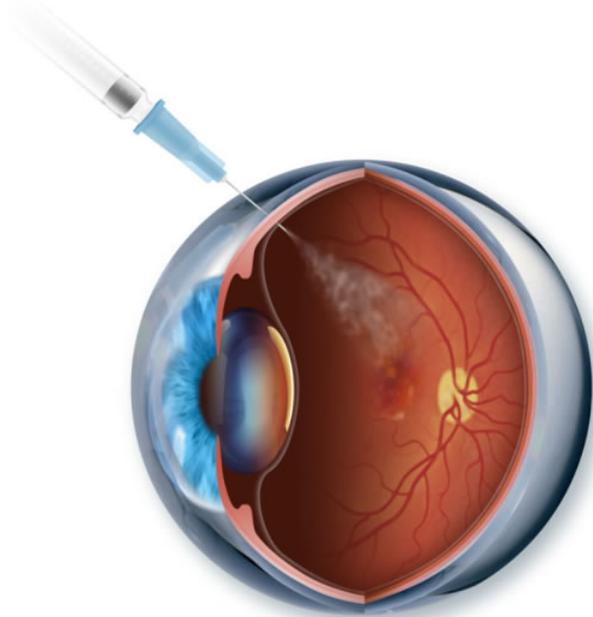


# Evidencias en relación coste/ eficacia de los fármacos anti-VEGF



# Índice

1. Introducción
2. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) neovascular
3. Edema Macular Diabético
4. Trombosis Venosas Retinianas
5. Conclusiones

# Índice

## **1. Introducción**

2. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) neovascular

3. Edema Macular Diabético

4. Trombosis Venosas Retinianas

5. Conclusiones

# 1.- Introducción

- QALY: Quality Adjusted Life Year
- Medida de resultado de una intervención sanitaria que combina cantidad y calidad de vida.
- Unidad de preferencia de los individuos en cuanto a calidad de vida relacionada con la salud → un año de vida en que la calidad es:
  - 1: perfecta
  - 0: muerte
- Medida estándar, aunque con limitaciones en estudios de investigación referentes a la visión (no clara relación directa con ganancia visual en letas del optotipo ETDRS, por ejemplo).

Kymes SM. Is it time to move beyond the QALY in vision research? *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(2):63-5.

# 1.- Introducción

- Estudio comparativo llevado a cabo en Suiza.
- 315 pacientes seguidos entre 1 y 99 meses.

Table 1. Summary of cost for patient group and type of treatment.

Swiss Franc [CHF]	all (SD)	DME (vs. AMD) (95% CI)	p-value	RVO (vs. AMD) (95% CI)	p-value
Av. global cost /month	2023.44 (2684.13)	+2174.88 (1094.50–3255.27)	<0.001	+284.71 (-866.73–1436.15)	0.627
Av. ophthalmologic cost /month	1415.61 CHF (957.72)	+ 188.13 (-180.85–557.11)	0.316	- 0.40 (-393.65–392.85)	0.998
Comparison of treatments for AMD		Ranibizumab vs. Aflibercept (95% CI)	p-value		
Av. global cost /month	1711.60 (1305.36)	-679.77* (-2052.51–692.97)	0.330		
Av. ophthalmologic cost /month	1350.74 (886.29)	-264.37* (-1163.76–635.22)	0.563		

\*adjusted for patients' age, female gender, baseline visual acuity and number of injections.

Schmid MK, Reich O, Faes L, Boehni SC, Bittner M, Howell JP et al. Comparison of Outcomes and Costs of Ranibizumab and Aflibercept Treatment in Real-Life. PLoS One. 2015;10(8):e0135050.

# Índice

1. Introducción
- 2. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) neovascular**
3. Edema Macular Diabético
4. Trombosis Venosas Retinianas
5. Conclusiones

## 2.- DMAE

- Ranibizumab y bevacizumab tienen una eficacia similar en el tratamiento de la DMAE neovascular → **evidencia 1b**.

