto de los costos de atención de salud se determinaron del Boletín de Información Oportuna del IMSS<sup>24</sup>, y del documento “costos unitarios de atención médica por nivel de

atención IMSS 2012” publicado en el Diario Oficial de la Federación (DOF), 8 de marzo del presente año, por el que se actualizan los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica para el año 2012, así como sus Anexos 1 y 2)<sup>25</sup>.

Los costos para las alternativas en evaluación fueron obtenidos a partir de la propia información del IMSS, reportada en el portal de transparencia a precios de adquisición de 2011 (IMSS, 4º trimestre 2011) y de Compranet, esto en el caso de verteporfina. El costo de adquisición considerado para ranibizumab correspondió al del ISSSTE, mismo que fue asumido para el IMSS, por no disponerse del dato específico (Compranet 2010)<sup>26,27</sup> (tabla 2).

Todos los costos se expresan en pesos mexicanos (MXP) (tabla 2).

La pérdida de productividad por invalidez laboral debida a la ceguera se asumió en 50% de los pacientes con DMRE, con una edad promedio de 62.5 años (edad: 50 a 75 años, promedio de edad  $62.5 \text{ años} \pm 12.5 \text{ años}$ ), de acuerdo a la información obtenida del SINAIS, relativa al IMSS; para la pérdida de productividad total por “invalidez laboral debida a la ceguera” se tomó el salario base promedio/nacional de cotización diaria al IMSS a diciembre de 2010, así como la edad de retiro (65 años) por cesantía por edad avanzada, en población  $\geq 50$  años económicamente activa (60%).<sup>28</sup> La frecuencia de invalidez por ceguera en pacientes con DMRE es la presentada dentro del Servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en su Consulta Externa (tabla 3).

### Análisis de sensibilidad

A manera de verificación de la robustez de las estimaciones dentro del estudio, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad multivariable, con la técnica no paramétrica de *Boots-trapping*, probabilístico. La estimación constó de 250 iteraciones con muestras de tamaño igual a 50. En dicho análisis se incluyeron:

1. Modificaciones en el costo por paciente total y por componente (a los costos promedio, que es como

**Tabla 2** Parámetros empleados en el modelo: costos médicos

Costos médicos e incidencias Promedio de consumo de recursos	\$ (MXP)	Incidencia (anual)	
Consulta ambulatoria de medicina general (familiar)	\$482.00	2	
Consulta ambulatoria de especialidad	\$922.00	6	
Atención en Servicio de Urgencias	\$2,560.00	2	
Día de hospitalización	\$5,078.00	1.2	
Estudios de laboratorio	\$708.00	1	Referencia 25. Panel de expertos
BH	\$118.00	3	Retinólogos mexicanos
QS	\$118.00	3	
Otros auxiliares de diagnóstico	\$7,312.00	1	
Fluorangiografía de retina (FAR)	\$538.00	4	
Tomografía de Coherencia Óptica (TOC)	\$1,290.00	4	
Costo unitario de alternativas		Clave del producto	Procedimiento/ Licitación <sup>15</sup>
Verteporfina+	\$13,501.41	10000, 50001	L13YR047T5911
Sesiones de fotocoagulación con láser	\$10,654.00		
Ranibizumab	\$8,713.52	5,236	Precio Novartis
Promedio de unidades consumo	(Anual)		
Verteporfina+	2.14		
Sesiones de fotocoagulación con láser	4		
Ranibizumab	3		

se presentan en los cuadros de resultados de la evaluación económica; para el análisis de sensibilidad se le modificó el límite superior e inferior del intervalo de confianza (IC) 95%; esto para todos los costos considerados en la evaluación.

