

Trabajo de Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Químicas:

*Uso De Anticuerpos Monoclonales En La
Terapia De La Degeneración Macular
Asociada A La Edad: Estudio
Farmacoeconómico*

Tesis Doctoral

Farmacéutico Juan Pablo Real

- 2016 -

Trabajo de Tesis Doctoral realizado en:

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Gladys Esther Granero

COMISIÓN DE TESIS:

Dra. Mariana De Santis

Dra. Maria Rosa Mazzieri

Dra. Cecilia Sanchez

EVALUADOR EXTERNO:

Dra. Nora Patricia Rotstein

*Instituto de Investigaciones Bioquímicas
de Bahía Blanca - UNS*

AGRADECIMIENTOS

Tener que redactar una página para agradecer luego de haber escrito 300 páginas, debería ser la parte más sencilla pero no lo es tanto. Son muchas las personas que han acompañado este proceso y a las que les debo este trabajo final.

Desde lo académico debo comenzar por Mercedes Salamano que fue quien me dio la primera beca para que en forma desinteresada pudiera venir a Córdoba. También agradezco al Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas que me abrió sus puertas para desarrollar una tesis en esta temática. A mi directora y cada uno de los integrantes de la comisión de tesis, que estuvieron a mi lado en cada detalle trabajando arduamente. A Santiago Palma, a quien me es difícil de definir, porque es mi Jefe en lo docente y mi cuñado a nivel familiar, pero siempre ha sido, más que nada, un amigo. Ha sufrido conmigo cada estrés que he vivido en estos años, caminado kilómetros (literalmente) intentando solucionarlos. Al lado de él, y mío, han estado los integrantes del Laboratorio 209, quienes me regalaron su amistad siendo un valor que me llevaré toda la vida, independientemente de lo que haga.

A nivel externo de lo que es la Facultad se encuentran las instituciones que me permitieron revisar seguir la evolución de sus pacientes. Empezando por el Doctor Urrets Zavalía y su secretaria Mercedes Ortega de la Clínica Reina Fabiola de la Ciudad de Córdoba, quienes fueron los primeros en recibirme pero que además me trataron como a uno más y me hicieron las cosas muy fáciles. Que decir de la otra institución, la Clínica Privada Romagosa. Allí no solo pude disfrutar de trabajar con Laura Gramajo, el Doctor Juárez, Guillermo Bolatti, Monica Rodríguez, sino que encontré un compañero y amante de la investigación, el Doctor José Luna Pinto. José no solo me permitió realizar mi investigación, sino que se hizo parte de ella, se comprometió a la misma altura, poniendo todo para que pudiéramos tener éxito.

Finalmente mi familia, la de Santa Fe, mis viejos, mis hermanos y mi abuela, preocupándose por mi bienestar y haciendo todo lo posible para que esa distancia pareciera que no existe. Y la de Córdoba, con Silvia y Daniel, a quienes es difícil no verlos como a mis propios padres porque se comportan como tales en cada gesto del trato y el cariño que he recibido. Y por supuesto, a la persona que ha sufrido más que nadie esta tesis. Que fue la primera en leerla y mi primera editora. A la persona que me ha repetido hasta el cansancio “todo va estar bien” y que me ha dado los mejores abrazos en los momentos más indicados. A vos Dani, mi mujer, mi esposa, mi amiga, mi compañera, a todos, pero especialmente a vos..... **GRACIAS!!!!!!!!!!!!!!**

RESUMEN

La **Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)** es una enfermedad que provoca cambios progresivos a nivel de la mácula con la consiguiente pérdida de la visión central.

La forma húmeda o neovascular de esta enfermedad (DMAE-NV) es responsable del 90 % de los casos de ceguera. El descubrimiento del rol central del factor de crecimiento estimulante del endotelio (VEGF), en la patogénesis de la DMAE-NV, ha llevado al desarrollo de fármacos antiangiogénicos que inhiben la actividad de esta molécula, los cuales han demostrado resultados terapéuticos superadores respecto a las terapias anteriormente disponibles.

En la actualidad existen tres fármacos anti-VEGF aprobados por las autoridades sanitarias para su uso en esta indicación: a) Pegaptanib sódico (no comercializado en la actualidad). b) Ranibizumab (RNB) y c) Aflibercept (AFB). El uso *off label* de Bevacizumab (BVZ), es otra alternativa muy generalizada, debido al bajo costo de sus dosis.

A su vez, cada uno de los fármacos pueden ser usado en 3 tipos de esquemas: el esquema Fijo Mensual (FM), el esquema Pro re Nata (PRN) y el esquema Tratar y Extender (TAE). Estos últimos dos esquemas fueron desarrollados con el objetivo de hacer más eficiente el uso de estos fármacos.

Las diferencias en la farmacocinéticas, el costo y hasta en cuestiones legales que el uso de uno u otro fármaco conlleva, hace que no exista un acuerdo entre los especialistas en retina respecto a qué fármaco anti-VEGF, y en que esquema, debe utilizarse en el tratamiento de la DMAE para obtener los mejores resultados, con la mayor seguridad para el paciente y el menor costo para la sociedad en su conjunto.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, en el marco de esta Tesis Doctoral, se realizó en un estudio farmacoeconómico desde tres abordajes experimentales: 1) Una revisión sistemática de los Ensayos Clínicos Aleatorios (ECA) que comparasen los fármacos anti-VEGF o los esquemas en forma directa. 2) Una evaluación económica basada en el seguimiento por dos años de las historias clínicas de pacientes que iniciaron tratamiento con BVZ y RNB en la práctica clínica (PC) de la ciudad de Córdoba entre los años 2009 y 2012 (estudio observacional. 3) Una evaluación económica basada en un modelo de simulación que comparase los 3 fármacos anti-VEGF en los 3 esquemas terapéuticos, tanto en el escenarios de ECA como en PC del contexto analizado.

La revisión sistemática, demostró que: a) el uso del BVZ, en condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio, produce los mismos resultados terapéuticos que el RNB, aunque BVZ requiere un número mayor de dosis intravítreas e incrementa los eventos adversos. b)

Independientemente del fármaco utilizado, el uso del esquema FM permite a los pacientes alcanzar mejores resultados terapéuticos que mediante el esquema PRN. c) los resultados terapéuticos alcanzados, mediante el uso bimensual del AFB, son equivalentes a aquellos observados en pacientes tratados con el RNB en un esquema Fijo.

Por otra parte, no se encontraron ECA que comparen el AFB con el RNB en otros esquemas terapéuticos para el tratamiento de la DMAE-NV, ni tampoco que lo comparasen con el BVZ. Si bien existe un ECA que compara el esquema TAE con el esquema Fijo, el mismo presenta una muestra demasiado reducida para inferir conclusiones. No se encontraron ECA que comparasen el esquema TAE con el esquema PRN.

