



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de
ranibizumab comparado con implante
intravítreo de dexametasona,
triamcinolona, aflibercept y bevacizumab,
para pacientes el tratamiento de
pacientes con edema macular secundario
a oclusión de la vena central de la retina
(OVCR) en Colombia**

Reporte N° 148

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

Oscar 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 Epidemiología.

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, Rodríguez F, Baquero R. Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona, aflibercept y bevacizumab, para el tratamiento de pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) 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 Desenlaces y valoración.....	22
2.6 Identificación, medición y valoración de costos.....	23
2.6.1 Medicamentos.....	23
2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos.....	27
2.7 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	29
3. Resultados	31
3.1 Resultados del caso base.....	31
3.2 Análisis de sensibilidad	32
4. Discusión.....	37
5. Conclusiones.....	40
6. Referencias bibliográficas.....	41
Anexos	44

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CUM	Código Único de Medicamentos
DMRE	Degeneración macular relacionada a la edad
EE	Evaluación económica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MinSalud	Ministerio de Salud y Protección Social
OVR	Oclusión venosa de la retina
ORVR	Oclusión venosa de la retina que involucra una rama venosa retiniana
OVCR	Oclusión de la vena central de la retina
PIB	Producto Interno Bruto
RICE	Razón incremental de costo efectividad
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, implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona y bevacizumab para pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina 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, implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona 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 y meta-análisis
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	El ranibizumab presenta una efectividad similar, expresada en AVAC, frente a los demás medicamentos antiangiogénicos (bevacizumab y aflibercept). Con respecto al aflibercept, el ranibizumab es una estrategia dominada. Por su parte, al compararlo con bevacizumab, no es una estrategia costo efectiva ya que su RICE supera el umbral de tres PIB per cápita
Análisis de sensibilidad	El ranibizumab es una estrategia dominada en cada uno de los escenarios planteados para las distintas tasas de descuento. El bevacizumab por su parte sigue presentando la mejor 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 otras alternativas antiangiogénicas.
Conclusiones y discusión	Ranibizumab no es una alternativa costo-efectiva comparada con bevacizumab ni con aflibercept. El ranibizumab es costo-efectivo comparado con implante intravítreo de dexametasona y potencialmente costo-efectivo con triamcinolona.

1. Introducción

El análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona, aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) 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 indicación de interés, la oclusión venosa de la retina (en adelante, OVR) es una obstrucción del sistema venoso de la retina, que puede involucrar la vena central de la retina (en adelante, OVCR) o una rama venosa retiniana (en adelante, ORVR). Esta enfermedad puede conducir a pérdida visual severa a causa del edema o isquemia macular, hemorragia vítrea o glaucoma neovascular. (1)

El edema macular secundario a OVCR es más común en las personas de tercera edad, alrededor de un 90% de los pacientes son mayores de 50 años, y estos presentan diversos factores de riesgo como: diabetes, hipertensión o hiperlipidemia, sin embargo, esta patología puede presentarse en pacientes jóvenes con trastornos inflamatorios.

La pérdida visual es causada por un trombo que obstruye la vena central de la retina y conduce a un aumento de la presión venosa e incremento en el factor de crecimiento endotelial vascular (en adelante, VEGF), provocando en consecuencia un aumento de la permeabilidad vascular. El edema macular se produce posteriormente secundario a los diversos grados de isquemia y al aumento de la permeabilidad vascular. (1)

Se considera que existen varias opciones terapéuticas para aquellos pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina que pueden incluir: fotocoagulación, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) o corticoides (implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona).

Todas las opciones terapéuticas mencionadas anteriormente controlan la progresión de la enfermedad, mejorando la condición de salud del paciente y reduciendo el uso de recursos asociados a la deficiencia visual. Sin embargo, todos ellos presentan diferencias en cuanto a su efectividad clínica y costos.

El estudio multicéntrico CRUISE 2010 (2) hizo seguimiento de un año pacientes con OVCR tratados con ranibizumab para valorar su eficacia comparado con placebo. Los resultados arrojados comprobaron que la mejoría de la agudeza visual conseguida durante los 6 primeros meses de un tratamiento de inyecciones intravítreas mensuales se mantuvo hasta el mes 12. El

estudio HORIZON (22) extensión del mencionado CRUISE, diseñado para obtener información adicional de los efectos del ranibizumab en pacientes con OVCR y ORVR en un periodo de 24 meses, sugiere que durante el segundo año los pacientes que utilizaron ranibizumab presentaron cambios estables y que los pacientes con OVCR presentaron mayor seguimiento en promedio.

La evaluación de efectividad y seguridad asociada a este análisis económico concluyó que la triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida comparado con placebo y con implante intravítreo de dexametasona. Además tienen alta probabilidad de ganar tres o más líneas de visión comparados con placebo, así como, para disminuir el grosor central de la retina.(1)

Sin embargo, como lo menciona Chukwuemeka et al. un estudio transversal mostró que para 2006 el pago para 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(3).

Actualmente en Colombia no se cuenta con un estudio que refleje los efectos socioeconómicos que genera el uso de ranibizumab y sus alternativas para tratar los pacientes con edema macular secundario a OVCR. En este contexto, es pertinente realizar un análisis de costo efectividad de ranibizumab, aflibercept, triamcinolona, implante intravítreo de dexametasona 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 gracias a sus características antineovascularizantes, con resultados altamente favorables.(4)

El grupo desarrollador concluyó incluir el bevacizumab y la triamcinolona como comparadores incluso cuando estos no tienen registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para esta patología, esta decisión se tomó sustentada en evidencia científica sobre el uso de estos medicamento para tratar el edema macular (5–9), además, porque son medicamentos usados en la práctica clínica en Colombia gracias a su efectividad y su costo según expertos clínicos(10).

En este contexto, el objetivo del presente análisis es establecer la razón de costo-efectividad del uso de ranibizumab para pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) comparado con implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona, aflibercept y bevacizumab 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) (10)(11).

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 edema macular secundario a OVCR mayores de 50 años sin llegar hacer diferencia en ningún subgrupo poblacional ya que los resultados de efectividad identificados en la literatura no reportan diferencias entre grupos específicos de población. Por otra parte, la historia natural, el tratamiento y pronóstico de la oclusión de la rama venosa retiniana, tienen un tratamiento diferente, por lo cual, la población con esta enfermedad no se consideran objeto de este análisis.

Intervención

Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal, empleado en desórdenes oculares vasculares específicamente como agente antineovascularizante (23). 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)”*(24).

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 las 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 (26).

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: examen clínico y técnicas imagenológicas como tomografías de coherencia óptica o angiografías con fluoresceína (26).

Comparadores

Las tecnologías seleccionadas como comparadores son los tratamientos que utilizan inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, aflibercept y bevacizumab; además de los tratamientos con corticoides, implante intravítreo de dexametasona y triamcinolona (Anexo 3)

El grupo desarrollador concluyó incluir el bevacizumab y la triamcinolona como comparadores incluso cuando estos no tienen registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para esta patología, sustentado en la evidencia científica sobre el uso de estos medicamentos para tratar el edema macular secundario a la OVCR (2) , además, porque son medicamentos usado frecuentemente en la práctica clínica en Colombia gracias a su efectividad y su costo, el cual es significativamente menor que los demás antineovascularizantes.

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 no son prácticas habituales para esta patología en Colombia y su efectividad clínica es menor comparado con los antineovascularizantes y el uso de corticoides.

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 implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona, aflibercept y bevacizumab para pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

El tratamiento con antineovascularizantes para controlar el edema macular secundario a OVCR suele ser por tiempo indefinido una vez se inicia (12). Sin embargo, no existe ningún estudio que evalúe la efectividad de los medicamentos más allá de dos años (9). A pesar de la incertidumbre que esto genera, 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).