- Para los costos del estadio de salud “estabilidad”.
  - Para los costos del estadio de salud “incremento”.
  - Para los costos del estadio de salud “pérdida”.
  - Para los costos del estadio de salud “pérdida severa”.
- Modificaciones de los costos de efectividad empleadas como entradas del modelo (se usaron los valores promedio encontrados en el análisis conjunto de meta-análisis de la bibliografía, y se realizó una corrida de simulación con estos valores; posteriormente, se modificaron al límite superior e inferior del IC 95%, para nuevas corridas).
  - Modificaciones al costo de verteporfina al límite superior e inferior del IC 95% determinado por la simulación, en función de que al estar dosificada la verteporfina por superficie corporal (SC), ésta puede variar de acuerdo a las medidas antropométricas de los pacientes.

En la extracción, desarrollo y manejo de la información del estudio se empleó Stata versión 10<sup>30</sup>. El análisis de heterogeneidad de la bibliografía seleccionada se llevó a cabo con el módulo estadístico de Microsoft Excel<sup>®</sup> 2007,<sup>31</sup> y el

meta-análisis de la literatura científica con el programa Comprehensive Meta Analysis Version 2, Copyright<sup>®</sup> 2006 Biostat, Inc.<sup>32</sup>.

## Resultados

Se aprecia que la cohorte manejada con ranibizumab mostró mayor incremento en AV de acuerdo con la ganancia en letras  $\geq 15$  en  $> 20\%$ , y un mejor valor de unidades de calidad de vida media (utilidades en relación a los valores de AV) de forma significativa vs. el comparador (verteporfina) (tabla 4).

En cuanto al resultado de los costos, se observa que de los estadios de salud de estabilidad (A) e incremento (B), resultó similar para ambos comparadores. Sin embargo, en el costo de los estadios pérdida (C) y pérdida severa (D), el costo con verteporfina en ambos estadios es significativamente más elevado, principalmente en lo relativo a pérdida severa (3.43 veces mayor vs. ranibizumab). Asimismo, el costo del tratamiento específico es mayor con verteporfina que con ranibizumab (73.3%).

## Análisis de costo-efectividad

En el análisis de costo-efectividad incremental (CEI) con la medida de efectividad clínica de promedio porcentual de pacientes con ganancia en AV  $\geq$  letras, se observa que ranibizumab obtuvo una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) negativa, en función de presentar mayor efectividad incremental, y un ahorro (costo incremental negativo), es



**Tabla 3** Parámetros empleados en el modelo: costos no médicos

Costos no médicos	\$ (MXP)	Porcentaje (%)	Fuentes
Pérdida de productividad anual por invalidez laboral	\$93,936.40		
Pérdida de productividad total por invalidez laboral debida a la ceguera	\$207,874.24	30.0%	Referencias 23 y 25

**Tabla 4** Resultados del modelo

	Ranibizumab	Verteporfina
<b>Resultados en Salud</b>		
Cambio % en pacientes con agudeza visual [AV] ( $\geq 20/200$ ) (Final vs. basal)	-1.37%	84.80%
% Pacientes con ganancia en AV $\geq 15$ letras	22.75%	9.09%
Unidades de calidad de vida media	0.1446	0.1449

decir, exhibe una dominancia. En el análisis de razón de RCEI con la medida de efectividad de ganancia en unidades de calidad de vida media también se observa que ranibizumab obtuvo una RCEI negativa, es decir, mayor efectividad incremental y ahorro (costo incremental negativo), siendo también una alternativa dominante en esta medida de efectividad vs. el comparador (verteporfina).

### Análisis de sensibilidad

Dadas las medidas de efectividad consideradas por los autores de mayor relevancia (cambio porcentual en pacientes con AV  $\geq 20/200$  (final vs. basal) y ganancia en unidades de calidad de vida media, respectivamente), se muestra la probabilidad de que el manejo con ranibizumab sea más costo-efectivo que el de referencia (verteporfina), como función del umbral de la disposición a pagar (DAP; 1 PIB *per cápita* anualizado) por cada unidad adicional de efectividad conseguida. En ambas medidas de efectividad la RCEI es negativa, esto en función de que ranibizumab es de menor costo, pero asimismo, es de mayor efectividad incremental, es decir, dominante (tablas 5 y 6) (figs. 2 y 3).