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet. 2013;382(9900):1258-67.

## 2.- DMAE

- Análisis de coste-utilidad de los pacientes incluidos en el ensayo MARINA (n = 716), con membranas neovasculares ocultas o mínimamente clásicas.
- El tratamiento con ranibizumab para la DMAE neovascular confiere 0,710 QALY, lo que representa una mejoría del 10,4% en la calidad de vida.
- Coste total por paciente a los 2 años de tratamiento: 53.204\$ (85,1% atribuibles al coste del fármaco).
- Coste-utilidad: 74.169\$/QALY.

Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J. A value-based medicina analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1039-45.

## 2.- DMAE

- Revisión retrospectiva de las inyecciones antiangiogénicas administradas en 2008 por el sistema Medicare para el tratamiento de la DMAE.
- 222.886 beneficiarios → 824.525 inyecciones.
  - 146.276 (64,4%) recibieron bevacizumab → 480.025 inyecciones (58%).
  - 80.929 (35,6%) recibieron ranibizumab → 336.898 inyecciones (41%).
- Tasas de beneficiarios por cada 100.000 usuarios de Medicare:
  - Bevacizumab: 1.506.
  - Ranibizumab: 1.057.
- Pagos totales por fármaco:
  - Bevacizumab: 20.290.952\$.
  - Ranibizumab: 536.642.693\$.
- **Bevacizumab** supone el **58% de las inyecciones** y un **gasto total 27 veces menor** que ranibizumab.

Brechner RJ, Rosenfield PJ, Babish JD, Caplan S. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare-fee-for-service part B claims file. Am J Ophthalmol. 2011;151(5):887-95.

## 2.- DMAE

- Ensayo de no-inferioridad, aleatorizado, multicéntrico (n = 628).
- 4 grupos: ranibizumab vs bevacizumab → régimen continuo vs discontinuo.
- Sin diferencias significativas en la AV, sensibilidad al contraste, AV de cerca o fuga de fluoresceína al año.
- Menor VEGF sérico con bevacizumab.
- Menos eventos trombóticos con bevacizumab.
- Precio por dosis:
  - Ranibizumab: 742.17£
  - Bevacizumab: 49£
- Precio por dosis:
  - Ranibizumab: 742.17£
  - Bevacizumab: 49£

IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomised trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.

## 2.- DMAE

Table 4. Results of the IVAN Costing Analysis Over a 1-Year Time Horizon

Cost component	Continuous ranibizumab mean (SE)	Discontinuous ranibizumab mean (SE)	Continuous bevacizumab mean (SE)	Discontinuous bevacizumab mean (SE)	Ranibizumab vs. bevacizumab mean (SE)	Continuous vs. discontinuous mean (SE)
VEGF medication	8494 (59)	5212 (160)	546 (9)	380 (13)	Continuous, 7948 (2626)*; discontinuous, 4832 (160)*	Ranibizumab, 3282 (1945)*; bevacizumab, 166 (16)*
Drug administration and monitoring	1047 (12)	993 (14)	1043 (14)	986 (16)	3 (14)	53 (14)*
Hospitalizations, consultations, and medications for expected (serious) adverse events	115 (20)	193 (95)	66 (95)	143 (31)	50 (95)	-77 (95)
Total cost	9656 (68)	6398 (184)	1654 (96)	1509 (39)	Continuous, 8001 (113)*; discontinuous, 4889 (184)*	Ranibizumab, 3258 (193)*; bevacizumab, 145 (97)

- Costes: rani continuo > rani discontinuo > beva continuo = beva discontinuo
- Bevacizumab es más coste-efectivo que ranibizumab para la DMAE a 1 año de tratamiento → **nivel de evidencia 1b.**

IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomised trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.