Como resultado del estudio retrospectivo basado en datos de pacientes pudo observarse: a) en ambas cohortes (RNB y BVZ) se producía una pérdida significativa de la agudeza visual (AV) durante el tiempo transcurrido entre la consulta al oftalmólogo y la instauración definitiva del tratamiento; b) este tiempo observado era, en ambas cohortes, significativamente superior al mismo tiempo relevado en otros países; c) existía una correlación estadística entre la AV perdida y el tiempo transcurrido; d) el tiempo de demora, en el grupo de RNB, era 4 veces superior al tiempo de retraso observado en el de BVZ, lo que repercutía en una pérdida significativamente mayor que la producida en el grupo tratado con BVZ (156,04 vs 36,87 días, $p < 0,0001$), $(-15,17 \pm 14,9$ vs $-6,21 \pm 8,1$ letras, $p < 0,01$) e) que luego de dos años de iniciado el tratamiento, mientras el grupo tratado con el RNB obtuvo resultados similares a los obtenidos por los grupos placebos de los ECA (cambio promedio de AV -16 letras), el grupo tratado con el BVZ logró resultados similares a los obtenidos con la terapia fotodinámica con Verteporfina (-10 letras de cambio de AV promedio); f) que el costo promedio de dos años de tratamiento, de un paciente tratado con RNB (\$123.561ⁱ), duplicó el costo de tratar a un paciente con BVZ (\$56.618).

Por lo tanto, en el contexto analizado, el BVZ demostró ser la alternativa con la que se obtienen los mejores resultados terapéuticos, siendo, al mismo tiempo, más económica en comparación al tratamiento con el RNB. Es decir, fue la más costo-efectiva.

Finalmente, a partir de los resultados del estudio retrospectivo realizado y de la información obtenida de las revisiones sistematizadas de publicaciones, se diseñó y programó un modelo de simulación de eventos discretos (MSED). Este modelo reproduce la evolución, a largo plazo, de las cohortes de los pacientes tratados con los diferentes fármacos, en diferentes esquemas terapéuticos y en diferentes escenarios para el tratamiento de la DMAE-NV.

Utilizando herramientas estadísticas, se estudió y caracterizó cada una de las variables intervinientes en el sistema (evolución natural de la enfermedad sin tratamiento, respuesta terapéutica, frecuencias de reinyecciones, adherencia a los controles, características demográficas diferenciales de los pacientes). Se definió, para cada una de ellas, una familia

ⁱ Costos estimados según valores de año 2015

de distribución probabilística y los parámetros correspondientes a cada una de dichas distribuciones.

Los resultados del modelo muestran que a pesar que el AFB, en un esquema TAE, mostró los mejores resultados terapéuticos en comparación con el uso de los otros fármacos en todos los esquemas, su alto costo en comparación con BVZ produce que no resulte costo efectivo. El fármaco debería tener un costo del 35% del precio actual poder considerarse costo efectivo desde la perspectiva evaluada en esta tesis.

Tanto en un escenario de ECA, como en la PC, el uso de BVZ, en un esquema TAE, resultó la alternativa terapéutica más costo-efectiva en el tratamiento de la DMAE-NV

En conclusión, el uso de BVZ, en condiciones de un ECA, fue costo efectivo respecto a su uso en la PC. Para imitar las condiciones de un ECA en la práctica clínica analizado se requiere de un sistema de seguimiento personalizado (SSP). La implementación resultaría costo efectivo solo si el mismo tuviese un costo no superior a \$750 dólares por año por paciente.

Abreviaturas y Acrónimos

AFB	Aflibercept
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
APROSS	Administración Provincial de Seguro de Salud
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
AV	Agudeza Visual
AV°	AV de referencia
AV _{90,180,etc}	AV de la visita a los 90 días, 180 días, etc.
AVAC	AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD
AV _{Dx}	AV al diagnóstico
AV _{Inicio}	AV al inicio del tratamiento
BCVA	Mejor AV corregida o Best Corrected Visual Acuity
BVZ	Bevacizumab
CAO	Consejo Argentino de Oftalmología
CE	Costo Efectividad
COPEIS	Comisión Provincial de Ética de la Investigación en Salud
CVRS	Calidad de Vida relacionada con la Salud
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DMAE-NV	DMAE Húmeda, Neovascular o Exudativa
DMP	diferencia de medias ponderada
Dx	Diagnóstico
ECA	Ensayo Clínico Aleatorio o Randomizado
EE	Evaluaciones Económicas
EEM	Evaluaciones Económicas de Medicamento
EETS	Evaluación Económica de las Tecnologías Sanitarias
EMA	Agencia Europea de Medicamento
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
Estado LNV	Estado de lesión neovascular
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
Fecha RF	Fecha de Reactivación Funcional
Fecha RM	Fecha de Reactivación Morfológica
FM	Esquema Fijo Mensual
GEFAL	Groupe d'Evaluation Français Avastin vs Lucentis Study
HC	Historia Clínica
IC	intervalos de confianza
INDEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos
IVAN	A randomised controlled trial of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation
LUCAS	Lucentis compared to Avastin Study
MA	Metaanálisis
MANTA	Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

MSED	Modelo de Simulación de Eventos Discretos
NVC	Neovascularización Coroidea o Lesión Neovascular
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	odds ratio
$P_{<15}$	Proporción de pacientes que conservaron su AV o no perdieron <15 letras ETDRS
$P_{\geq 15}$	Proporción de pacientes que ganaron 15 o más letras ETDRS
PAMI	Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados
PBI	producto bruto interno
PC	Práctica Clínica
PIGF	Factor de Crecimiento Placentario o placental growth factor
PMAX	Representa la cantidad de letras máximas que el paciente puede perder como consecuencia de la enfermedad
PMO	Programa Médico Obligatorio
PRAP	porcentaje de recuperación de la AV perdida
PRAV	porcentaje de recuperación de AV
PRN	Esquema Pro re Nata
RCE	Razón o ratio coste-efectividad
RCEI	Razón, relación o cociente costo efectividad incremental
REPIS	Registro Provincial de Investigaciones en Salud
RFG	Retinofluoreinografía
RMax	es la máxima ganancia en letras que un paciente puede obtener como resultado de la aplicación del tratamiento
RNB	Ranibizumab
RR	riesgos relativos
RS	revisión/es sistemática/s
SAE	Eventos Adversos Severos o Serious Adverse Event
SD	desvio estandar o standard deviation
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SSP	Sistema De Seguimiento Personalizado
TAE	Esquema Tratar y Extender o Treat And Extent
TAP	Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy Study
TAP	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
TDA	tasa de disminución de la adherencia
T_{DX}	Tiempo de Confirmación Diagnóstica
TFD	terapia fotodinámica
Tiempo MAV	Tiempo de simulación que el paciente se encuentra en cada nivel de mejor AV
Tiempo T	Tiempo en tratamiento.
T_{Inicio}	Tiempo de Retraso de inicio de tratamiento
T_m	Tasa de mortalidad
TNR	Tasa de No Respondedores
TRB	tasa diaria de ocurrencia de bilateralidad
TRF	Tiempo para Reactivación Funcional
TRI	Tiempo de reactivación intrínseco
TSF	Tiempo para que se observen síntomas funcionales
TTI	Transformada Inversa
T_{total}	Tiempo de Retraso Total