Estas diferencias de costos se deben principalmente al tratamiento farmacológico, ya que verteporfina es 2.73 veces de mayor costo que ranibizumab; y al costo de los estadios pérdida (C) y pérdida severa (D), en donde verteporfina en ambos estadios es significativamente más elevado.

### Discusión

En el mundo, la DMRE es una de las principales causas de la pérdida severa de la visión central, con la consecuencia de la ceguera legal en personas por arriba de los 50 años de edad. La DMRE húmeda por lo tanto, tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente e impone una carga significativa para los sistemas de salud.

La revisión sistemática de las diferentes terapias para este padecimiento, no llevan a una adecuada conclusión sobre los costos/beneficios, por lo que hemos encontrado que ranibizumab es el más consistente, demostrando ser una terapia costo-efectiva para el tratamiento de la DMRE<sup>33-41</sup>.

Se destaca que los resultados presentados en las diferentes tablas y figuras cumplen con los objetivos del estudio, pues se obtuvo tanto lo relativo a las estimaciones epidemiológicas de la DMRE en general y variedad húmeda o exudativa en el IMSS, como los resultados en eficiencia esperada por el uso terapéutico de los medicamentos analizados, así como las estimaciones de los costos *per cápita* de la atención de este tipo de pacientes al ser manejados con las estrategias terapéuticas analizadas; de la misma manera, se estimaron las RCEI de las alternativas para el manejo del problema en estudio, en la población  $\geq 40$  años (hombres y mujeres).

En cuanto al costo de la enfermedad, Coleman et al. (2007) informaron que el costo de la atención de la DMRE exudativa en Medicare® en EUA, para el periodo 1995-1999, se estimó en promedio de US\$ 2 371.00 durante un periodo de 5 años. De acuerdo con esto, y con base en la prevalencia estimada de DMRE exudativa, se consideraron costos de manejo para este padecimiento del orden de los US\$ 2 845 millones en 5 años, derivándose de esto un costo anual de US\$ 569 millones. Esto es significativo, dado que el presupuesto para atención oftálmica en esta organización (Medicare®) para 1999 fue de US\$ 6 000 millones<sup>42</sup>.

En Canadá, Sharma et al. (2004) estudiaron una cohorte de pacientes para conocer tanto los costos médicos directos como los costos directos no médicos. El costo promedio/año *per cápita* fue de 3 944.62 dólares canadienses, siendo los costos médicos directos el componente principal (91%)<sup>43</sup>. Bonastre et al. (2001) en 2 centros oftalmológicos de referencia en Francia, evaluaron el consumo de recursos de salud y costos en la atención de pacientes con DMRE. El costo

**Tabla 5** Resultados incrementales del modelo

	Ranibizumab	Verteporfina
Costos	\$ (MXP)	
Costo total	\$79,337.05	\$156,788.58
<b>Costo total por estadio de salud</b>		
Estabilidad (A)	\$18,934.04	\$18,875.87
Incremento (B)	\$18,386.81	\$17,806.24
Pérdida (C)	\$6,915.32	\$17,879.39
Pérdida severa (D)	\$8,960.32	\$6,772.08
Tratamiento específico	\$26,140.56	\$71,454.14
Costo incremental	\$ (MXP)	
Costo incremental del tratamiento	-\$77,405.27	-
Efectividad incremental	Porcentual (%)	
Cambio % en pacientes con agudeza visual [AV] ( $\geq 20/200$ ) (Final vs. basal)	0.858	-
% Pacientes con ganancia en AV $\geq 15$ letras	0.135	-
Ganancia en la calidad de vida media	0.211	-
Razón de costo efectividad incremental (RCEI)	\$ (MXP)	
RCEI por punto porcentual de cambio en la agudeza visual	-\$90,098.88	<b>DOMINADA</b>
RCEI punto porcentual de pacientes con ganancia en AV > 15 letras	-\$568,211.0	<b>DOMINADA</b>
RCEI por punto porcentual de ganancia en la calidad de vida	-\$2,754.53	<b>DOMINADA</b>
X 1,000		