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

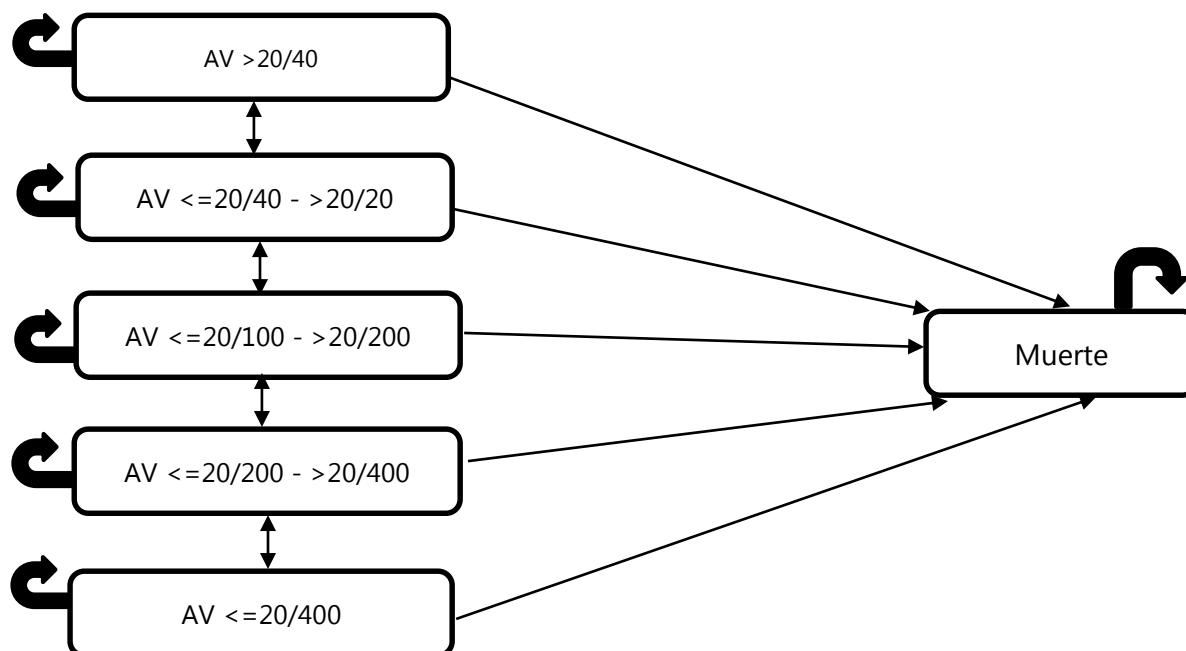
Con el fin de diseñar un modelo analítico que reflejara la historia natural de la enfermedad y permitiera dar respuesta al problema de investigación económica, se llevó a cabo una primera revisión de modelos económicos que hubieran sido utilizados en evaluaciones económicas para el tratamiento del problema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

Esta búsqueda electrónica logró identificar tan solo un documento correspondiente a una evaluación económica que abordaba un problema de decisión similar al planteado en esta evaluación (Anexo 1 y 2). El modelo analítico utilizado fue un modelo de Markov en el cual sus estados representan la agudeza visual según la escala de Snellen.

Las personas con edema macular secundario a OVCR pueden presentar pérdida de visión según el grado de isquemia y el aumento de la permeabilidad vascular, presentando distintos niveles de agudeza visual en los que la persona puede transitar a lo largo del tiempo según sea el tratamiento que utilice para controlar la enfermedad. Se considera un modelo de Markov apoyados en las características de la historia natural de la enfermedad, del resultado de la

búsqueda previamente descrito y de la socialización con el grupo desarrollado y expertos temáticos. El modelo siguió similares características al reportado en la búsqueda pero fue previamente ajustado para que represente lo mejor posible la realidad en el contexto colombiano (Figura 1)

Figura 1. Modelo de Markov.



El modelo de Markov construido contiene 5 estados que representan la agudeza visual en el ojo de mejor visión según la escala de Snellen la cual también se puede representar por el número de letras según la medición EDTRS (Tabla 2): $>20/40$, $\leq 20/40$ a $>20/80$, $\leq 20/100$ a $>20/200$, $\leq 20/200$ a $20/400$ y $\leq 20/400$. Un último estado llamado muerte es incluido como estado absorbente.

En Colombia no se dispone de información que permita conocer como está distribuida la población entre 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 científicos aplicados a poblaciones con similares características sin obtener ningún resultado, se analizaron los resultados en los estudios aplicados a poblaciones con características sociodemográficas diferentes con la misma patología, pero ninguno de ellos mostro una distribución acorde a los estados de salud que se identificaron en el diseño del modelo.

Por este motivo, para efectos del modelamiento se asume como supuesto que los pacientes con edema macular secundario a OVCR se distribuirán como lo reportado en otras patologías

que reflejen los niveles de agudeza visual, problemas de la macula asociados con neovascularización e inclusión de los comparadores relevantes, en este caso se seleccionó el ensayo clínico Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial (CATT) (5).

Este estudio incluyó 1.208 pacientes con degeneración macular relacionada a la edad 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. La agrupación de la población según niveles de agudeza visual corresponde a los niveles seleccionados por el grupo desarrollador, tal y como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de entrada al modelo de los pacientes por estado de salud.

Estado de salud	Distribución caso base	Fuente
AV \geq 20/40	35,78%	(5)
AV \leq 20/40 - $>$ 20/80	37,38%	
AV \leq 20/100 - $>$ 20/200	19,92%	
AV \leq 20/200 $>$ 20/400	6,92%	
AV \leq 20/400	0,00%	

En el estudio multicéntrico CRUISE 2010 (2) se hizo seguimiento de un año a 392 pacientes con edema macular secundario a OVCR tratados aleatoriamente con ranibizumab y placebo para valorar su eficacia. Los resultados arrojaron que en un periodo de 6 meses los pacientes tratados con ranibizumab presentaron mejores cambios en su AV que aquellos en los que se usó placebo, además, la mejoría de la agudeza visual conseguida en esos 6 primeros meses se mantuvo hasta el mes 12. En este estudio el esquema de tratamiento consistió en inyecciones mensuales los primeros 6 meses para luego continuar un tratamiento a demanda según características específicas de la enfermedad. En el estudio ampliado HORIZON (22) los resultados sostienen que pacientes con edema secundario a OVCR requieren mayor seguimiento pero que aún con tratamiento bajo esquema a demanda, el cambio en la agudeza visual se mantiene a lo largo de dos años.

Por su parte, los ensayos clínicos COPENICUS (15) y GALILEO (16) valoran la efectividad de aflibercept en pacientes con edema macular secundario a OVCR un tratamiento de inyecciones intravítea de 2 mg mensuales por 6 meses para luego continuar con un seguimiento mensual y una inyección intravítea a demanda según condiciones específicas de la evolución de la enfermedad.

El estudio EPSTEIN (17) valora la efectividad de bevacizumab en pacientes con edema macular secundario a OVCR comparado con placebo, el esquema de tratamiento inició con inyecciones

mensuales los primeros 6 meses para luego continuar con dosis de carga por demanda. Los resultados arrojan que el 60 % de los pacientes ganaron más de 15 letras en su nivel de agudeza visual en un periodo de seguimiento de un año.

Con respecto al uso de corticoides, en el estudio SCORE (21) se incluye 271 pacientes con edema macular secundario a OVCR los cuales fueron aleatorizados para hacer seguimiento con triamcinolona a 1 mg y 4 mg, dependiendo el régimen de tratamiento, el promedio de inyecciones al año fue de 2.2 y 2 respectivamente.