Umbral CE	3 veces el PBI per cápita del país. Se utilizó el valor de US\$ dólares
OMS	
US\$	dólares
VA	Variable Aleatoria
VAC	Valor actual
VEGF	Factor de Crecimiento Estimulante del Endotelio o Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF165	Isoforma 165 VEGF
VEGFR-1	receptor del VEGF tipo 1
VEGFR-2	receptor del VEGF tipo 2
VF	Valor Futuro
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial
VTS	Tiempo de supresión del VEGF o VEGF time suppression
ΔAV	Cambio medio o promedio de AV

Resumen componentes del MSED

Componte	Descripción
<Adherencia>	Indica la probabilidad de que un paciente se acuda a una <Consulta> oftalmológica programada. Depende del escenario simulado, del tiempo en tratamiento (Tiempo T) y de la Tasa de Disminución de la Adherencia (TDA)
<AV asintótica>	Es la AV que el paciente con DMAE tendería a tener a lo largo del tiempo si el mismo no recibiera tratamiento alguno. Distribución Uniforme (10;20)
<AV inicio>	Es la AV que el paciente presenta en la consulta donde recibe la primera dosis. Depende del AV° y de la perdida de AV en el tiempo entre inicio simulación e inicio de tratamiento.
<AV pre A>	Es la AV que el paciente presenta en el instante previo al cambio de <Estado de LNV> de Inactivo a Activo. Al inicio de la simulación o de la enfermedad esta AV es la <AV pre enfermedad>. En fase de mantenimiento es igual a AV en la <Fecha de RF>
<AV pre DMAE>	Es la AV que la entidad presentaba previo a estar afectado por la enfermedad. Distribución Triangular (min=50 Max=85 moda=75)
<AVMAX>	Representa la AV que el paciente presenta si es respondedor y al tiempo de la ULTIMA DOSIS, no ha sufrido reactivaciones.
<AV°>	Es la AV al inicio de la simulación si el <Estado LNV> es activo. Distribución Normal(57,4; sd=13,6)
<Edad> _A	Es la edad del paciente la cual se calcula al inicio de la simulación y se actualiza a medida que el reloj de la simulación avanza, sumando una unidad cada 365 días. Distribución Normal(77,55;sd=7,6)
<Escenario>	Atributo definido por el operador del modelo. Define las condiciones del contexto en el cual los pacientes serán tratados. Valor Decidido por Operador: 1) ECA (Ensayo Clínico Aleatorio); 2) PC (Practica Clínica de la ciudad de Córdoba)
<Esquema>	Este atributo define la forma en que las dosis del fármaco escogido serán utilizadas. Decidido por Operador: Fijo, PRN o TAE
<Estado de LNV Dx>	Representa el estado de la lesión neovascular según la perspectiva del médico simulado. Depende de <Estado LNV>, de las <consultas> y del uso del <OCT>. Se Inicia como "Inactiva"
<Estado de LNV>	Representa el estado "real" de los vasos neo vasculares que componen la lesión macular. Es dicotómica pudiendo ser Activa o Inactiva. Al inicio de la simulación en ojo 1 siempre es "Activa" y en el ojo 2 depende de porcentaje de Bilateralidad (PB). Si el pacientes es "Respondedor" cambia de "Activa" a "Inactiva" con una <Dosis Intravítrea>.Al inicio de la simulación en ojo 1 siempre es "Activa" y en el ojo 2 depende de porcentaje de Bilateralidad (PB). Se actualiza ante una Dosis Intravítrea (de Activa a Inactiva) o una Reactivación (de Inactiva a Activa)
<Fármaco>	Este atributo define las dosis de que fármaco se aplica cada vez que el paciente recibe una inyección intravítrea de anti-VEGF. Decidido por Operador: 0.5 mg de Ranibizumab (RNB), 1.25 mg de Bevacizumab (BVZ) o 2.0 mg de Aflibecept (AFB);

<Fase del Tratamiento>	Diferentes etapas que una sub-entidad ojo puede atravesar a lo largo del proceso terapéutico. Siempre Inicia en "Fase Diagnostica" y se modifica en forma unidireccional y sin retorno a la fase anterior. Inicia en "Fase Diagnostica"-->"Fase de Carga"-->"Fase Mantenimiento"-->"Muerte"
<Fecha A>	Es la fecha en la que se produce el cambio de <Estado de LNV> de Inactivo a Activo. En la fase Diagnostica esta fecha es igual a la <Fecha de Inicio DMAE> Si al inicio de la simulación, el <Estado de LNV> es Activa, la misma calcula a partir de la <AV ^o > y <AV pre enfermedad>. En la fase de mantenimiento, esta fecha es igual a la <Fecha RF>
<Fecha de inicio>	Fecha simulada en la que se aplica la primera dosis del fármaco. Depende de Tiempo Confirmación DX, Tiempo Inicio de Tratamiento
<Fecha RF>	Fecha de Reactivación Funcional. Fecha en que se produce el cambio de <Estado de LNV> de Inactivo a Activo y el paciente comienza a perder AV. <Fecha RF>=<Fecha Ultima dosis anti-VEGF>+ <TRF>
<Fecha RM>	Fecha de Reactivación Morfológica. Es el día a partir del cual los cambios a nivel morfológicos son evidentes y puede realizarse el diagnostico. <Fecha RM>=<Fecha RF>-21 días
<Horizonte Temporal>	Tiempo de duración de la simulación de cada paciente de no ocurrir la muerte. Se decide por el operador. Hasta 10 años
<Km MAX>	Constante que equivale al tiempo necesario para que el paciente alcance el 50% de la <RMax>. Se calcula por única vez al inicio del tratamiento. Distr. Uniforme (25;40)
<Kmp ajustada>	Es Kmp ajustada al valor de PMAX. Se utiliza para que la velocidad sea independiente de la AV. <Kmp intrínseca>=PMAX/75 letras ETDRS
<Kmp intrínseca>	Es una constante que representa el tiempo que debe transcurrir para que un paciente pierda una cantidad de letras equivalentes al 50% de la perdida máxima posible (<PMAX>AO). Distr. Normal (300; 30)
<PB>	Porcentaje de bilateralidad. Porcentaje de pacientes que presentan ambos ojos afectados al inicio de la simulacion. Valor fijo Equivalente a 11%
<PMAX>	Representa la cantidad de letras máximas que el paciente puede perder como consecuencia de la enfermedad. <PMAX >=<AV pre A>-<AV asintótica>
<PRAP>	Porcentaje de recuperación de la AV perdida. PRAP depende de la AV, presentando una distribución Beta. Se calcula por única vez al inicio del tratamiento. a) 20/20-20/40: PRAP =Dist Beta(1;0,59) b)20/50-20/80: PRAP =Dist Beta(1,1,35);c)20/100-20/160: PRAP =Dist Beta(1,3,1,63); d)20/200-20/320: PRAP =Dist Beta(0,5,2,32)
<PRAV>	Porcentaje de recuperación de AV. Se calcula en la fase de mantenimiento cuando ocurre una reactivación y depende del tiempo desde la Fecha RF. a) Si Fecha <Fecha RF: PRAV=1; b) Si Fecha-Fecha RF<30: PRAV Dist. Normal (74; 75); c) Si Fecha-Fecha RF>30: PRAV Dist. Normal (54;75)
<RMax>	Es la máxima ganancia en letras que un paciente puede obtener como resultado de la aplicación del tratamiento. El mismo representa un porcentaje (PRAP) de la AV perdida en forma previa a recibir la dosis. Esta AV perdida se obtiene de la diferencia entre AV pre DMAE y AV inicio. <RMax>=<AV pre DMAE>-<AV inicio>*<PRAP>
<Sexo> _A	El sexo del paciente junto a la edad actualizada permiten calcular el <Tiempo para la Muerte>. Distr. Binomial (1; 58,5%) (éxito=Femenino)