per cápita unitario anual se estimó en €3 872 (IC 95%= €3 163.19-€4 582.80). El 50% correspondió al costo médico directo. Los otros costos considerados fueron del cuidador domiciliario y del transporte.<sup>44</sup> Recientemente, Darba et al. (2010) reportaron los resultados de un micro costeo en España (sector público) referente al manejo médico de la DMRE húmeda. Se consideraron sólo costos médicos directos. En promedio el costo per cápita fue de €6 215 (€3 110-€8 650)<sup>45</sup>.

Los resultados de la presente evaluación económica, en términos generales, coinciden con la información comunicada tanto en el ámbito nacional como internacional, toda vez que ranibizumab se mostró como estrategia dominante frente a verteporfina, situación similar a lo reportado (dominancia o costo efectividad).

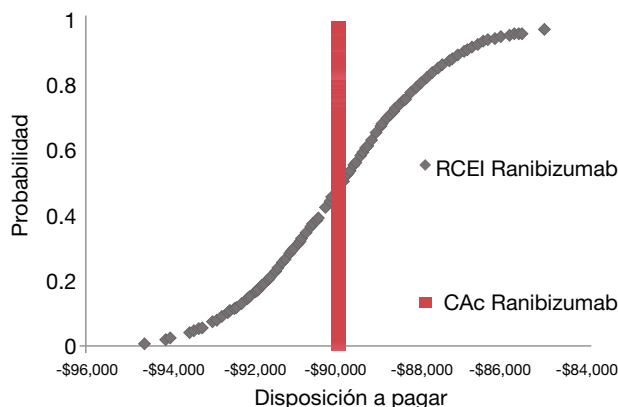
Se sabe que el costo por paciente varía mucho internacionalmente, en buena medida por la no uniformidad en los conceptos incluidos en los estudios, ya que en la literatura se encuentran evaluaciones que consideran sólo los costos médicos directos, y otras que integran costos médicos indirectos así como costos sociales, con diferencia en el periodo de seguimiento y de imputación de costos. En adición a lo anterior, también está la diferente época de investigación entre varias de las publicaciones.

Dentro de las debilidades y limitaciones del modelo realizado, se encuentra el contar en las entradas, con una única

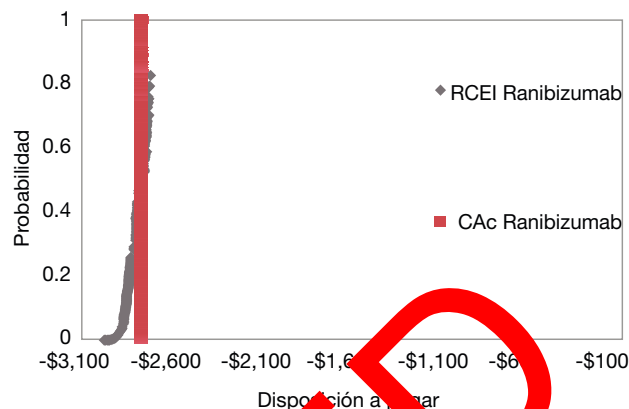
comparación directa entre las alternativas terapéuticas evaluadas<sup>20</sup>, asimismo, la falta de resultados clínicos nacionales publicados de estudios controlados tanto con ranibizumab como con verteporfina, obligó a utilizar solamente datos internacionales, si bien se validaron por un grupo de expertos retinólogos nacionales. Este problema se resuelve en adecuada proporción, merced a los criterios de inclusión del análisis bibliográfico, que implicó se utilizaran poblaciones homogéneas en buena medida (como se aprecia por la similitud entre las poblaciones de la muestra empleada con el modelo vs. la población determinada por el análisis conjunto con meta-análisis de la bibliografía seleccionada).