Por su parte, en GENEVA (16) se hizo seguimiento a 437 pacientes con edema macular secundario a OVCR los cuales fueron aleatorizados para utilizar dexametasona a 0.7 mg y 0.35 mg. El tratamiento demostró resultados positivos los primeros tres meses, para luego perder eficacia a lo largo del sexto mes, pero recuperando el cambio en la mejor AV una vez se administraba una nueva dosis. En la práctica clínica se considera repetir la dosis cuando un paciente presenta una respuesta positiva al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual, sin embargo, no se debe mantener el tratamiento en pacientes que mantengas su nivel de AV. (14)

En el presente estudio el modelo de Markov conto con ciclos semestrales puesto que es el tiempo esperado para identificar cambios estables en la AV de los pacientes. Fueron comparados 5 diferentes tratamientos:

- Inyecciones intravítreas de ranibizumab al 0.5 mg.
- Inyecciones intravítreas de aflibercept 2 mg.
- Inyecciones intravítreas de bevacizumab al 1.25 mg.
- Implante de dexametasona 0.7 mg una vez cada 6 meses
- inyección de triamcinolona 1mg cada 6 meses.

Aun cuando los ensayos clínicos mencionados utilizan un esquema de tratamiento similar, guías de práctica clínica de la enfermedad mencionan que los esquemas varían según la evolución del paciente (14). Por ende, y para efectos del modelamiento, los tratamientos con antiangiogénicos se estandarizaron con la ayuda de expertos clínicos para identificar un caso tipo en Colombia. Se concluyó que en promedio un paciente recibe 9 inyecciones intravítreas el primer año, a partir del segundo año las dosis se reducen en 4 inyecciones en promedio al año, cifras que van acorde con la literatura (13-16).

En el estudio COPERNICUS luego de la dosis controlada de inyecciones mensuales los primeros 6 meses de tratamiento la dosis de carga se reduce en promedio a 2.7 inyecciones para los siguientes 6 meses y 3.3 inyecciones para el segundo año de tratamiento en adelante (15).

El informe de efectividad y seguridad asociado a esta evaluación reporta una búsqueda sistemática de comparaciones directas e indirectas en las cuales no se encontró evidencia en la

que se realice comparaciones cabeza a cabeza. Por tal motivo la presente evaluación se hizo con base en resultados de efectividad tomados de estudios de comparaciones indirectas.

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. (12,18)

Snellen Fraction	ETDRS Equivalent Snellen Fraction	LogMAR*	ETDRS Letter Score	Approximate ETDRS Letter 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
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 se calcularon como: 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 (31):

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

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

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

Donde

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

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:

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

Para todo i, j .

Matriz de probabilidades de transición por medicamento:

Tabla 3. Ranibizumab 0.5 mg

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	0,984615385	0,015384615				(2)
Av <=20/40 - >20/80	0,476923077	0,507692308	0,015384615			
Av <=20/100 - >20/200		0,476923077	0,507692308	0,015384615		
Av <= 20/200->20/400			0,476923077	0,507692308	0,015384615	
Av <=20/400				0,476923077	0,507692308	

Tabla 4. Bevacizumab 1.25 mg

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	0,933333333	0,066666667				(17)
Av <=20/40 - >20/80	0,6	0,333333333	0,066666667			
Av <=20/100 - >20/200		0,6	0,333333333	0,066666667		
Av <= 20/200->20/400			0,6	0,333333333	0,066666667	
Av <=20/400				0,6	0,4	

Tabla 5. Aflibercept 2 mg

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	0,980582524	0,019417476				(15,16)
Av <=20/40 - >20/80	0,601941748	0,378640777	0,019417476			
Av <=20/100 - >20/200	0,145631068	0,45631068	0,378640777	0,019417476		
Av <= 20/200->20/400		0,145631068	0,45631068	0,378640777	0,019417476	
Av <=20/400			0,145631068	0,45631068	0,398058252	

Tabla 6. Triamcinolona 1 mg

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	0,746987952	0,253012048				(21)
Av <=20/40 - >20/80	0,265060241	0,481927711	0,253012048			
Av <=20/100 - >20/200		0,265060241	0,481927711	0,253012048		
Av <= 20/200->20/400			0,265060241	0,481927711	0,253012048	
Av <=20/400				0,265060241	0,734939759	

Tabla 7. Dexametasona 0.7 mg

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	0,73	0,27				(14)
Av <=20/40 - >20/80	0,11	0,62	0,27			
Av <=20/100 - >20/200		0,11	0,62	0,27		
Av <= 20/200->20/400			0,11	0,62	0,27	
Av <=20/400				0,11	0,89	

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

2.5.2 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 8 referencias como se muestra en el Anexo 4.

La revisión sistemática Poku et al (19) identifica los artículos que reportan la relación de los valores de utilidad de los estados de salud con los problemas asociados a la pérdida de la visión, los resultados muestran que a 2013 tan solo el documento de Lloyd et al.(19) utilizaba el instrumento EQ-5D para la estimación de los valores de utilidad para pacientes con retinopatía diabética.

En un estudio más reciente, Espallargues et al. (32) realizan una estimación de los valores de utilidad de los estados de salud de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (en adelante DMRE) del hospital de Sheffield, Reino Unido, utilizando diferentes medidas de salud entre los cuales se encuentra el EuroQoL Health Questionnaire (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 minimum angle of resolution* (Log MAR).

Por su parte Brown et al. (7) desarrolla una estimación de los valores de utilidad asociados a la DMRE cuando se presentan pérdida en la AV. En este trabajo se sigue una medición de AV según la escala de Snellen describiendo 6 niveles. El método para encontrar la valoración de utilidades se hizo a través del *time trade-off* (TTO) y el *estandar gamble method* (SG). Esta estimación se hizo para pacientes de la ciudad de Philadelphia, Estados Unidos.

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. Como se mencionó, no existen estudios que reporten una valoración de los estados de salud de interés para pacientes con edema macular secundario a OVCR. Por este motivo y dejando claro que existe diferencia entre las características de la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular secundario a OVCR, los desenlaces en salud analizados en esta evaluación son los mismos reportados por el estudio realizado por Brown et al, de manera que, ante la falta de evidencia específica para la patología de interés, se emplearon los resultados encontrados en el estudio en mención como se describe en la siguiente tabla.

Tabla 8. Valor de las utilidades para los diferentes estados de salud del modelo de Markov

Estado de salud	Utilidad(TTO)	Fuente
$\geq 20/40$,	0.89(0.82-0.96)	(2)
$\leq 20/40$ a $> 20/80$,	0.81(0.73-0.89)	
$\leq 20/100$ a $> 20/200$,	0.57(0.47-0.67)	
$\leq 20/200$ a $> 20/400$,	0.52(0.38-0.66)	
$\leq 20/400$	0.40(0.29-0.50)	

2.6 Identificación, medición y valoración de costos

Se implementó el método de costeo “caso tipo” 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 del edema macular secundario a OVCR se inició con la búsqueda de eventos generadores de costos en protocolos y guías de práctica clínica correspondientes al manejo de esta patología (13,14,20).

Según la evidencia, no existe un algoritmo estándar para el tratamiento con antineovascularizantes (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) para tratar el edema macular secundario a OVCR. Sin embargo, independientemente del medicamento a usar, se inicia el tratamiento con inyecciones mensuales los primeros seis meses para luego continuar con inyecciones por demanda. 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.

En los ensayos clínicos COPERNICUS (15) y GALILEO (16) valoran la efectividad de aflibercept en un tratamiento de inyecciones intravítrea de 2 mg mensuales por 6 meses para luego continuar un control mensual y una inyección a demanda.