<Tasa de Descuentos>	Permita ajustar los costos y los beneficios obtenidos en el futuro al valor presente. Es decir convierte el Valor Futuro (VF) en un valor Actual (VAC)
<TDA>	Es la tasa de disminución de la adherencia. La misma se calcula a partir de sortear, al inicio de la simulación, la adherencia a los 24 meses de seguimiento, la cual sigue una distribución Beta ($\alpha=3$; $\beta=5$)
<Tiempo A>	Representa la cantidad de días transcurridos por el paciente con su <Estado de LNV> "Activa". $\langle \text{Tiempo A} \rangle = \langle \text{Fecha} \rangle - \langle \text{Fecha A} \rangle$
<Tiempo para Confirmación Diagnóstica>	Tiempo transcurrido entre Consulta Sospecha y Consulta de Confirmación Diagnóstica. Depende del Escenario Simulado. Si <Escenario>= PC--->Distr. Weibull (0,015;1,3); Si <Escenario>= ECA--->Distr. Uniforme(1;7)
<Tiempos para Inicio de Tratamiento>	Tiempo transcurrido entre Consulta de Confirmación Diagnóstica y el Inicio de Tratamiento. Depende del Escenario Simulado y del Fármaco. Si <Escenario>= ECA--->Distr. Uniforme(1;7); Si <Escenario>= PC : a) <Fármaco>=RNB--->Distr. Weibull (0,00008;1,9); b) <Fármaco>=BVZ--->Distr. Exponencial (0,0635)
<TiempoT>	Tiempo en tratamiento, se define como la diferencia entre la <Fecha> y la <Fecha de Inicio>
<Tipo de Paciente>	Este atributo indica si el paciente es de tipo "Respondedor", es decir que el tratamiento anti-VEGF es efectivo en el produciendo el cambio del <Estado LNV> de "Activo" a "Inactivo". En caso contrario, la lesión se mantendrá activa a pesar de las dosis intravítreas del fármaco. Distr. Binomial (1; 13%) (éxito=No respondedor)
<Tm>	Tasa de mortalidad. Varía según el sexo y la edad del paciente. Se obtiene de la Tasa de Mortalidad por sexo y edad informado del INDEC
<TNR>	Tasa de No Respondedores. Fue calculado a partir de 9 estudios. Su valor de 13% se mantiene fijo a lo largo de la simulación
<TRB>	Tasa riesgo de bilateralidad. 8.1% anual (95% CI, 4.9 –11.9)
<TRF>	Tiempo para Reactivación Funcional. Tiempo para la ocurrencia de la reactivación que se calcula cada vez que ocurre una dosis intravítrea de anti-VEGF. Dist. Normal (TRI;7 días)
<TRI>	Tiempo de reactivación intrínseco. Tiempo promedio que transcurre entre una dosis de anti-VEGF y una reactivación de no haber dosis intermedias. $\langle \text{TRI} \rangle = \langle \text{VTS} \rangle + \langle \text{TSF} \rangle$
<TSF>	Tiempo para que se observen síntomas funcionales. Se calcula al inicio de la simulación por única vez y junto a el VTS conforman el TRI. Dist. Exp (0,0142)
<Utilidad>	CVRS de los pacientes. Preferencias de pacientes con DMAE medidas por Brown y colaboradores según grupo de AV.
<VTS>	Tiempo de supresión del VEGF o VEFG time suppression. Se calcula al inicio de la simulación por única vez y depende del fármaco utilizado. Si <Fármaco>= RNB--> VTS= Dist. Normal (36,4±6,4); Si <Fármaco>= BVZ--> VTS= Dist. Normal (27,4±6,4); Si <Fármaco>= AFB--> VTS=Dist. Normal (70±18)
< Δ AV no recuperada>	Representa el número total de letras perdidas y no recuperadas a lo largo de la fase de mantenimiento del modelo. $\langle \Delta \text{AV no recuperada} \rangle = \langle \text{AV MAX} \rangle - \langle \text{AV pre A} \rangle$

Uso de Anticuerpos Monoclonales en la Terapia de la Degeneración Macular Asociada A La Edad: Estudio Farmacoeconómico

Juan Pablo Real

Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. U.N.C.
Unidad de Investigación en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA). CONICET
2016

Índice

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN GENERAL	1
1. Anátomo-histología del ojo humano	1
1.1 La retina	2
2. La Degeneración Macular Asociada a la Edad	4
2.1 Mecanismos fisiopatológicos de la DMAE	5
2.2 Formas clínicas de la enfermedad	6
2.2.2 Fases avanzadas	7
2.3 Epidemiología	8
2.4 Tratamientos	9
2.5 Terapia Anti-VEGF	10

CAPITULO 2

OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24

CAPITULO 3

REVISION SISTEMATICA Y METAANALISIS	25
1. INTRODUCCIÓN	25
2. OBJETIVO ESPECIFICO	27
3. METODOLOGIA	27
3.1 Criterios de selección	27
3.2 Medidas de resultados	28
3.3 Estrategia de búsqueda	29
3.4 Selección de los estudios	31
3.5 La extracción de los datos y la evaluación de la calidad	32
3.6 Análisis estadísticos	35
3.7 Análisis de sensibilidad y sesgo de publicación	37
3.8 Programas informáticos utilizados	39
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
4.1 Selección y características generales de los estudios incluidos.	40
4.2 Ranibizumab (RNB) vs Bevacizumab (BVZ)	41
4.3 Esquema Mensual vs esquema PRN	49
4.4 Ranibizumab vs Aflibercept	51
4.5 Esquema Fijo Mensual vs esquema TAE	53
5. CONCLUSIONES GENERALES DE LA REVISION	54