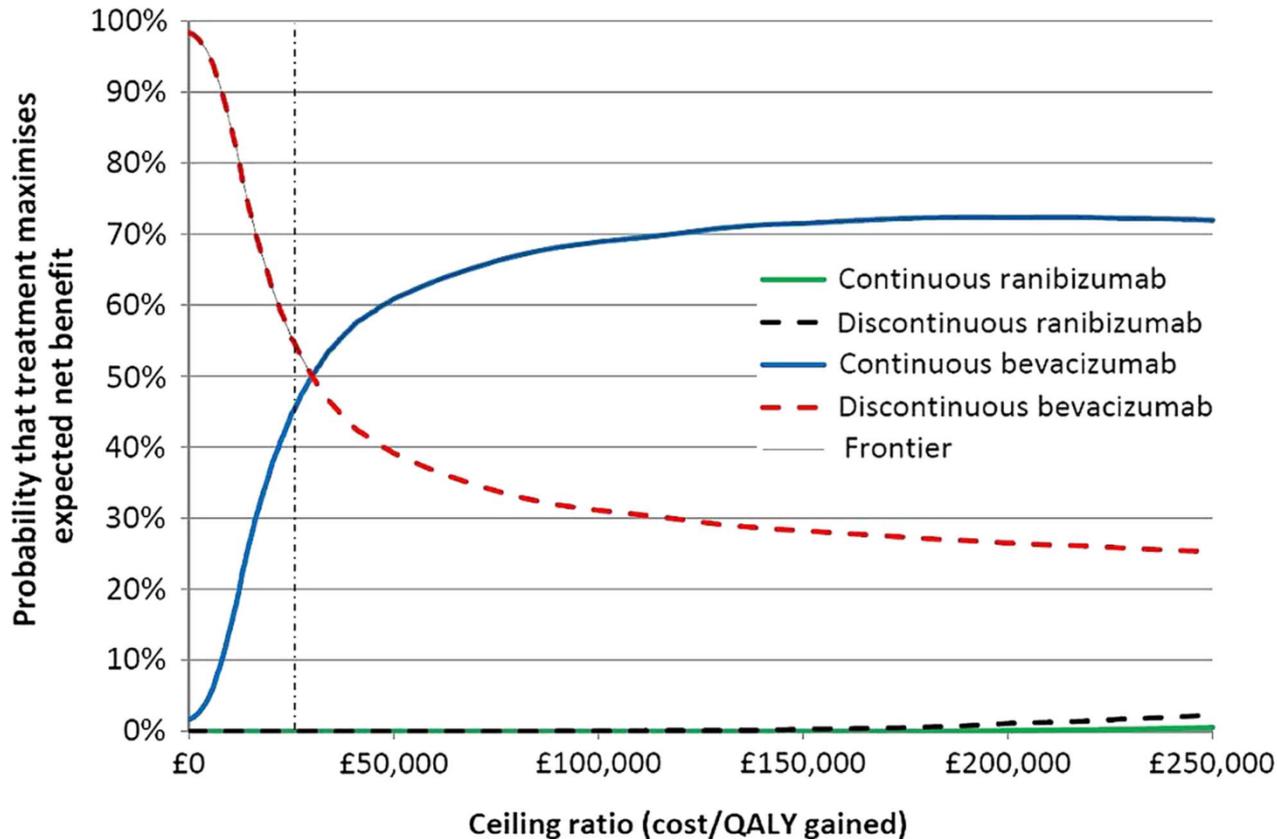
## 2.- DMAE

- Mismo diseño con resultados a 2 años.
- QALYs similares para los 4 brazos de tratamiento.
- El régimen discontinuo es más barato que el continuo para ambos fármacos.
- Coste por paciente a los 2 años:
  - Ranibizumab continuo: 18.590£
  - Bevacizumab discontinuo: 3.002£

Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005094.

## 2.- DMAE

Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005094.