Con respecto al uso de corticoides, en el estudio SCORE (21) se incluye 271 pacientes con edema macular secundario a OVCR los cuales fueron aleatorizados para hacer seguimiento con triamcinolona a 1 mg y 4 mg, dependiendo el régimen de tratamiento, el promedio de inyecciones al año fue de 2.2 y 2 respectivamente.

Por su parte, en GENEVA (16) se hizo seguimiento a 437 pacientes con edema macular secundario a OVCR los cuales fueron aleatorizados para utilizar dexametasona a 0.7 mg y 0.35 mg. El tratamiento demostró resultados positivos los primeros tres meses, para luego perder eficacia a lo largo del sexto mes, pero recuperando el cambio en la mejor AV una vez se administraba una nueva dosis. En la práctica clínica se considera repetir la dosis cuando un paciente presenta una respuesta positiva al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual, sin embargo, no se debe mantener el tratamiento en pacientes que mantengas su nivel de AV. (14)

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 aplicaron 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 9. Costos unitarios

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% de uso	Posología		Total mg presentación	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 dosis)	Cantidad anual mg											
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	45,10 %	0,5	4,5	2,3	\$ 758.013,91	\$ 758.013,91	\$ 758.013,91		\$ 379.006,96	\$ 379.006,96	\$ 379.006,96	\$ 3.411.062,61	\$ 3.411.062,61	\$ 3.411.062,61
Aflibercept	CAJA POR UN FRASCO VIAL EN VIDRIO TIPO I X 0.278 ML	20039088 - 1	23,82 %	2	18	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	3,51%	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
triamcinolona	CAJA CON VIAL POR 5 ML. 10 MG/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE	19988153 - 1	6,49%	1	2	50	\$ 92,14	\$ 95,93	\$ 120,00		\$ 92,14	\$ 95,93	\$ 120,00	\$ 184,28	\$ 191,87	\$ 240,00
	CAJA X 1 FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I AMBAR X 5 ML C/U	20015222 - 9	2,85%	1	2	50	\$ 86,00	\$ 86,21	\$ 93,69		\$ 86,00	\$ 86,21	\$ 93,69	\$ 172,00	\$ 172,42	\$ 187,38

Medicamento	Forma farmacéutica	Código	% de	Posología		mg por	ml	ponder	m	ponder	ular (si	apli	Vlr	min	dosi	pro	m	dosi	má	x	dosi	Vlr	min	anu	pro	m	anu	má	x	anu
	CAJA POR UN VIAL EN VIDRIO TIPO II POR 1 ML DE SUSPENSIÓN INYECTABLE	20017528-1	17,75 %	1	2	40		\$ 100,37	\$ 122,13	\$ 128,73			\$ 100,37	\$ 122,13	\$ 128,73	\$ 200,74	\$ 244,26	\$ 257,46												
Dexametasona	CAJA CON UN APLICADOR DE USO ÚNICO	20017684-1	0,00%	0,7	1,4	0,7		\$ 3.714.285,71	\$ 3.714.285,71	\$ 3.714.285,71			\$ 2.600.000,00	\$ 2.600.000,00	\$ 2.600.000,00	\$ 5.199.999,99	\$ 5.199.999,99	\$ 5.199.999,99												

2.6.2 Procedimientos, insumos o dispositivos

Según los expertos clínicos, para pacientes con edema macular secundario a OVCR el número de consultas con especialista se encuentra dentro del rango de 9 a 12 al año. Sin embargo, el número de consultas de seguimiento con OCT es de un promedio de 8 al año. Luego del primer año, los controles con OCT se reducen y se aplican por demanda.

Tabla 10. 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	16.889	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 35 %. (11)

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 apiógenos, 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 11. 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 12. 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
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

ITEM	Valor unitario	Requerido	Total
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:

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

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 4 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 $RICE < \lambda$.

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.

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.

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.

Adicional a los resultados del case 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, las cuales indican 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 13 y la figura 2 se presentan los resultados del caso base del uso de ranibizumab y sus alternativas como tratamiento para edema macular secundario a OVCR. Se observa que las alternativas con antiangiogénicos (ranibizumab, aflibercept y bevacizumab) presentan una efectividad, expresada en AVAC, muy similar entre ellas, además, se aprecia que estas estrategias son más efectivas que aquellas que usan corticoides como tratamiento, triamcinolona y dexametasona, siendo esta última una estrategia completamente dominada.

El tratamiento con aflibercept resulta ser la estrategia más efectiva, dominando a ranibizumab. Sin embargo, al comparar la razón incremental de costo efectividad con bevacizumab, se aprecia que no es una estrategia costo efectiva ya que supera el umbral establecido de tres PIB per cápita.

Tabla 13. Resultados del caso base

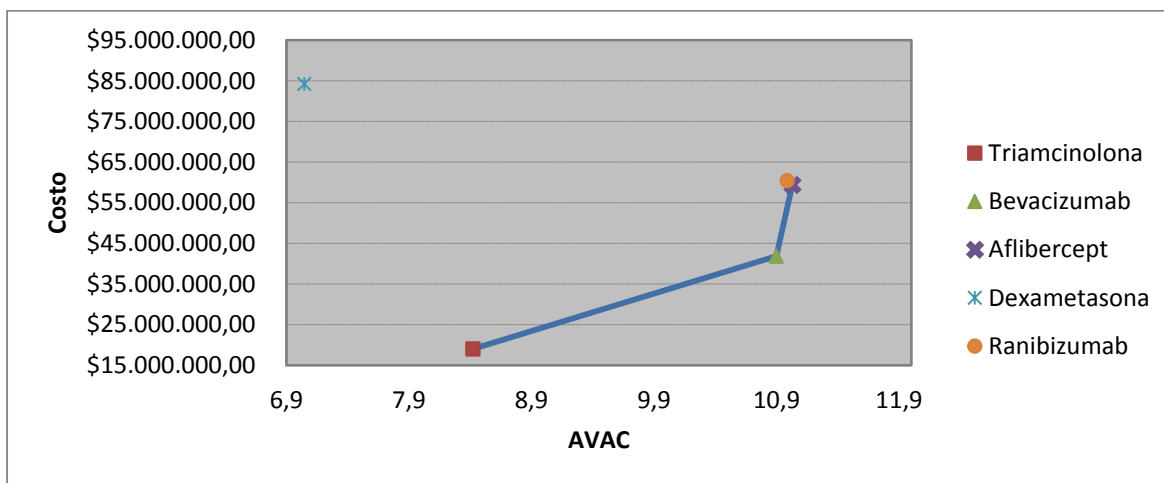
Alternativa	Costo	AVAC	Costo incremental	AVAC incremental	Razón incremental de Costo Efectividad
Triamcinolona	\$ 18.998.784,93	8,42	0	0,00	\$ -
Bevacizumab	\$ 41.864.676,68	10,90	\$ 22.865.891,75	2,48	\$ 9.228.517,22
Aflibercept	\$ 59.412.223,32	11,03	\$ 17.547.546,64	0,13	\$ 134.422.936,78
Ranibizumab	\$ 60.430.748,95	10,99	\$ 1.018.525,63	-0,04	\$ (24.256.332,97)
Dexametasona	\$ 84.211.992,58	7,05	\$ 23.781.243,63	-3,94	\$ (6.032.114,99)

Al comparar ranibizumab contra bevacizumab se aprecia una diferencia de costos de un poco más de 18 millones de pesos, pero en efectividad tan solo de 0.09 AVAC, lo que representa una RICE de \$ 209.668.300,84 COP lo que significa que no es una estrategia costo efectiva bajo el umbral de tres BIP per cápita.