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE ESTA REVISIÓN _____ 54

CAPITULO 4

EVALUACION ECONOMICA BASADAS EN DATOS DE PACIENTES _____ 55

1. INTRODUCCION _____	55
1.1 Estudios Farmacoeconómicos _____	56
1.2 Evaluaciones Económicas basadas en datos de pacientes: _____	59
2. OBJETIVOS ESPECIFICOS _____	60
3. METODOLOGÍA _____	60
3.1 Diseño del estudio y criterios de inclusión y exclusión _____	60
3.2 Instituciones seleccionadas _____	61
3.3 Consideraciones éticas _____	62
3.4 Variables registradas y analizadas. _____	62
3.5 Efectividad del tratamiento. _____	63
3.6 Determinación de los Costos asociados al tratamiento de DMAE-NV con anti-VEGF _____	67
3.7 Comparación de Eficiencias _____	71
3.8 Análisis Estadístico _____	71
4. RESULTADOS Y DISCUSION: _____	72
4.1 Selección de la muestra _____	72
4.2 Características basales de la muestra analizada _____	73
4.3 Análisis de la Efectividad _____	75
4.4 Costos asociados al Tratamiento de DMAE-NV con anti-VEGF _____	83
4.5 Comparación de Eficiencias _____	85
4.5 CONCLUSIONES _____	88

CAPITULO 5

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO MATEMÁTICO DE DMAE _____ 89

1. INTRODUCCION _____	89
1.1 Modelos matemáticos _____	90
1.1 Los árboles de decisión _____	90
1.2 Modelos de Markov _____	91
1.3 Modelos de Eventos Discretos _____	92
2. OBJETIVO _____	96
3. METODOLOGIA _____	96
4. RESULTADOS _____	98
4.1 Justificación del modelo elegido _____	98
4.2 Componentes del MSED diseñado _____	99
4.3 Descripción del Funcionamiento del Modelo: _____	124
4.4 Validación del Modelo _____	135
5.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES _____	142

CAPITULO 6

EVALUACION ECONOMICA BASADA EN UN MODELO DE EVENTOS DISCRETOS _____ 143

1. INTRODUCCION _____	143
2. OBJETIVOS _____	144

3. METODOLOGIA	144
4. RESULTADOS Y DISCUSION	146
4.1. Simulación 1: RNB vs BVZ-Eschema Fijo vs PRN	146
4.2. Simulación 2: AFB vs RNB vs BVZ-Eschema PRN vs TAE (Condiciones ideales)	151
4.3 Simulación 3: AFB vs RNB vs BVZ-Eschema PRN vs TAE (Práctica Clínica)	156
5. CONCLUSIONES	162
CONCLUSIONES GENERALES	163
PROYECCIONES	165
Proyecciones terapéuticas	165
Proyecciones científicas	165
Proyecciones sanitarias y de políticas de medicamentos	165
PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO	166
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN GENERAL

1. Anátomo-histología del ojo humano

El aparato visual probablemente sea una de las partes del organismo con mayor diferenciación y complejidad. Es por medio de sus estructuras que los seres humanos podemos codificar los estímulos luminosos externos y luego transmitirlos al cerebro, para que éste interprete el fenómeno de la visión, fundamental para nuestra interacción con el entorno (Fernández, Fernández Pérez y Ferreiro López; 2003).

El ojo junto con el nervio óptico correspondiente, conforman el órgano de la visión, que incluye el globo ocular y los anexos: los músculos extrínsecos del ojo, las membranas oculares, las cejas, los párpados, la conjuntiva y el aparato lagrimal (Geneser,2000). Desde el punto de vista estructural, el globo ocular se subdivide en 3 cámaras: la anterior, la posterior y la vítrea (Figura 1.1).

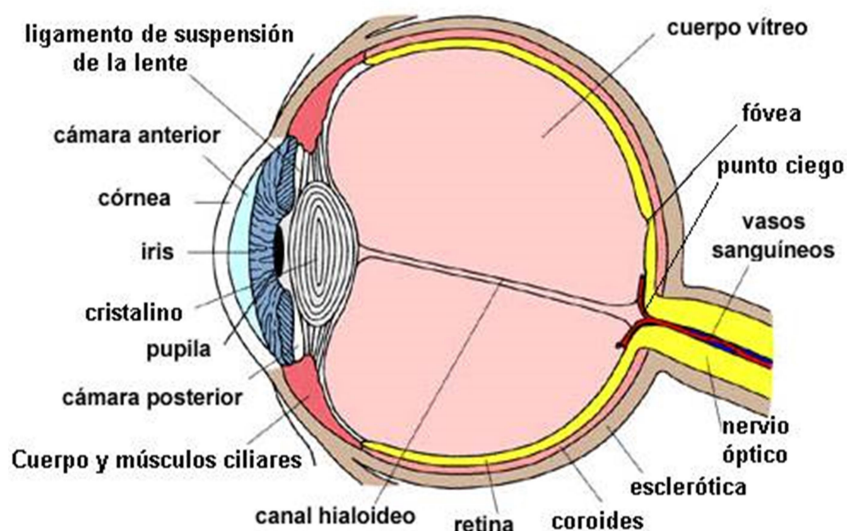


Figura 1.1: Características generales del globo ocular

La **cámara anterior** está delimitada entre el iris y la córnea, mientras que la **posterior** se ubica entre el iris y el cristalino. Estas dos cámaras se encuentran llenas de un líquido acuoso y transparente segregado en los cuerpos ciliares denominado humor acuoso, que circula entre las cámaras previo a pasar a circulación general. Este líquido cumple la función de nutrir y oxigenar las estructuras del globo ocular que no tienen aporte sanguíneo, como la córnea y el cristalino, y es responsable de la presión intraocular. Finalmente, la **cámara vítrea** es el espacio ubicado detrás del cristalino hasta la capa más interna del ojo. Está ocupada por una sustancia transparente y gelatinosa compuesta en un 99% por agua, colágeno y ácido hialurónico, el cuerpo vítreo (Geneser, 2000).

Desde el punto de vista histológico, el globo ocular está formado por tres capas o túnicas de tejido concéntrico. La más externa, denominada genéricamente como **cubierta fibrosa**, está compuesta fundamentalmente por la **esclerótica** (la parte blanca del ojo), que es una membrana fuerte y resistente que ocupa las 5/6 partes posteriores del globo ocular, confiriéndole rigidez, protección, tamaño y forma al mismo. En la parte frontal de la esclerótica se encuentra la **córnea**, que consiste en una membrana avascular, que además de formar parte del sistema de protección, por su transparencia, permite el ingreso de luz en el ojo y junto con el cristalino, se ocupa de proyectar la imagen sobre la retina. Delante de ésta se encuentra la **conjuntiva**, membrana mucosa que recubre la parte anterior del globo ocular y tapiza los párpados. (Argento, 2007)

La túnica intermedia del ojo, denominada **úvea**, está formada por: a) el **iris**, estructura que da color al ojo y regula la entrada de luz por medio de la pupila; b) el **cuerpo ciliar**, que es la estructura que secreta humor acuoso; c) la **coroides** que es el tejido vascular que interviene en la nutrición de la retina y el nervio óptico. (Argento, 2007)

Finalmente, la capa interna del ojo, la más importante desde el punto de vista funcional es la **retina**. En adelante, se describirá la misma por ser la estructura afectada en la Degeneración Macular.