## 2.- DMAE

- El ranibizumab continuo sólo es coste-efectivo respecto al bevacizumab continuo si el NHS está dispuesto a pagar >3.500.000£ por QALY.
- En régimen discontinuo, el bevacizumab ahorra 8.498£ por paciente al NHS comparado con ranibizumab continuo.
- En Inglaterra, supondría un ahorro de 102 millones de libras al año.
- La estrategia más coste-efectiva para el NHS a los 2 años en la DMAE es el bevacizumab discontinuo → **nivel de evidencia 1b.**

Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005094.

## 2.- DMAE

- Razón coste-efectividad incremental de aflibercept vs bevacizumab mensual: 801.228 €/QALY.
- Razón coste-efectividad incremental de aflibercept vs ranibizumab según necesidad: -3.716.943 €/QALY.
- Un cambio de un 20% en los parámetros del modelo o un mayor seguimiento no alteran las conclusiones.

Vottonen P, Kankaampää E. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model. Acta Ophthalmol. 2016;94(7):652-6.

## 2.- DMAE

- Modelo matemático con horizonte a 20 años.
- Datos procedentes del estudio CATT.
- Razón coste-efectividad incremental:
  - Bevacizumab mensual vs bevacizumab según necesidad: 242.357 \$/QALY.
  - Ranibizumab mensual vs bevacizumab mensual: >10 millones de \$/QALY (aporta 0,02 QALY más).
- Incluso si todos los pacientes del estudio con bevacizumab mensual perdieran una línea de AV y todos los del grupo de ranibizumab la mantuvieran, el ranibizumab según necesidad tendría una razón coste-efectividad incremental de 97.340 \$/QALY.

Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, Lee PP, Hutton DW. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:936-45.

# Índice

1. Introducción
2. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) neovascular
- 3. Edema Macular Diabético**
4. Trombosis Venosas Retinianas
5. Conclusiones

# 3.- Edema Macular Diabético

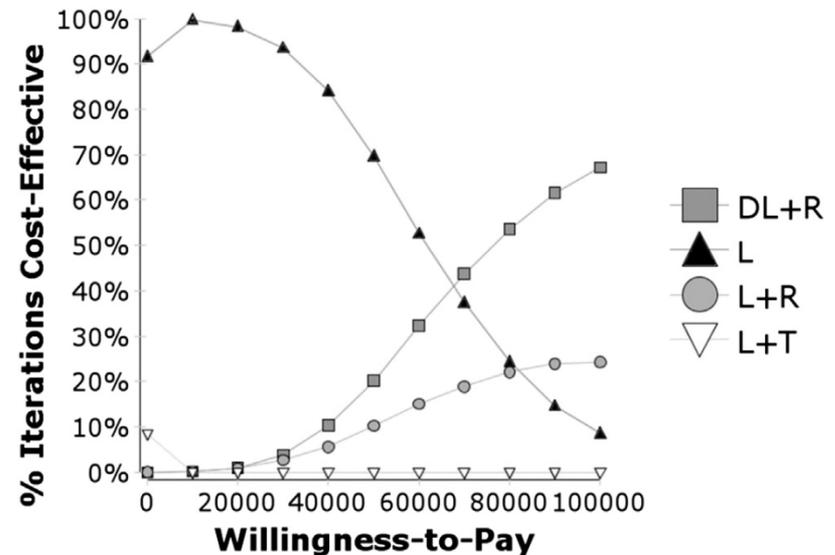
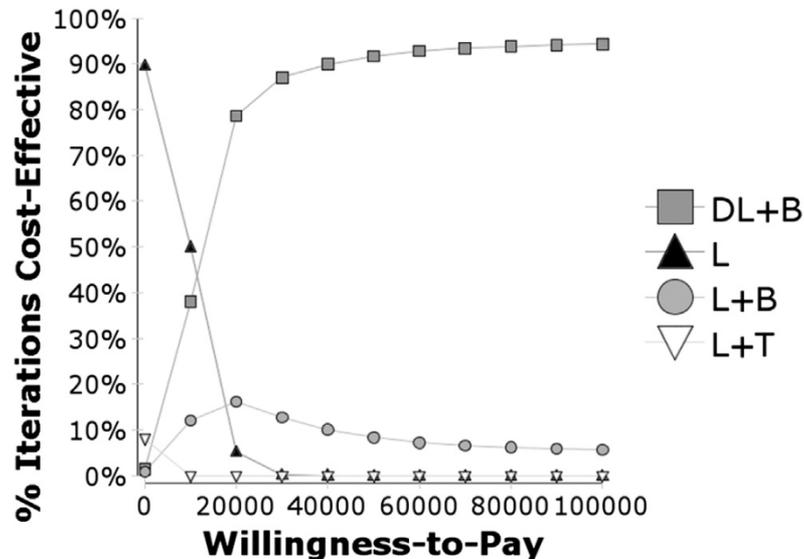
- Modelo matemático con datos procedentes del ensayo DRCR.net
- Opciones de tratamiento:
  - Láser focal (control).
  - Láser focal + ranibizumab.
  - Láser focal + bevacizumab.
  - Láser focal + triamcinolona.