Tabla 14. Resultados del caso base

Alternativa	Costo	AVAC	Costo incremental	AVAC incremental	Razón incremental de Costo Efectividad
Bevacizumab	\$ 41.864.676,68	10,90	0	0	0
Ranibizumab	\$ 60.430.748,95	10,99	\$ 18.566.072,27	0,09	\$ 209.668.300,84

Figura 2. Análisis de costo-efectividad



Al comparar los resultados individuales de ranibizumab con triamcinolona como lo presenta la Tabla 15, el ranibizumab es una estrategia potencialmente costo-efectiva ya que su RICE está por debajo de 3 PIB por capital.

Tabla 15. Resultados del caso base. Comparación triamcinolona y ranibizumab.

Alternativa	Costo	AVAC	Costo incremental	AVAC incremental	Razón incremental de Costo Efectividad
Triamcinolona	\$ 18.998.784,93	8,42	0	0	
Ranibizumab	\$ 60.430.748,95	10,99	\$ 41.431.964,01	2,57	\$ 16.144.677,23

3.2 Análisis de sensibilidad

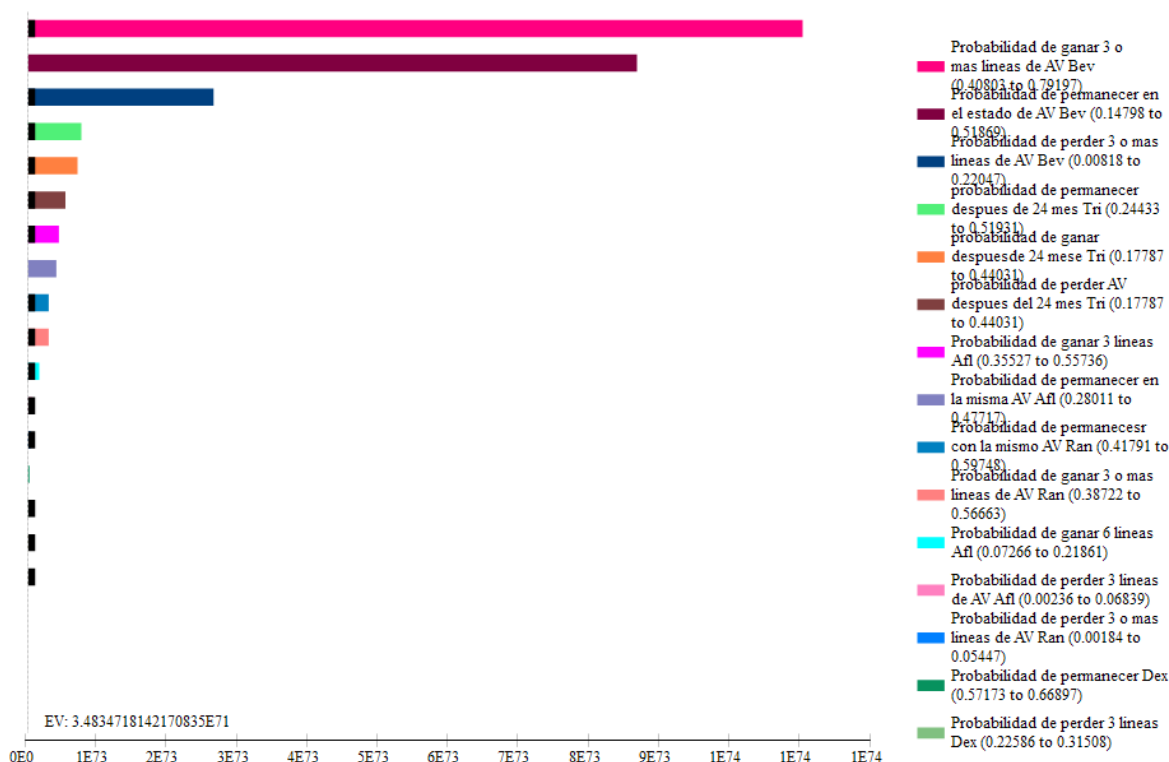
En la Tabla 16 se muestran los resultados de costo-efectividad cuando se llevan a cabo los análisis de sensibilidad por tasas de descuento para costos de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %. Como resultado, se obtuvo que el ranibizumab es una estrategia dominada en cada uno de los escenarios planteados para las distintas tasas de descuento. El bevacizumab por su parte 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 antiangiogénicas.

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

Alternativa	Costo	Efectividad	Costo incremental	efectividad incremental	Razon incremental de Costo efectividad
Tasa de descuento 0 %					
Triamcinolona	\$ 31.355.065,92	13,73	\$ -		
Bevacizumab	\$ 67.679.685,84	18,09	\$36.324.619,93	4,36	\$ 8.329.539,03
Aflibercept	\$ 96.046.936,60	18,29	\$28.367.250,76	0,21	\$ 136.663.538,86
Ranibizumab	\$ 97.609.650,63	18,25	\$ 1.562.714,03	-0,05	\$ (33.657.420,39)
Dexametasona	\$139.161.680,48	11,15	\$41.552.029,85	-7,10	\$ (5.855.383,99)
Tasa de descuento 3,5 %					
Triamcinolona	\$ 21.791.656,98	9,62	\$ -		
Bevacizumab	\$ 47.701.968,41	12,52	\$25.910.311,43	2,90	\$ 8.934.282,07
Aflibercept	\$ 67.695.456,31	12,67	\$19.993.487,89	0,15	\$ 135.018.151,62
Ranibizumab	\$ 68.837.763,32	12,63	\$ 1.142.307,01	-0,04	\$ (26.417.830,96)
Dexametasona	\$ 96.632.189,85	7,98	\$27.794.426,54	-4,65	\$ (5.981.759,84)
Tasa de descuento 7 %					
Triamcinolona	\$ 16.076.457,08	7,16	\$ -		
Bevacizumab	\$ 35.754.136,03	9,20	\$19.677.678,95	2,04	\$ 9.650.083,84
Aflibercept	\$ 50.741.914,36	9,31	\$14.987.778,33	0,11	\$ 133.747.798,75
Ranibizumab	\$ 51.630.060,47	9,27	\$ 888.146,12	-0,04	\$ (21.967.502,23)
Dexametasona	\$ 71.216.091,64	6,06	\$19.586.031,16	-3,21	\$ (6.093.253,18)
Tasa de descuento 12 %					
Triamcinolona	\$ 31.355.065,92	13,73	\$ -		
Bevacizumab	\$ 67.679.685,84	18,09	\$36.324.619,93	4,36	\$ 8.329.539,03
Aflibercept	\$ 96.046.936,60	18,29	\$28.367.250,76	0,21	\$ 136.663.538,86
Ranibizumab	\$ 97.609.650,63	18,25	\$ 1.562.714,03	-0,05	\$ (33.657.420,39)
Dexametasona	\$139.161.680,48	11,15	\$41.552.029,85	-7,10	\$ (5.855.383,99)

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 las variables que tienen mayor impacto son las probabilidades de transición de bevacizumab seguido de las de triamcinolona. Este resultado es el esperado dada la poca variabilidad que presentan los precios de los 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 influyen y modifican 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 fue que el valor de tres PIB per cápita en precios colombianos de 2014 fue de \$ 47.371.945,61.