1.1 La retina

La retina es una estructura de tipo neurosensorial Allí se inicia el proceso de la visión, por medio de la conversión de la energía lumínica en energía química, capaz de ser transmitida en forma de impulso nervioso. La retina se divide en dos grandes porciones bien diferenciadas:

- **La retina neurosensorial o neuro-retina**, que contiene los fotorreceptores y varios elementos neuronales. Los fotorreceptores son células alargadas compuestas de dos segmentos, uno externo que contiene discos de membrana con los pigmentos fotosensibles, y uno interno encargado de iniciar la transmisión del impulso nervioso generado.

- **El Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR)**, es una única capa de células hexagonales pigmentadas ubicada entre la retina neurosensorial y los vasos coroideos. El EPR se encuentran firmemente adheridos a los vasos coroideos por intermedio de la llamada **Membrana de Bruch**, una capa rica en colágeno y elastina (Strauss O., 2005) (Figura 1.2). Este epitelio actúa como una barrera selectiva entre los plexos coroideos y la retina, al tiempo que colabora con la función de los fotorreceptores (Geneser, 2000).

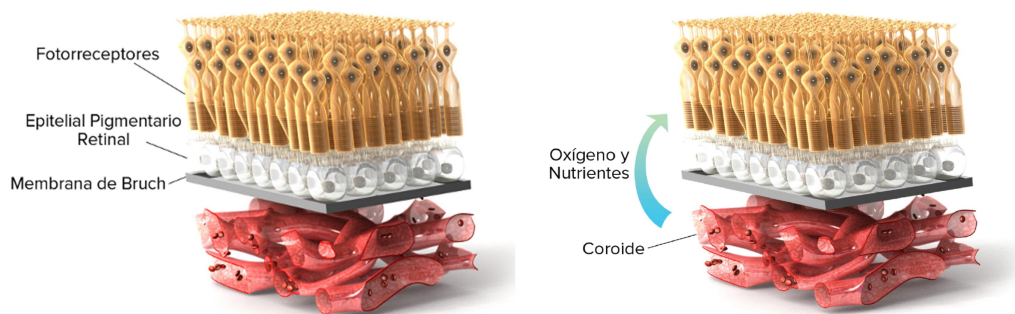


Figura 1.2: Izquierda: representación esquemática de capa de fotorreceptores asentados sobre el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch. Derecha: los vasos coroideos y su función de transportar de oxígeno y nutrientes a las capas interna de la retina. (The Angiogenesis Foundation, s.f)

Dentro de la superficie de la retina se distingue un área particular conocida con el nombre de mácula. La **mácula** es un área oval de aproximadamente 5mm de diámetro, ubicada en la región posterior al ojo, a unos 4,5 mm hacia el lado temporal de la papila del nervio óptico (Figura 1.3).

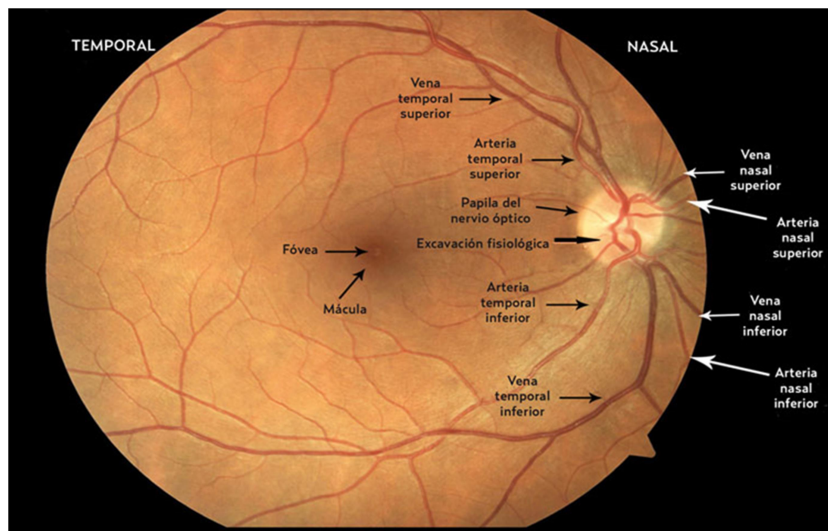


Figura 1.3: Estructura del fondo del ojo (Revuelta,2012)

En el centro de la macula, se puede encontrar una depresión de la superficie retiniana de unos 1,5 mm de diámetro que recibe el nombre de **fóvea**. En dicha zona, las capas internas de la retina se desplazan hacia los lados hasta a estar conformada solo por fotorreceptores (Figura 1.4). Esta particular distribución de las capas retinianas está

encaminada a que la información luminosa llegue sin interferencias a los fotorreceptores, siendo por esto la región donde la visión alcanza su más alta resolución y discriminación cromática. (Abad, 2007; Argento, 2007).

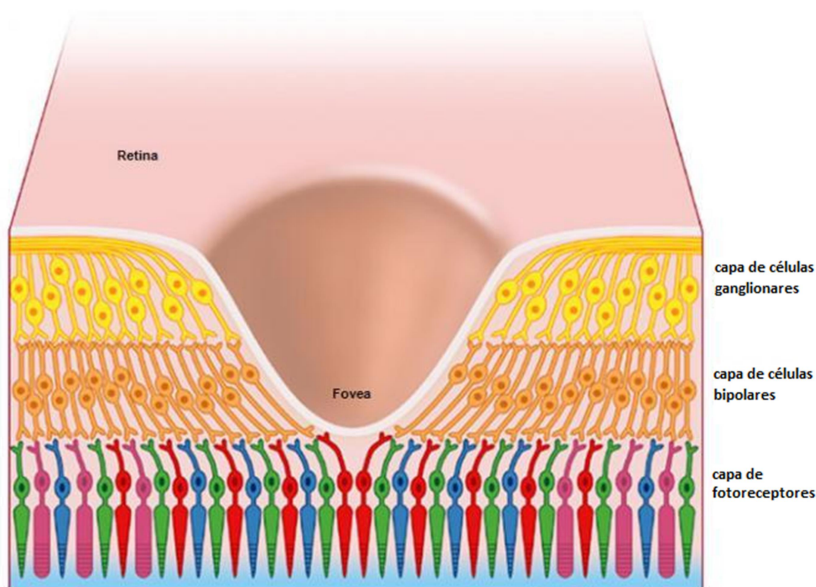


Figura 1.4: Sección transversal esquemática de la fóvea humana

2. La Degeneración Macular Asociada a la Edad

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), es una enfermedad que provoca cambios progresivos a nivel de la mácula con la consiguiente pérdida de la visión central, que se manifiesta de forma gradual en personas mayores de 50 años (Gohel y cols., 2008).