Stein JD, Newman-Casey PA, Kim DD, Nwanyanwu KH, Johnson MW, Hutton DW. Cost-effectiveness of various interventions for newly diagnosed diabetic macular edema. *Ophthalmology*.

2013;120(9):1835-42

# 3.- Edema Macular Diabético

- Asumiendo equivalencia en efectividad terapéutica y efectos adversos, bevacizumab es la opción que aporta más coste-utilidad para el manejo del EMD → **evidencia 1b**.



Stein JD, Newman-Casey PA, Kim DD, Nwanyanwu KH, Johnson MW, Hutton DW. Cost-effectiveness of various interventions for newly diagnosed diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1835-42

# 3.- Edema Macular Diabético

- Análisis post hoc de un ensayo clínico, aleatorizado (n = 660).
- 3 brazos: aflibercept, ranibizumab y bevacizumab.
- QALYs: aflibercept > bevacizumab.
- Costes por participante y año: aflibercept > ranibizumab > bevacizumab.
  - Aflibercept: 26.100\$.
  - Bevacizumab: 4.100\$.
  - Ranibizumab: 18.600\$.
- Coste-efectividad incremental a un año comparando con bevacizumab (costes mayores en el grupo de peor AV basal):
  - Aflibercept vs bevacizumab: 1.100.000\$/QALY.
  - Ranibizumab vs bevacizumab: 1.730.000\$/QALY.
  - Aflibercept vs ranibizumab: 648.000\$/QALY.

Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Bover DS, Brown DM et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. JAMA Ophthalmol. 2016;134(1):95-9.

# 3.- Edema Macular Diabético

- Aflibercept y ranibizumab no son coste-efectivos comparados con bevacizumab en el tratamiento del EMD → **nivel de evidencia 1b.**
- Aflibercept no es coste-efectivo comparado con ranibizumab en el tratamiento del EMD → **nivel de evidencia 1b.**
- Bevacizumab debiera ser el tratamiento de primera línea del EMD en base a su coste-efectividad si la pérdida visual es leve.
- Los beneficios en AV son mayores con aflibercept si la pérdida visual inicial es mayor.

Heler JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Bover DS, Brown DM et al. Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice. JAMA Ophthalmol. 2016;134(1):95-9.

# 3.- Edema Macular Diabético

- Análisis post hoc de un ensayo clínico, con resultados a 1 y 2 años.
- Coste por dosis de tratamiento:
  - Aflibercept: 1.850\$.
  - Bevacizumab: 60\$.
  - Ranibizumab: 1.170\$.
- Independientemente del horizonte temporal, la variabilidad de costes, un mayor perfil de seguridad o variaciones en la conversión a QALYs, bevacizumab es la terapia más coste-efectiva en comparación con aflibercept y bevacizumab para el manejo del EMD → **evidencia 1b**.

