ANÁLISIS ECONÓMICO COMPARATIVO ENTRE AFLIBERCEPT Y RANIBIZUMAB PARA PACIENTES CON ALTERACIÓN VISUAL DEBIDO AL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

García N[1]; Mondejar J[2]; Granell M[3]

[1] Bayer Hispania, S.L.

XXXVII Jornadas de Economía de la Salud

BAYER

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

- El Edema Macular Diabético (EMD) es una complicación de la retinopatia diabética determinada por la acumulación de liquido en el área de la mácula, responsable de la visión central[1]. El EMD es la principal causa de deterioro visual en pacientes diabéticos, con una gran afectación a personas en edad laboral[1,2].
- La fisiopatologia del EMD está caracterizada por un aumento de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), promotor de la angiogénesis, provocando un incremento de la permeabilidad vascular y facilitando la filtración de liquido desde los compartimentos intravasculares[3,4,5].
- La pérdida de visión provocada por el EMD reduce la independencia de los pacientes, afectando la capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas de forma proporcional a la pérdida de lineas de visión. En la población activa, dichas pérdidas de lineas de visión pueden generar importantes perjuicios en la productividad laboral, asociándose también con un descenso de las habilidades funcionales y la calidad de vida[6,7,8], lo que resulta en un aumento en la utilización de los recursos sanitarios.
- Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado con gran afinidad de unión a las isoformas del VEGF-A, mientras que Aflibercept es una proteina de fusión totalmente humana que se une a todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PIGF, con mayor afinidad que receptores naturales[9,10,11]. Siendo ambos fármacos anti-VEGF aprobados para la indicación del EMD.
- **El objetivo de este estudio es estimar el coste de la ganancia de una línea de visión con los diferentes anti-VEGF autorizados en la indicación del EMD.**

MATERIAL Y MÉTODOS

- Las pautas comparadas fueron ranibizumab 0.5 mg (pro re nata-PRN y mediante una pauta Treat and Extend-T&E) y aflibercept 2 mg cada 8 semanas (2q8) tras 5 dosis mensuales iniciales.
- Se revisó los resultados de los siguientes estudios clinicos de fase III para obtener los datos de eficacia y número de dosis de cada tratamiento:
 - RESTORE[12,13] (n=345): Pivotal, multicéntrico. (Ranibizumab PRN).
 - VIVID[14,15] (n=406) y VISTA[14,15] (n=466): Pivotales, multicéntricos. (Aflibercept 2q8).
 - RETAIN[16] (n=372): Estudio prospectivo. 24 meses. (Ranibizumab T&E).
- Las principales caracteristicas de la población de estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales características de la población de estudio

	Estudio clínico			
	RETAIN	RESTORE	VIVID	VISTA
Brazo del estudio	Ranibizumab 0,5 mg T&E (n=128)	Ranibizumab 0,5 mg PRN (n=116)	Aflibercept 2q8 (n=135)	Aflibercept 2q8 (n=151)
Media de edad, años	63	62,9	64,2	63,1
Género, % Masculino	60,2	62,9	64,2	51,7
Femenino	39,8	37,1	34,8	48,3
Media MAVC inicial (letras ETDRS)	63,9	64,8	58,8	59,4

MAVC: Mejora Agudeza Visual Corregida; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

- La variable principal de eficacia utilizada fue el cambio medio de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), medida mediante la puntuación de letras del ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y un horizonte temporal de 2 años.
- Para realizar el análisis se recopilaron los datos necesarios de los diferentes ensayos clinicos mostrados en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados obtenidos referentes a los diferentes ensayos clínicos

Estudio clínico	Brazo	Número medio de inyecciones	Cambio medio en MAVC (letras ETDRS)
RESTORE	Ranibizumab 0,5 mg PRN	11,3	7,9
RETAIN	Ranibizumab 0,5 mg T&E	12,8	6,49
VIVID. VISTA	Aflibercept 2q8	13,55	10,25

MAVC: Mejora Agudeza Visual Corregida; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Resultados a dos años.