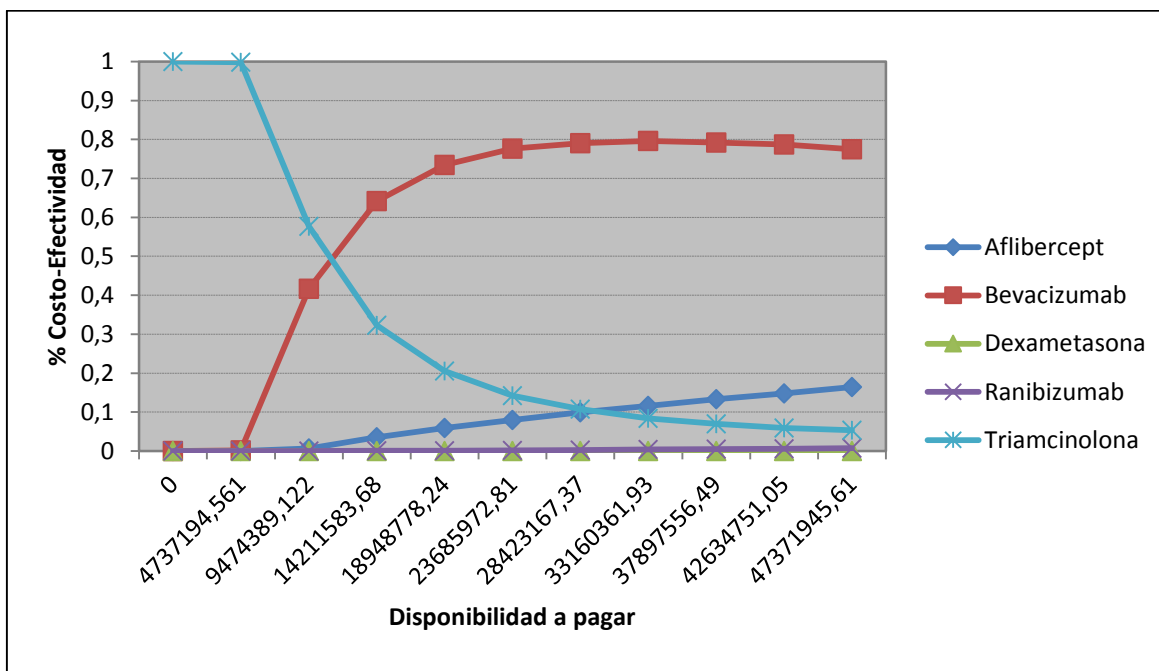
Para el análisis probabilístico se asumió que las probabilidades de transición siguieron distribuciones beta. En la siguiente tabla se muestran los parámetros de las distribuciones de probabilidad:

Tabla 17. Distribuciones de probabilidad.

Distribución	Medicamento	Variable	Parámetros			Fuente
			n	r	Valor esperado	
Beta	Ranibizumab	Permanecer	130	66	0,5	(2)
Beta		Gana 3 líneas	130	62	0,46	
Beta		Pierde 3 líneas	130	2	0,04	
Beta	bevacizumab	Permanecer	30	10	0,33	(17)
Beta		Gana 3 líneas	30	18	0,6	
Beta		Pierde 3 líneas	30	2	0,06	
Beta	Aflibercept	Permanecer	103	39	0,37	(15,16)
Beta		Ganar 6 líneas	103	15	0,14	
Beta		Gana 3 líneas	103	47	0,45	
Beta		Pierde 3 líneas	103	2	0,01	
Beta	Triamcinolona	Permanecer	83	40	0,48	(21)
Beta		Gana 3 líneas	83	22	0,27	
Beta		Pierde 3 líneas	83	21	0,25	
Beta	Dexametasona	Permanecer	403	205	0,62	(14)
Beta		Gana 3 líneas	403	44	0,11	
Beta		Pierde 3 líneas	403	109	0,27	

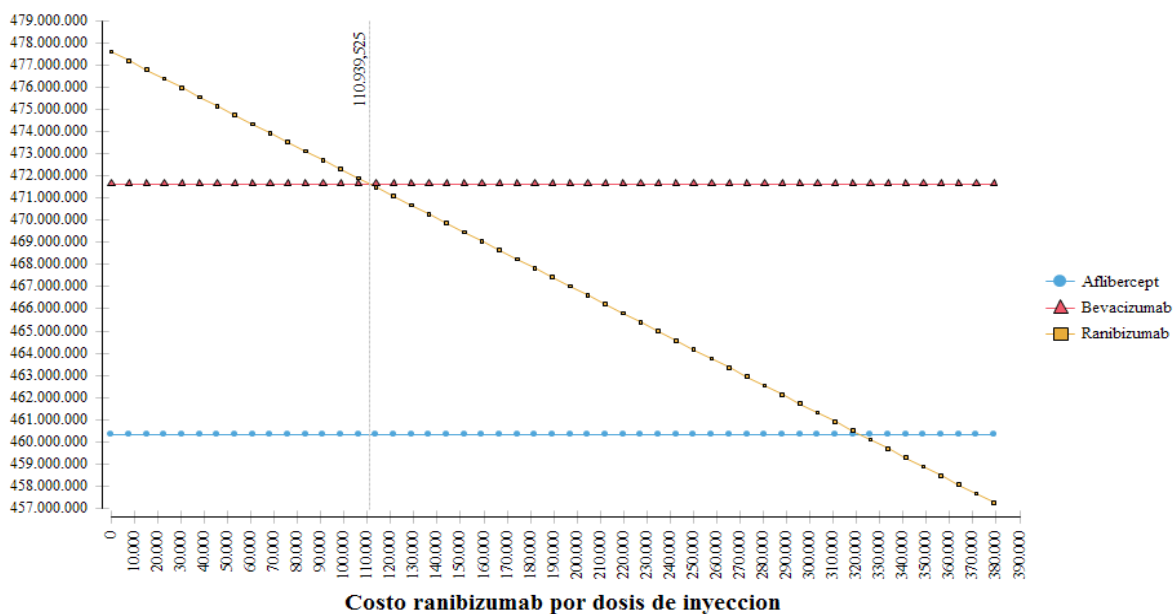
La figura 3 muestra la curva de aceptabilidad para los diferentes tratamientos de edema macular secundario a OVCR, se aprecia que ante una disponibilidad a pagar de hasta 3 PIB per cápita la alternativa con mayor probabilidad de ser costo-efectivas es bevacizumab. A medida que aumenta la disponibilidad a pagar, el aflibercept presenta mayor probabilidad de ser costo-efectivo sin que esta sea la alternativa dominante.

Figura 3. Curva de aceptabilidad.



Ante la baja efectividad de los corticoides, es plausible hacer un análisis determinístico entre los medicamentos antiangiogénicos con el fin de determinar cuál sería el costo al que el ranibizumab sería potencialmente costo efectivo. La figura 4 describe el precio al cual el ranibizumab es potencialmente costo efectivo comparado con bevacizumab con un umbral de tres PIB per cápita, en este caso el precio ranibizumab es de \$ 110.939,52 COP

Figura 4. Análisis de sensibilidad sobre el precio de ranibizumab.



4. Discusión

La oclusión venosa de la retina (OVR) es una obstrucción del sistema venoso de la retina, que puede involucrar la vena central de la retina OVCR. Esta enfermedad puede conducir a pérdida visual severa a causa del edema o isquemia macular, hemorragia vítrea o glaucoma neovascular.(1) El edema macular secundario a OVCR es más común en las personas de tercera edad, alrededor de un 90% de los pacientes son mayores de 50 años, además, es considerada la segunda causa más común de trastorno vascular de la retina después de la retinopatía diabética.

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 por esta enfermedad en el país. Es por esto que atender el edema macular secundario a OVCR se convierte en un desafío para el sistema de salud del país. 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 al comparar los medicamentos antiangiogénicos con los corticoides, los primeros son estrategias costo efectivas con respecto a las segundas. Al hacer un análisis con los antiangiogénicos, los resultados arrojan que ni el ranibizumab ni el aflibercept son estrategias costo efectivas frente al bevacizumab con una disponibilidad a pagar de tres PIB per cápita.