Esta enfermedad constituye la principal causa de ceguera severa e irreversible en los países desarrollados, y la tercera en el mundo, representando el 8,7 % de estos casos según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Resnikoff et. al ,2004).

El deterioro de la visión asociado a esta enfermedad ha demostrado traer graves consecuencias sobre la capacidad e independencia de los pacientes para realizar actividades básicas de la vida diaria, como leer, cocinar, realizar tareas domésticas, etc. (Lotery A y cols., 2007). A su vez, influidos por el temor a las caídas, muchos ven afectados su movilidad y vida social y recreativa, generándose pérdida de la autoestima, estrés emocional y depresión (Casten, Rovner y Tasman, 2004). Todos estos factores se retroalimentan y generan un círculo vicioso que afecta fuertemente a los pacientes, quienes expresan índices de calidad de vida similares o peores a otras enfermedades crónicas o incapacitantes, como la Artritis, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), y los trasplantes de órganos. (Williams y cols., 1998)

En los próximos años, se espera un importante incremento porcentual en las poblaciones mayores de 65 y 80 años, hecho que traerá consigo un incremento en la prevalencia de las enfermedades directamente relacionadas con el envejecimiento como es la DMAE, para la cual se ha pronosticado un incremento mayor al 70% en los próximos 20 años (Gohdes y cols., 2005; Wong y cols., 2008). En este contexto, la enfermedad se convertirá en un problema sanitario de primer orden, siendo prioritaria la búsqueda y elección de alternativas terapéuticas costo-efectivas.

2.1 Mecanismos fisiopatológicos de la DMAE

Si bien no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la aparición de la DMAE, no quedan dudas que los mismos se deben a una interacción de múltiples factores genéticos, metabólicos y ambientales. Entre los factores de riesgos asociados, son de destacar la edad, los antecedentes familiares de DMAE, el sexo femenino, la raza caucásica, el iris claro, el tabaquismo, la dieta pobre en antioxidantes y oligoelementos, la excesiva exposición a la luz solar, el índice de masa corporal alto, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial (Age-Related Eye Disease Study Research Group [AREDS], 2015; Liutkeviciene y cols., 2005). Aparentemente la interacción de todos estos factores conduciría a una intensificación del proceso natural del envejecimiento.

Durante el envejecimiento normal, las células del EPR van perdiendo su capacidad de metabolizar los productos provenientes de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, posiblemente por una acumulación de daño oxidativo, al cual la retina está particularmente expuesta, por varias razones (Ambati y cols., 2003):

- alto consumo de O_2 ,
- exposición a la irradiación ultravioleta (UV),
- continua generación de Especies Reactivas del Oxígeno (ERO)
- alta proporción de ácidos grasos poli insaturados en los segmentos externos de los fotorreceptores,
- presencia de numerosos cromóforos en el EPR y la retina

Esta creciente disfunción, sumada a posibles cambios en la circulación coroidea, como resultado de aterosclerosis en sus vasos, produce una acumulación paulatina de gránulos de lipofuscina en el citoplasma celular del EPR (Kennedy y cols., 1995). Los detritos se convierten primero en fagosomas intraepiteliales, para luego acumularse en la lámina basal del epitelio y en la superficie de la Membrana de Bruch, que aumenta su espesor y modifica su composición aumentando su hidrofobicidad. (Shen y cols., 2007). Estos depósitos subretinianos se distinguen como puntos de color amarillento y se los ha denominado en forma general como drusas (Figura 1.5).

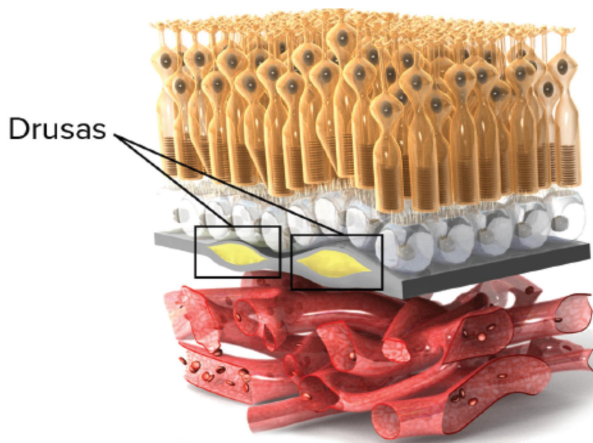


Figura 1.5: Los desechos del epitelio pigmentario(RPE) y de los tejidos circundantes se acumulan entre la membrana de Bruch y las RPE, formando depósitos llamados drusas (The Angiogenesis Fundation, s.f)

Dado que la Membrana de Bruch se sitúa estratégicamente entre la fuente de nutrientes coriocapilar y el EPR metabólicamente activo, su engrosamiento difuso junto a cambios en la conductividad hidráulica, provocarían una impedancia en la difusión normal entre ambos tejidos con la consiguiente atrofia del EPR, progresiva desaparición de los fotorreceptores y cierto grado de atrofia de la coriocapilar subyacente.

Esto conduciría, en última instancia, a la formación de las placas atróficas características en una de las formas avanzadas de la enfermedad, definida como DMAE seca (Ambati y cols.,2003).

Por otro lado, se cree que las moléculas acumuladas en la membrana de Bruch tienen una capacidad pro-inflamatoria. Esta hipótesis se basa en el análisis inmunoquímico de las drusas, donde se han observado la presencia de numerosas moléculas asociadas al sistema inmune, con especial implicancia del factor H del complemento, cuyos genes también estarían vinculados (Clark et al., 2010).

En respuesta al estrés metabólico, el EPR y la retina producen una serie de factores de crecimientos, tales como el estimulante del endotelio (VEGF), el de fibroblastos 2 (FGF2), el derivado del epitelio pigmentario (PEDF), angiopoyetinas y otros derivados de la matriz extracelular (MEC) (Ng y Adamis, 2005; Adamis y Shima, 2005). Se cree que todos estos factores estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y estarían implicados en la angiogénesis patológica de la neovascularización coroidea (NVC) de los tejidos afectados. Esto constituye el proceso patológico clave que caracteriza la otra forma avanzada de la enfermedad, la DMEA húmeda (Ng y Adamis, 2005).

Aunque, todos los factores de crecimiento mencionados anteriormente están implicados en el desarrollo de la NVC, el VEGF es el más estudiado, ya que se ha demostrado que ocupa un lugar central en la patogénesis de la enfermedad (Witmer AN y cols., 2003; Wells y cols., 1996).