Es importante aclarar que los regímenes flexibles o individualizados actuales, donde ranibizumab son administrados con una frecuencia menor vida real, a diferencia de MARINA y ANCHOR, ha demostrado consistentemente tener un menor costo por QALY de mejoría<sup>4,5</sup>.

Encontrar un régimen de tratamiento que mantenga una alta calidad de eficacia, pero que reduzca los costos, puede ser tanto beneficioso para el pacientes como para los proveedores de salud. El estudio clínico PrONTO, el cual usa a la tomografía óptica coherente (OCT), como guía para el tratamiento flexible de ranibizumab, teniendo resultados similares en la ganancia de visión que en MARINA y ANCHOR, con menor número de inyecciones en un periodo de dos años.



**Figura 2** Curva de aceptabilidad de costo-efectividad (cambio porcentual en pacientes con agudeza visual  $\geq 20/200$ ).



**Figura 3** Curva de aceptabilidad de costo-efectividad (ganancia en unidades de calidad de vida).

**Tabla 6** Análisis de sensibilidad

RCEI respecto a:	Ranibizumab	
Cambio % en pacientes con agudeza visual [AV] ( $\geq 20/200$ ) (Final vs. basal)	-\$90,098.88	
IC 95%	-\$92,980.07	-\$87,217.69
	Lim. Inferior	Lim. Superior
Calidad de vida media	-\$2,754.53	
IC 95%	-\$2,843.43	-\$2,667.21
	Lim. Inferior	Lim. Superior
3 veces el PIB <i>per cápita</i>	\$381,406.19	

En resumen, en el contexto del análisis, ranibizumab representa una estrategia de manejo específico para este tipo de pacientes, y en las medidas de efectividad clínica: porcentaje en pacientes con AV  $\geq 20/200$ , y ganancia en utilidades de calidad de vida frente al comparador de base (verteporfina) sistemáticamente dominante en el caso base analizado. Asimismo, ranibizumab se ubica en el 2° cuadrante del plano de C-E para todas las medidas de efectividad analizadas (más costoso y más efectivo vs. la referencia).

## Conclusiones

En este estudio, se encontró que ranibizumab es la alternativa menos costosa y más efectiva vs. verteporfina para pacientes con DMRE tratados en instituciones públicas de salud en México; en este caso se tomó como ejemplo el IMSS, en el escenario a 5 años de seguimiento; ranibizumab representa una estrategia de manejo dominante farmacoeconómicamente en las medidas de efectividad clínica: porcentaje promedio de pacientes con ganancia o incremento en la AV  $\geq 15$  letras y unidades de calidad de vida media, frente al comparador de base

(verteporfina).

El análisis de sensibilidad muestra que ranibizumab incrementa significativamente el porcentaje de pacientes de la cohorte con ganancia en AV  $\geq 15$  letras al final del horizonte analizado frente al comparador, así como genera mayores unidades en calidad de vida media con relación al comparador; asimismo, en las curvas de aceptabilidad, ranibizumab muestra una probabilidad del 100% de ser costo-ahorrador con respecto a verteporfina, independientemente de la disponibilidad a pagar.

Se concluye que, con la información arrojada por esta investigación, se evidencia el perfil farmacoeconómico ampliamente favorable de ranibizumab en la indicación, siendo la alternativa menos costosa y más efectiva vs. la referencia (verteporfina), situación relevante para la toma de decisión en el caso del tratamiento de la DMRE exudativa en el Sector Público en México.

## Conflicto de intereses

Uno de los autores, Edith Lemus, es colaborador activo de Novartis Farmacéutica, empresa que comercializa actualmente ranibizumab y verteporfina.