El ranibizumab tan solo es una estrategia dominante cuando es comparada con el implante intravítreo de dexametasona ya que esta última presenta una efectividad mucho menor a un costo más alto. Al comparar con triamcinolona, el ranibizumab es una estrategia potencialmente costo-efectiva al presentar una RICE de \$16.766.497,37 la cual está en el umbral de disponibilidad a pagar para Colombia.

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 la probabilidad de que ranibizumab sea costo efectivas no superan el 1 %, por su parte, el aflibercept aumenta levemente la probabilidad de ser costo efectivo cuando aumenta la disponibilidad a pagar, sin que este aumento sea relevante. Confirmando así, la dominancia que presenta el bevacizumab con respecto a sus comparadores.

Con el fin de determinar el costo al cual el ranibizumab es una alternativa costo efectiva comparada con los demás medicamentos antiangiogénicos, se hizo un análisis en una vía y se identificó que el costo al cual ranibizumab es potencialmente costo efectivo es de \$ 110.936,52 la dosis.

El modelo de Markov propuesto en esta evaluación es un modelo que refleja el curso clínico de la enfermedad. En la literatura aún no se encuentran evaluaciones económicas de similares características a las planteadas en esta evaluación para pacientes con edema macular secundario a OVCR. Tan solo el trabajo de Taylor et al hace un análisis entre ranibizumab y laser de fotocoagulación concluyendo la costo-efectividad del ranibizumab con un umbral de £20,000–30,000. Dada las diferencias es imposible establecer comparaciones entre esta evaluación y la encontrada en la literatura.

Sin embargo, los resultados de esta evaluación van de la misma línea de evaluaciones que comparan estos medicamentos en condiciones de salud similares, como la degeneración macular relacionada a la edad. (9,10) Más aun, los resultados van acorde a lo expresado por los expertos clínicos los cuales expresan que hay un mayor uso de medicamentos antiangiogénicos que los corticoides debido a su efectividad.

Una limitación importante de este estudio es la incertidumbre acerca de los datos utilizados en el análisis. Para este análisis se utilizó un horizonte temporal de 24 años, sin embargo, no hay ensayos clínicos que reporten un seguimiento a la enfermedad más allá de dos años. Por ende, a partir del tercer año se supuso una efectividad idéntica a la reportada para el periodo de seguimiento en cada uno de los ensayos clínicos. En este sentido, sería importante contar con estudios que contemplen un periodo más largo de seguimiento que permita establecer el impacto de estas tecnologías en el largo plazo. Además del periodo de seguimiento, es pertinente la realización de ensayos clínicos en donde se comparen de manera directa los medicamentos utilizados para esta patología, y así disminuir la incertidumbre en las estimaciones de costo-efectividad.

En Colombia no se dispone de un tarifario de los estados de salud que permita calcular los años de vida ajustados por calidad de 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 invita a la realización estudios futuros que valoren la utilidad de los estados de salud referentes a esta evaluación directamente de población colombiana.

Otra de las limitaciones importantes es que los tratamientos dependen de las características de recuperación y asimilación del medicamento de cada uno de los pacientes, es decir, que no existe un protocolo estándar para definir el número de inyecciones anuales con antiangiogénicos por paciente. Según los expertos consultados en el desarrollo de esta evaluación, luego de estabilizar la agudeza visual del paciente se utiliza el protocolo de controlar y extender.

Es importante mencionar que no existen ensayos clínicos que realicen comparaciones cabeza a cabeza entre las opciones terapéuticas objeto de estudio de esta evaluación. Por lo cual, es pertinente la realización de estudios futuros donde se comparen la efectividad de las tecnologías de manera directa, y así contrarrestar la incertidumbre que generan resultados basados en diferentes grupos poblacionales y medición de desenlaces, entre otros.

Los resultados de esta evaluación económica sugieren que es pertinente evaluar la factibilidad de recalcular el precio de aflibercept, ranibizumab y bevacizumab (sobre todo, considerando que este último reporta un uso *off-label* en esta enfermedad), 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 las tres alternativas resultan muy diferentes entre sí. Con respecto a la triamcinolona, a pesar de ser una alternativa que aparece como una opción elegible por su costo esperado, reporta una efectividad esperada mucho menor que la de los medicamentos antiangiogénicos.

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

Los resultados de este análisis de costo-efectividad indican que desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, el ranibizumab a un costo promedio de \$ 758.013,91 por mg y bajo un umbral de disponibilidad a pagar de hasta tres veces el PIB per capital (\$ 47.371.945,61) no es una estrategia costo efectiva frente a bevacizumab y que además es una estrategia dominada frente a aflibercept.

Los medicamentos antiangiogénicos demostraron ser más costo-efectivos comparados con los corticoides. El ranibizumab tan solo es una estrategia dominante cuando es comparada con el implante intravítreo de dexametasona ya que esta última presenta una efectividad mucho menor a un costo más alto. Al comparar con triamcinolona, el ranibizumab es una estrategia potencialmente costo-efectiva al presentar una RICE por debajo de 3 PIB per capital.

Teniendo en cuenta los resultados de esta evaluación, en particular el similar perfil de efectividad de las tecnologías evaluadas, se recomienda establecer un valor de reconocimiento para el ranibizumab y el aflibercept que no sea superior al de bevacizumab (incluyendo los costos de procesamiento). Lo anterior facilitaría el acceso a todas las tecnologías para pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina y el sistema estaría reconociendo un costo de estas tecnologías coherente con el beneficio terapéutico que ofrecen.