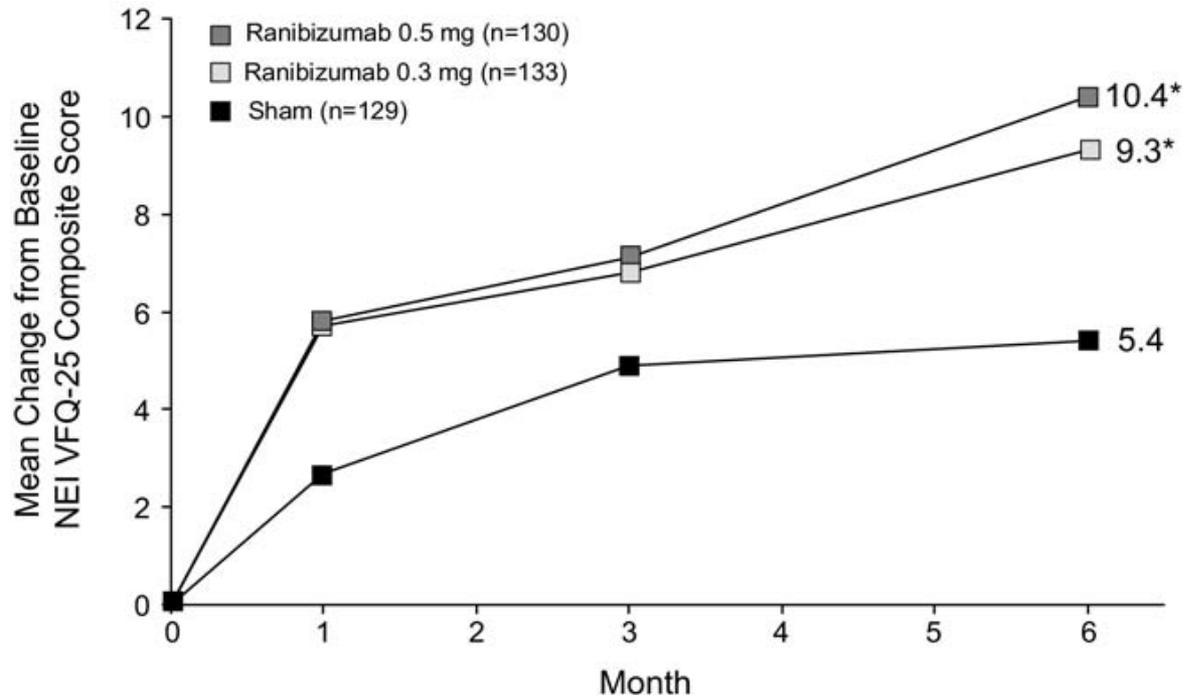
Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636-43.

# Índice

1. Introducción
2. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) neovascular
3. Edema Macular Diabético
- 4. Trombosis Venosas Retinianas**
5. Conclusiones

# 4.- Trombosis Venosas Retinianas

- Estudio BRAVO: ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con inyección simulada.



Campochiaro PA, Heler JS, Feiner L, Gray S, Saroi N, Rundle AC et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-12.

# 4.- Trombosis Venosas Retinianas

- Revisión retrospectiva de una serie de 52 pacientes con ORVR sometidos a régimen T&E de bevacizumab (2009-2012).

TABLE 1

Average Medicare Allowable Rates, CPT and J Codes for Interventions Associated With Management of Macular Edema Secondary to BRVO

CPT/J Codes	Item	Cost
99204	Initial examination	\$156.65
99214	Follow-up examination	\$101.57
92235	Fluorescein angiogram	\$105.61
67028	Intravitreal injection	\$99.49
92134	OCT	\$43.56
J9035	Avastin	\$50.45
J2778	Lucentis	\$2,000.00

BRVO = branch retinal vein occlusion; CPT = Current Procedural Terminology; OCT = optical coherence tomography.

- Número de inyecciones en 1 año: 8,2 (7,8-8,6); mediana: 8,0.
- Extensión a 12 semanas en el 36,5% de los pacientes.
- Coste directo: 2.580,26\$ por paciente y año.