## Financiamiento

El análisis fue desarrollado con un apoyo irrestricto de Novartis Farmacéutica, México.

## Bibliografía

1. Consultado en diciembre de 2013. <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/401GER.pdf>
2. Consultado en julio de 2011. <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>.
3. Consultado en diciembre de 2013. <http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/doc/MG-SOF-01.pdf>
4. Jager R, Mieler W, Miller J. Age Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-2617.
5. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
6. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-1542.
7. Consultado en diciembre de 2013. <http://www.smo.org.mx/degeneracion-macular-relacionada-con-la-edad-y-terapia-fotodinamica>.
8. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *BMJ* 2003;326:485-488.
9. Tasman W, Rovner B. Age-related macular degeneration: treating the whole patient. *Arch Ophthalmol* 2004;122:648-649.
10. Consultado en diciembre de 2013. <http://www.cofepris.gob.mx/Lists/LoMasRecienteCopia/DispForm.aspx?ID=22&ContentTypeld=0x010056FD8CB9DBE4BC47853FFD78663BEF8C>
11. Consultado el 20 de julio de 2011. <http://imss.gob.mx/contenidos/basesbasicos/medicamentos/>
12. Heier J, Antosyk A, Pavan P, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113:633-642.
13. Rosenfeld P, Heier J, Hantsbarger G, et al. Efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:623-632.
14. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Handbooks in health economic Evaluation. United Kingdom: Oxford University Press; 2006.
15. Consultado en julio de 2011. <http://www.sinadis.salud.gob.mx/basesdedatos/elecciones/elecciones.html>
16. Consultado en diciembre de 2013. [http://www.smo.org.mx/files/trabajos/congresos/Amida08/28%20STUDIO\\_FARMACOECONOMICO.pdf](http://www.smo.org.mx/files/trabajos/congresos/Amida08/28%20STUDIO_FARMACOECONOMICO.pdf)
17. Soria J, Robledo J. Pharmacoeconomic study of Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treatment in Mexico. *Value in Health* 2008;11(3):A292.
18. Consultado en julio de 2011. <http://www.csg.salud.gob.mx/contenidos/2010/medicamentos/med2010>
19. TAP Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration with Verteporfin *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
20. Brown D, Kaiser P, Michels M, et al. (ANCHOR Study Group). Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
21. Rosenfeld P, Brown D, Heier J, et al. (MARINA Study Group) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
22. Prema A, Huibin Y, Wilson L. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315-324.
23. Consultado en diciembre de 2013. [http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/GUXA\\_EVAL\\_ECON25082008\\_2\\_ech.pdf](http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/GUXA_EVAL_ECON25082008_2_ech.pdf)
24. Consultado en junio de 2010. [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)
25. Costos unitarios de atención médica por nivel de atención IMSS 2012 publicado en el DOF (28 de marzo del presente año, por el que se aprueban los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica para el año 2012, así como sus Anexos 1 y 2).