- Los costes farmacológicos se calcularon teniendo en cuenta el coste para el SNS, aplicando la deducción establecida por el Real Decreto 8/2010[17] sobre el precio del fármaco para el sistema público de salud en España y los costes unitarios de los recursos sanitarios no farmacológicos se obtuvieron de bases de datos de costes sanitarios[18] (Tabla 3).

Tabla 3. Costes utilizados

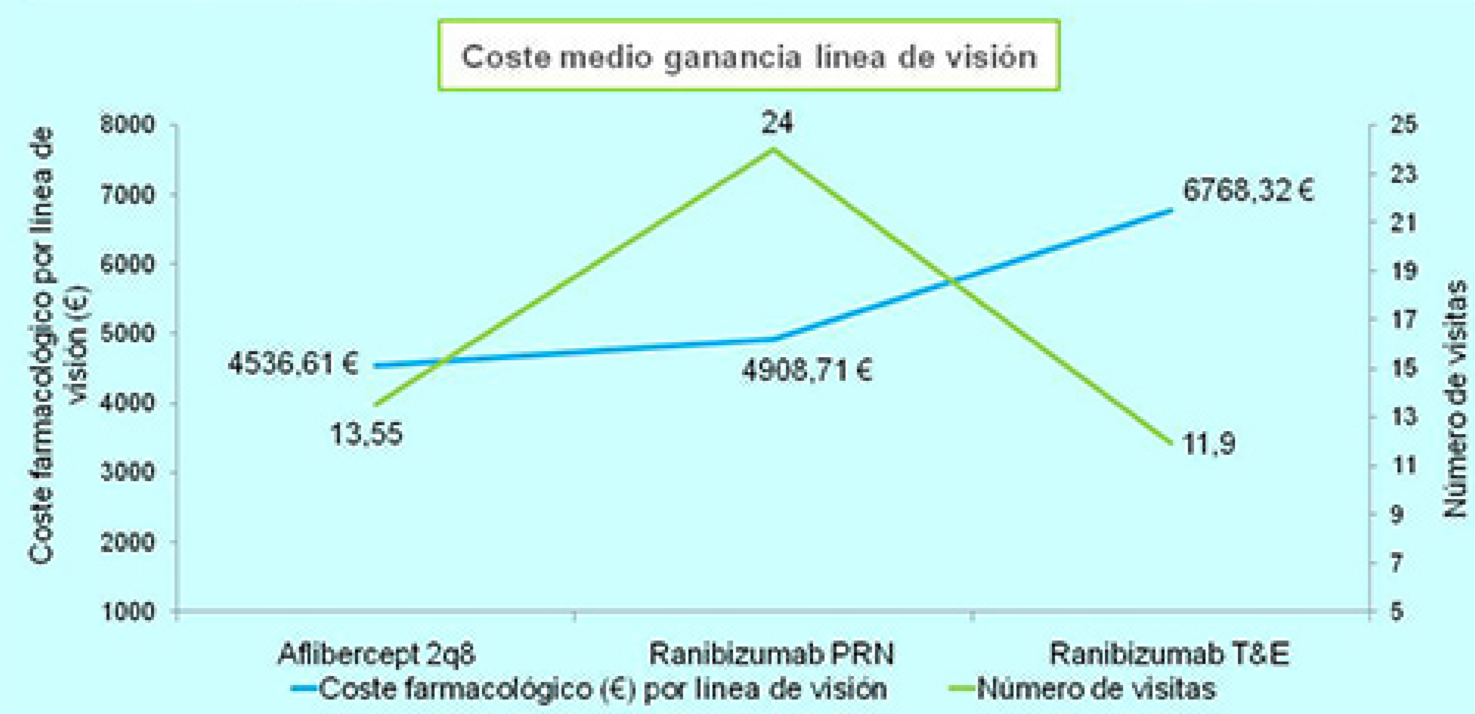
Tipo de coste	Descripción	Coste
PVL notificado deducido[16]	Ranibizumab	686,35€
	Aflibercept	686,35€
Visita oftalmológica[17]	Primera consulta	231,31€
	Consulta sucesiva	117,86€

RESULTADOS

- El coste medio farmacológico por cada linea de visión en el tratamiento del EMD fue de 4.536,61€ para aflibercept 2q8, 4.908,71€ para ranibizumab PRN y 6.768,32€ para ranibizumab T&E (Figura 1).