Rush RB, Suminovic MP, Aragon AV 2nd, Yarasaga JE. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(3):212-6.

# 4.- Trombosis Venosas Retinianas

- Modelo matemático de coste-utilidad en base a los ensayos BRAVO, CRUISE y HORIZON.

	Ranibizumab	Observation	Grid laser photocoagulation	Incremental
<b>BRVO</b>				
Total costs	£17,908	£9767		£8141
QALYs	8.516	7.998		0.518
Months without blindness	194	181		12
Incremental cost per QALY				£15,710
Incremental cost per month free of blindness				£658
<b>CRVO</b>				
Total costs	£20,646		£11,430	£9216
QALYs	7.383		6.844	0.539
Months without blindness	171		150	22
Incremental cost per QALY				£17,103
Incremental cost per month free from blindness				£423

BRVO, branch retinal vein occlusion; CRVO, central retinal vein occlusion; QALY, quality-adjusted life-year.

- Ranibizumab es un tratamiento coste-efectivo para la OVR en comparación con el láser (ORVR) y la observación (OVCR) → **evidencia 1b.**

Taylor M, Serbetci E, Ferreira A, Gairy K, Lewis L, Blouin J, Mitchell P. A United Kingdom based economic evaluation of ranibizumab for patients with retinal vein occlusion (RVO). J Med Econ. 2014;17(6): 423-34.

## 4.- Trombosis Venosas Retinianas

- Modelo matemático de coste-utilidad en base al ensayo BRAVO (ranibizumab) y de un metaanálisis de la bibliografía publicada para aflibercept.
- Coste anual por tratamiento:
  - Ranibizumab: 15.273£.
  - Aflibercept: 17.347£.
- Análisis incremental: ranibizumab → +0.0120 QALYs.
- Beneficio económico con un umbral de 20.000€/QALY: 2.314£.
- Ranibizumab provee de mayor beneficio a un coste económico menor que aflibercept → **evidencia 1b.**

Adedokun L, Burke C. Cost-Effectiveness of Ranibizumab Versus Aflibercept for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: A UK Healthcare Perspective. Adv Ther. 2016;33(1): 116-28.

# Índice

1. Introducción
2. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) neovascular
3. Edema Macular Diabético
4. Trombosis Venosas Retinianas
- 5. Conclusiones**

# 5.- Conclusiones

- Bevacizumab es una terapia más barata que ranibizumab y aflibercept.
- Según la evidencia disponible, en los análisis farmacoeconómicos **bevacizumab** se muestra como la opción con **mayor coste-efectividad y coste-utilidad** de entre las terapias antiVEGF para todas las indicaciones:
  - Degeneración Macular Asociada a la Edad
  - Edema Macular Diabético
  - Trombosis Venosas Retinianas
- No se han encontrado estudios farmacoeconómicos en cuanto al empleo de antiVEGF en la miopía patológica.
- Para obtener unos resultados equiparables en coste-efectividad, dada la diferencia de precio entre los distintos antiVEGF, debería haber una diferencia proporcional entre su efectividad.
- El empleo de bevacizumab en Europa, no obstante, se realiza **fuera de indicación (off-label)**.
- Los estudios siguen los costes existentes en EEUU y Reino Unido.

# 5.- Conclusiones

- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones:

## **Artículo 7. Manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos.**

1. **Con el fin de mejorar la eficacia** en el uso de los medicamentos **en el ámbito hospitalario**, las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de **farmacia hospitalaria** de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo **operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos**.

2. La acreditación prevista en el apartado anterior se efectuará de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica aplicables al caso por los servicios de farmacia hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas.

3. Las guías de manipulación, fraccionamiento y dosificación personalizada se elaborarán bajo la tutela de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, recabando al efecto la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de expertos de reconocido prestigio.

**Muchas gracias por su atención**