26. Compras IMSS Portal de Transparencia. [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx). Acceso el 12/06/2011 (datos ejercicio 2011).
27. Compranet. [www.compranet.gob.mx](http://www.compranet.gob.mx). Acceso el 12/06/2011 (datos ejercicio 2011).
28. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Información estadística. Temas. Economía, Trabajo, Ocupación y Empleo. Fuerza laboral Población Económicamente Activa (PEA).
29. Brown G, Sharma S, Brown M, et al. Utility Values and Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:47-51.
30. Stata Corporation. *Intercooled STATA* for Windows. Texas, USA: Windows; 2009.
31. SimTools para Excel. Microsoft Office 2007. Windows XP Professional. EE. UU: Windows; 2007.
32. Comprehensive Meta Analysis Version 4. Copyright© 2006 Biosstat, Inc.
33. Bonastre J, Le P C, Soubrane J, et al. The burden of age-related macular degeneration: results of a cohort study in two French referral centers. *Pharmacoeconomics* 2003;21(3):181-190.
34. Darba J, Kaskens L. The economic Cost of Treating Patients with Age-Related Macular Degeneration in Spain. *Value in Health* 2010;13(7):A398.
35. Soria J, Robledo J, G, Idrovo-Velandia J. Pharmacoeconomic Evaluation of Ranibizumab for the Management of Age-Related Macular Degeneration (AMD) in Mexico *Value in Health* 2008;11(3):A290.
36. Soria J, Robledo J. Pharmacoeconomic study of Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treatment in Mexico. *Value in Health* 2008;11(3):A292.
37. Bueno R, Lion E. Cost-Effectiveness of AntiVEGF Therapies for Wet Age-Related Macular Degeneration - AMD in Brazil: The private payer perspective. *Value in Health* 2008;11(3):A287.
38. Lozano G, MachuK R. Cost-effectiveness of Ranibizumab compared to PDT-Verteporfin and BCS for the treatment of age-Related Macular Degeneration in Canada *Value in Health* 2008;11(3):A286.
39. Walter E, Brenning C, Moeremans K, et al. Pharmacoeconomic Evaluation of Ranibizumab in the treatment of Age-Related Macular Degeneration in Austria *Value in Health* 2008;11(6):A617.
40. Turpcu A, Hay J. The Cost-effectiveness of Ranibizumab in treating Patients with predominantly classic, and occult Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Value in Health* 2008;11(3):A288-A289.
41. Kaiser P, Boyer D, Cruess A, et al. (DENALI Study Group) Verteporfin plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration : Twelve-Month Results of the DENALI Study. *Ophthalmology* 2012;119(5):1001-1010.
42. Coleman A, Yu F. Eye-Related Medicare Costs for Patients with Age-Related Macular Degeneration from 1995 to 1999. *Ophthalmology* 2007;115(1):18-25.
43. Sharma S, Brown G, Brown M, et al. The Cost-effectiveness of Photodynamic Therapy for Fellow Eyes with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:2051-2059.
44. Bonastre J, C Le P, Soubrane G, et al. The Burden of Age-related Macular Degeneration - results of a Cohort Study in two referral care centers. *Value in Health* 2001;4(6):515.
45. Darba J, Kaskens L. The economic Cost of Treating Patients with Age-Related Macular Degeneration in Spain. *Value in Health* 2010;13(7):A398.