Figura 1. Relación del número medio de visitas oftalmológicas con el coste farmacológico medio para la ganancia de una línea de visión en el tratamiento del EMD

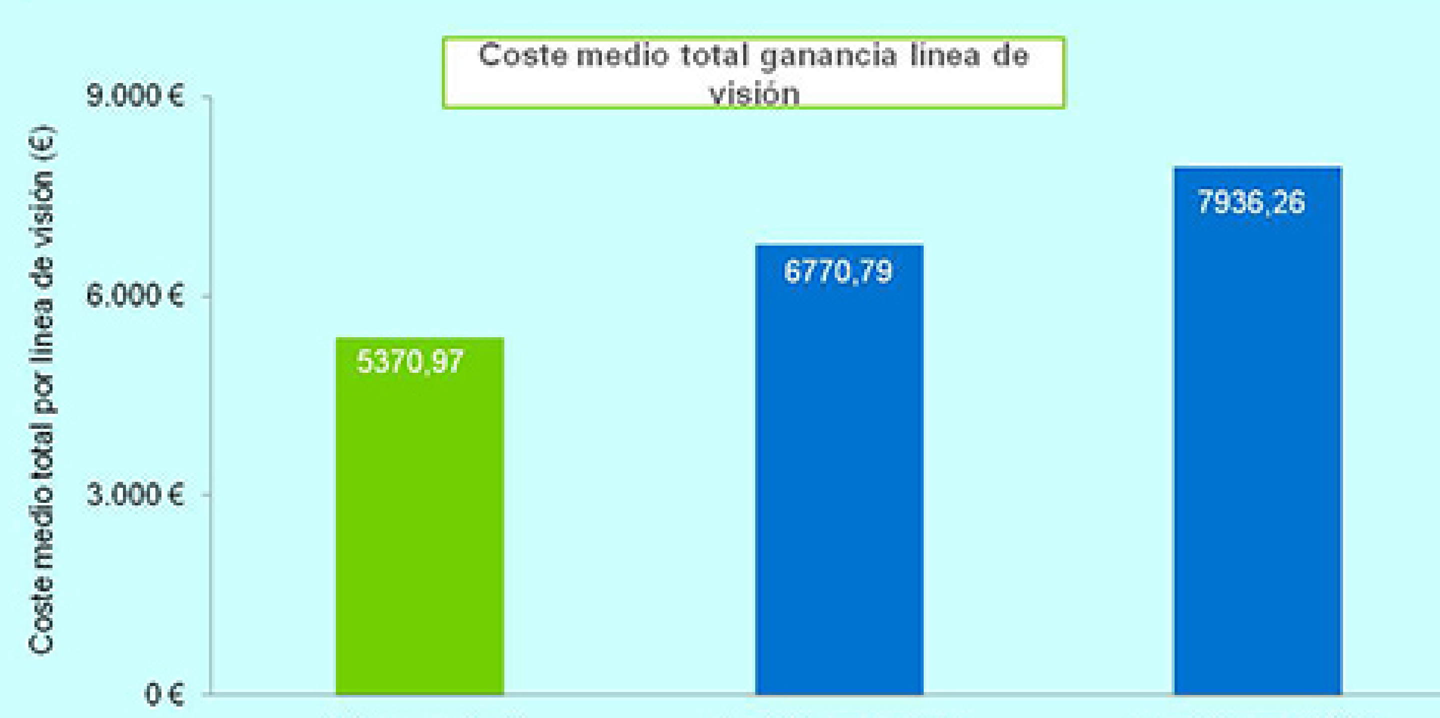
Terapia anti-VEGF	Número medio de visitas	Coste farmacológico por línea de visión
Ranibizumab PRN	24	4.908,71€
Ranibizumab T&E	11,9	6.768,32€
Aflibercept 2q8	13,55	4.536,61€