6. Referencias bibliográficas

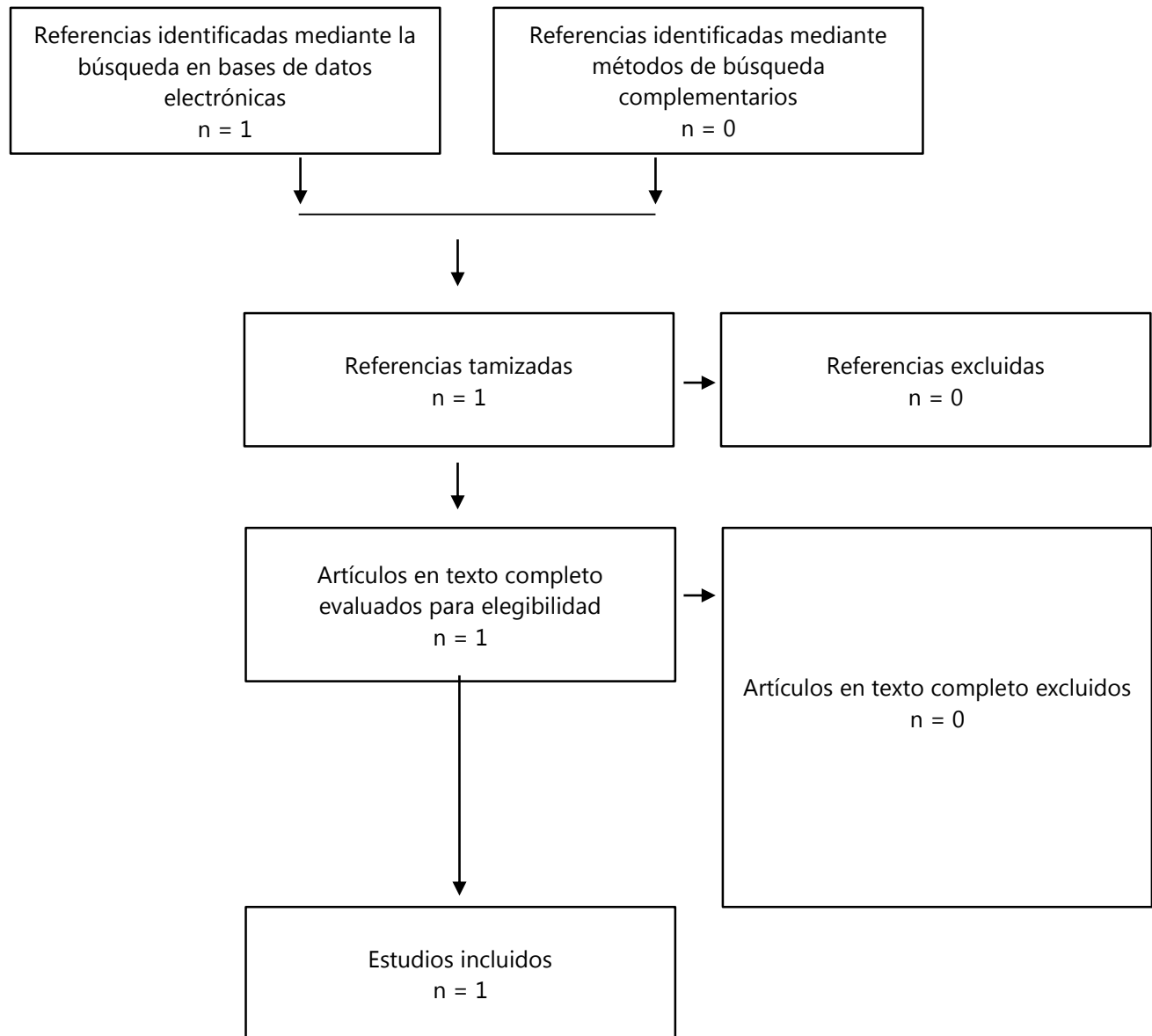
1. Cañon L, Vanegas E, Rodríguez F. Efectividad y seguridad de ranibizumab, comparado con implante intravítreo de dexametasona, fotocoagulación, triamcinolona, bevacizumab y aflibercept, en pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina. Reporte N° 104. [Internet]. 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%20OVCR.pdf#search=ranibizumab>
2. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124–33.e1.
3. 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.
4. Hurley SF, Matthews JP, Guymer RH. Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cost Eff Resour Alloc*. 2008;6(1):12.
5. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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>
11. 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>
12. 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.
13. Ford JA, Clar C, Lois N, Barton S, Thomas S, Court R, et al. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open*. 2014 Feb 10;4(2):e004120–e004120.
14. Abraldes MJ, Zapata MA, Gómez-Ulla F, García-Arumí J. De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012 Dec;87:54–62.
15. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1414–20.e1.
16. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1134–46.e3.
17. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of a Prospective, Randomized Study. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2587–91.
18. 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.
19. Poku E, Brazier J, Carlton J, Ferreira A. Health state utilities in patients with diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2013;13(1):74.
20. Gómez-Ulla F, Abraldes MJ, Basauri E, Fernández M, García-Layana A, Gili P, et al. Guías de práctica clínica de la SERV: manejo de las oclusiones venosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010 Sep;85(9):294–309.

21. A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Observation to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 5. Arch Ophthalmol. 2009 Sep 14;127(9):1101.
22. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions. Ophthalmology. 2012 Apr;119(4):802–9.
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health.
24. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas - SIVICOS [Internet]. [Internet]. 2015. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
25. Truven Health Analytics Micromedex solutions [Internet]. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>.
26. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ranibizumab - Lucentis. Find a Medicine: European Medicines Agency. 2015.
30. DANE. Nacimientos y defunciones, estadísticas vitales [Internet]. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-registros-vitales/nacimientos-y-defunciones/nacimientos-y-defunciones>
31. 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;
32. 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. Invest Ophthalmology Vis Sci. 2005 Nov 1;46(11):4016.

Anexos

Anexo 1. Búsqueda de literatura económica



Anexo 2. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Taylor et al. 2014	Economic Evaluation of RanibizumabRanibizumab for Patients with Retinal Vein Occlusion (RVO)	Modelo de Markov con 9 estados con ciclos mensuales. Horizonte temporal de 2 años. Se utilizó la perspectiva del tercer pagador.	Se concluye que el ranibizumab es un tratamiento costo efectivo comparado con el láser de fotocoagulación.

Anexo 3. Descripción de 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 (50mL), 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 amplía de acuerdo a los resultados 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%, lagrimeo de retina menos del 1%, desprendimiento humor vítreo 2-8%.
	Triamcinolona	no	Indicación fuera de etiqueta	no	4mg/0,05mL en forma de inyección intravítrea. Tratamiento mínimo de seis meses y máximo 12 meses. (Micromedex)	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 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:	Procedimiento endoftalmitis 0,3%, desprendimiento de retina 0,9%, hemorragia intraocular 1,9%, catarata (desarrollo o progreso) 9,9%, uveitis/iritis 6,3%, hipertensión ocular mantenida 2,4% a 3,8,3%.

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
						endofthalmitis, 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: ciprofloxacina 2 gotas c/8h por 5 días.	
	implante intravítreo de dexametasona	No	Si	No	Colocar un implante (0,7mg), mediante inyección intravítrea en el ojo. Puede ser necesario colocar en los dos ojos.	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 oftálmicos que requieren asepsia. Debe hacerse seguimiento a posibles complicaciones ocasionadas por la inyección intravítrea: endofthalmitis, 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	Comunes: oftálmicos: cataratas 2-17%, irritación ocular 7-10%, hemorragia conjuntival 47%-74%, sensación de cuerpo extraño en el ojo 7%-16%, inflamación ocular 4%-18%, dolor en el ojo 17%-35%, incremento de la presión intraocular 7%-24%, anomalías visuales 5%-18%, desprendimiento vítreo 4%-21%, flotadores vítreos 7%-27%. Serios Cardiovasculares: tromboembolismo arterial: 0.8%-10.8%, fibrilación atrial: 1%-5%. Serios Neurológicos: accidente cerebrovascular 0.2%-4.8%. Serios Oftálmicos: iris atrofico: 2%, oclusión de la vena retinal central-isquemia, endofthalmitis: 1.9%, glaucoma: 2%, iridociclitis: 52.9% a

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
						procedimiento.	73.6%, desprendimiento o hemorragia de la retina: 3.9%-25.5%, desgarro de la retina: 1.9%, trombosis de la arteria renal: 2%.
	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 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	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 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 colo-rectal: 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:

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
						espectro después del procedimiento: cirpofloxacin 2 gotas c/8h por 5 días.	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%, 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 cardíaca 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

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
							(cáncer de cuello uterino: 8.3%), hemorragia gastrointestinal (carcinoma colo-rectal: 19%-24%), perforación gastrointestinal: 0.3%-3.2%, hematemesis y fistula traqueoesofágica. Serios hematológicos: trombosis venosa 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%), microangiopatía trombótica. Serios Reproductivos: fistula tracto digestivo-sistema

Intervención	Comparador	Inclusión en el POS	Indicación de registro sanitario	Control de precios	Dosis	Requerimientos de uso	Posibles eventos adversos
							reproductor femenino (cáncer de cuello uterino: 8.2%), sangrado vaginal no menstrual (carcinoma colo-rectal: 4%), fistula vaginal. Serios Respiratorio: fistula broncopleur, 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 edema macular secundario a OVCR.

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 Edema/ (4838) 2 (macular adj5 edema).tw. (6485) 3 (irvine-gass adj5 syndrome).tw. (77) 4 (irvine gass adj5 syndrome).tw. (77) 5 (cystoid adj5 macular adj5 dystrophy).tw. (27) 6 (central adj5 retinal adj5 edema adj5 cystoid).tw. (25) 7 or/1-6 (8117) 8 EuroQol-5D.tw. (657) 9 eq 5d.tw. (3642) 10 eq-5d.tw. (3642) 11 eq5d.tw. (239) 12 or/8-11 (4204) 13 7 and 12 (8)
Referencias identificadas	8



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](#)