**Anexo 1** Probabilidades de transición para cada estadio de salud en DMRE en México, utilizando Ranibizumab

AV <sub>0</sub>	AV <sub>t</sub>	Primer año			2° a 5° año		
		Mínimo	Medio	Máximo	Mínimo	Medio	Máximo
20/20	20/20	0.3950	0.6098	0.7130	0.4250	0.5200	0.6250
	20/40	0.2950	0.3070	0.3500	0.4250	0.4500	0.4750
	20/63	0.0395	0.0637	0.1500	0.0000	0.0200	0.0500
	20/80	0.0000	0.0097	0.0249	0.0000	0.0050	0.0497
	20/100	0.0000	0.0098	0.0250	0.0000	0.0050	0.0500
	20/200	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0001
	20/320	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0001
	20/400	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0001
20/40	20/20	0.1000	0.3028	0.3630	0.0000	0.0700	0.1500
	20/40	0.1967	0.2047	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/63	0.1967	0.2047	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/80	0.1967	0.2047	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/100	0.0395	0.0637	0.1500	0.0000	0.0200	0.0500
	20/200	0.0000	0.0098	0.0250	0.0000	0.0050	0.0500
	20/320	0.0000	0.0078	0.0200	0.0000	0.0040	0.0400
	20/400	0.0000	0.0020	0.0050	0.0000	0.0010	0.0100
20/63	20/20	0.1000	0.3028	0.3630	0.0000	0.0700	0.1500
	20/40	0.3540	0.3684	0.4250	0.5100	0.5400	0.5700
	20/63	0.1770	0.1842	0.2100	0.2550	0.2700	0.2850
	20/80	0.0354	0.0368	0.0420	0.0510	0.0540	0.0570
	20/100	0.0280	0.0280	0.0280	0.0340	0.0360	0.0380
	20/200	0.0395	0.0637	0.1500	0.0000	0.0200	0.0500
	20/320	0.0000	0.0137	0.0350	0.0000	0.0070	0.0700
	20/400	0.0000	0.0059	0.0150	0.0000	0.0030	0.0300
20/80	20/20	0.0500	0.1514	0.1815	0.0000	0.0350	0.0750
	20/40	0.0500	0.1514	0.1815	0.0000	0.0350	0.0750
	20/63	0.1967	0.2047	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/80	0.1967	0.2047	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/100	0.1967	0.2047	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/200	0.0395	0.0637	0.1500	0.0000	0.0200	0.0500
	20/320	0.0000	0.0137	0.0350	0.0000	0.0070	0.0700
	20/400	0.0000	0.0059	0.0150	0.0000	0.0030	0.0300
20/100							
	20/20	0.0300	0.0908	0.1089	0.0000	0.0210	0.04500
	20/40	0.0700	0.2120	0.2541	0.0000	0.0490	0.10500
	20/63	0.2213	0.2303	0.2625	0.3188	0.3380	0.35630
	20/80	0.2213	0.2303	0.2625	0.3188	0.3380	0.35630

20/200	20/100	0.1180	0.1228	0.1400	0.1700	0.1800	0.19000
	20/200	0.0295	0.0307	0.0350	0.0425	0.0450	0.04750
	20/320	0.0395	0.0637	0.1500	0.0000	0.0200	0.05000
	20/400	0.0000	0.0195	0.0500	0.0000	0.0100	0.10000
20/320	20/20	0.0100	0.0030	0.0363	0.0000	0.0070	0.0150
	20/40	0.0200	0.0151	0.0726	0.0000	0.0140	0.0300
	20/63	0.0350	0.0606	0.1271	0.0000	0.0250	0.0525
	20/80	0.0300	0.1060	0.1089	0.0000	0.0210	0.0450
	20/100	0.0050	0.1181	0.0182	0.0000	0.0040	0.0075
	20/200	0.1967	0.2865	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/320	0.1967	0.1228	0.2333	0.2833	0.3000	0.3167
	20/400	0.2362	0.2879	0.4333	0.2833	0.3300	0.4667
20/400	20/20	0.0010	0.0030	0.00360	0.0000	0.0007	0.0015
	20/40	0.0050	0.0151	0.01820	0.0000	0.0035	0.0075
	20/63	0.0200	0.0606	0.07260	0.0000	0.0140	0.0300
	20/80	0.0350	0.1060	0.12710	0.0000	0.0245	0.0525
	20/100	0.0390	0.1181	0.04160	0.0000	0.0273	0.0585
	20/200	0.2753	0.2865	0.32670	0.3967	0.4200	0.4433
	20/320	0.1180	0.1228	0.14000	0.1700	0.1800	0.1900
	20/400	0.2362	0.2879	0.43330	0.2833	0.3300	0.4667
20/400	20/20	0.0005	0.0015	0.0018	0.0000	0.0004	0.0008
	20/40	0.0005	0.0015	0.0018	0.0000	0.0004	0.0008
	20/63	0.0250	0.0757	0.0908	0.0000	0.0175	0.0375
	20/80	0.0250	0.0757	0.0908	0.0000	0.0175	0.0375
	20/100	0.0250	0.0757	0.0908	0.0000	0.0175	0.0375
	20/200	0.0240	0.0727	0.0871	0.0000	0.0168	0.0360
	20/320	0.0950	0.3070	0.3500	0.4250	0.4500	0.4750
	20/400	0.3500	0.3902	0.5500	0.4250	0.4800	0.6250