Coste medio ganancia linea de visión
Coste farmacológico por linea de visión (€)
Número de visitas
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
25
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
4536,61 €
4908,71 €
6768,32 €
13,55
24
11,9
Aflibercept 2q8
Ranibizumab PRN
Ranibizumab T&E
Coste farmacológico (€) por linea de visión
Número de visitas

- El coste medio total de la ganancia de una linea de visión en el tratamiento del EMD fue de 5.370,97€ para aflibercept 2q8, 6.770,79€ para ranibizumab PRN y 7.936,26€ para ranibizumab T&E (Figura 2).

Figura 2. Representación gráfica del coste medio total de ganar una línea de visión en las diferentes pautas de tratamiento anti-VEGF para el EMD

Terapia anti-VEGF	Coste medio visitas	Coste medio total
Ranibizumab PRN	2.942,09€	6.770,79€
Ranibizumab T&E	1.515,98€	7.936,26€
Aflibercept 2q8	1.710,45€	5.370,97€


Coste medio total ganancia linea de visión
Coste medio total por linea de visión (€)
9.000 €
6.000 €
3.000 €
0 €
5370,97
6770,79
7936,26
Aflibercept 2q8
Ranibizumab PRN
Ranibizumab T&E

CONCLUSIONES

- **En base a los ensayos clínicos de los tratamientos anti-VEGF de uso intraocular, para obtener una línea de visión en el tratamiento del EMD aflibercept seria más eficiente que ranibizumab.**

BIBLIOGRAFÍA: 1) Javey G, Schwartz S, Flynn HW. Exp Diabetes Res. 2012:548732. 2) Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. Ophthalmic Epidemiol 2007:14:179–183. 3) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-676. 4) Rudge JS, Joffe E, Cao J, et al. Clinical development of VEGF Trap. In: Figg WD, Folkman J, eds. Angiogenesis: An Integrative Approach From Science to Medicine. New York, NY: Springer; 2008:415-420. 5) Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):667-668. 6) Harisprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophtalmol 2008;92:89-92. 7) Fenwick EK, Pesudovs K, Pees G et at. Republished article: The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. Postgrad Med J. 2012;88(1037):167-75. 8) Fenwick EK, Pesudovs K, Khadka J et al. The impact of diabetic retinopathy on quality of life: qualitative findings from an item bank development project. Qual Life Res 2012;21(10):1771-82. 9) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419–31. 10) Heier JS. VEGF trap-eye for exudative AMD. Retinal Physician. 2009. 11) Zhang A, Singh SK, Shirts MR, Kumar S, Fernandez EJ. Distinct aggregation mechanisms of monoclonal antibody under thermal and freeze-thaw stresses revealed by hydrogen exchange. Pharm Res. 2012;29(1):236-250. 12) Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. on behalf of the RESTORE study group. The RESTORE Study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):615-625. 13) U. Schmidt-Erfurth, G.E. Lang, F.G. Holz, The RESTORE Extension Study Group, et al.Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. Ophthalmology, 121 (2014), pp. 1045–1053. 14) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. Ophtalmology 2014;121:2247-54. 15) Heir JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2016;123:2376-2385. 16) Prünte C, FajnKuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. Br J Ophthalmol doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307249. 17) Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de Mayo 2010:126. Disponible en URL: http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf. Acceso noviembre 2016. 18) eSalud - Información económica del sector sanitario. Disponible en URL: http://www.oblikue.com/bddcostes. Acceso: Noviembre, 2016.

XXXVII Jornadas de Economía de la Salud, Barcelona, 6-8 de septiembre de 2017