2.2 Formas clínicas de la enfermedad

La presencia de depósitos subretinianos amarillentos a nivel de la mácula, o en sus alrededores, es una de las primeras características que pueden reconocerse como asociadas a esta enfermedad. La presencia de algunas drusas duras (con bordes bien delimitados) y pequeñas en el perímetro de la retina, se considera parte normal del proceso de

envejecimiento. Sin embargo, drusas grandes y en mayor cantidad en la zona de la mácula es indicativa del comienzo de DMAE (Bird y cols., 1995).

Para describir las formas clínicas de la DMAE fueron utilizadas las definiciones provistas por el “Sistema de Clasificación Internacional de Maculopatía Asociada a la Edad” (Bird AC y cols., 1995), quien divide a la enfermedad en una fase temprana única, la cual se denomina MACULOPATIA ASOCIADA A LA EDAD (MAE), reservándose el término DEGENERACIÓN para las dos fases avanzadas de la misma: la DMAE Seca o Atrófica; y la DMAE Húmeda, Neovascular o Exudativa (DMAE-NV) (Bird y cols., 1995)

2.2.1 Fase Temprana o MAE

La fase temprana de la MAE se caracteriza por ser, en general, asintomática, siendo los hallazgos en el examen de fondo del ojo determinantes en su diagnóstico. Las principales características de esta fase de la enfermedad son la presencia de drusas blandas o concluyentes, acompañadas de zonas con alteraciones pigmentarias del EPR, como como hipopigmentación (atrofia del EPR de tamaño pequeño) o hiperpigmentación, (agrupaciones de células pigmentarias en el espacio sub-retiniano). Estos cambios a nivel de la retina suelen cursar sin alteraciones en la agudeza visual (AV) del paciente, aunque la presencia de drusas en la cercanía de la fóvea pueden provocar ciertas anomalías funcionales tales como metamorfosis, alteraciones en la percepción del contraste, del color o de la visión en la oscuridad (Ding, Patel y Chan, 2009).

Cuanto mayor sean el número de drusas (blandas y difusas principalmente), el área que cubran, y más grandes las áreas de hiper o hipopigmentación del EPR en la mácula, mayor será el riesgo de pasaje hacia una fase tardía de la enfermedad (Ding, Patel y Chan, 2009).

2.2.2 Fases avanzadas

2.2.2.1. DMAE Seca o Atrófica

La característica clínica principal de la fase seca es la aparición de zonas atróficas del EPR, que se visualizan como áreas hipopigmentadas mayores a 175 micras y de forma oval, que suelen ser consecuencia de la pérdida de células del EPR. Esto conduce a la degeneración progresiva de los fotorreceptores, produciendo adelgazamiento de la retina y una pérdida paulatina de la visión (Ding, Patel y Chan, 2009). En general, estas zonas atróficas aumentan progresivamente de tamaño y llegan a confluir formando áreas más extensas, evolucionando lentamente hasta afectar la fóvea.

Si bien la evolución de la atrofia geográfica es lenta, la misma es imprevisible. Lo más frecuente es que los pacientes mantengan grados aceptables de función visual central, en al menos uno de los ojos. A pesar de ello, la progresión de la placa de atrofia puede dar lugar a la pérdida de visión central. Es importante tener en cuenta que entre un 10 y un 20 % de las

DMAE atróficas, evolucionan hacia formas exudativas-hemorrágicas en un plazo de 5 años (Gómez-Ulla, Fernández y Marticorena, 2005).

2.2.2.2. DMAE Húmeda, Neovascular o Exudativa (DMAE-NV)

La DMAE-NV se caracteriza por la aparición de neovascularización coroidea (NVC), que consiste en la proliferación de nuevos vasos sanguíneos inmaduros que brotan desde los vasos coroideos, penetrando en la Membrana de Bruch y creciendo entre las células del EPR y las células de los fotorreceptores en el espacio subretiniano o debajo del EPR (Ding, Patel y Chan, 2009). La propagación de estos vasos inmaduros, que carecen de los complejos de unión adecuados, conduce a hemorragias subretinianas o intraretinianas, desprendimientos serosos del EPR y de la retina y, finalmente, cicatrización disciforme y fibrosis definitiva (Kourlas y Abrams, 2007).

La DMAE-NV tiene un curso diferente a la atrofia geográfica, progresando más rápidamente, a veces en cuestión de días o semanas, llevando al paciente sin tratamiento a un estado terminal, cicatrizal de la enfermedad, donde la retina central queda destruida en forma irreversible. Respecto a los síntomas, los pacientes perciben una brusca y progresiva pérdida de su AV metamorfopsia, puntos ciegos en campo visual central (escotoma central) o destellos de luz (fotopsias). Su evolución natural sin tratamiento, conlleva a una pérdida severa e irreversible de la visión central, pudiendo verse afectando el segundo ojo en buena parte de los casos (Ueta T y cols., 2008).

2.3 Epidemiología

La MAE, como su nombre lo indica, presenta una prevalencia que aumenta en forma exponencial según la edad. En su fase temprana, se presenta en un 7% de personas con edades entre 55-64 años, un 15% entre 65-74 años, un 25% entre 75-84 años y en un 30% en los mayores de 85 años. Por su parte, la DMAE, es infrecuente en menores de 55 años y su prevalencia global se estima en 1% para las personas de 65-74 años, en un 5% entre 75-84 años y en un 13% a partir de los 85 años (Damian y cols., 2006; Mitchell y cols., 1995, Klein y cols., 1992; Vingerling y cols., 1995).

En cuanto a la proporción entre las dos formas clínicas de DMAE, la seca y la húmeda, tradicionalmente se ha informado que la forma seca representaba el 85 % de los casos, mientras que la DMAE-NV, es la causante del 90% de la pérdida severa de visión (Cruess y cols., 2007; Pauleikhoff, 2005). Lo cierto, es que no existe certeza respecto a cuál de las formas es más prevalente, existiendo discrepancia entre los estudios. Por ejemplo, en tres grandes estudios de prevalencia, el *Beaver Dam Study* de Estados Unidos (Klein y cols., 1992), el *Rotterdam Study* de los Países Bajos (Vingerling y cols., 1995) y el *Blue Mountains Study* de Australia (Mitchell y cols., 1995), se estableció una relación de 2:1 entre las lesiones húmedas y las atróficas. Es decir que las 2/3 partes de los casos de DMAE se correspondían con DMAE-NV. Otros estudios realizados en Islandia (Jonasson y Thordarson, 1987) y

Estados Unidos (Friedman y cols., 1999) refieren, por el contrario, una mayor prevalencia de DMAE atrófica. Los distintos resultados encontrados pueden ser atribuibles a factores ambientales y genéticos, pero también a diferencias metodológicas, como por ejemplo, no diferenciar claramente entre las fases tempranas y avanzadas.

Por otra parte, la DMAE es una enfermedad que puede afectar a ambos ojos, aunque suele ser asimétrica en su aparición y evolución. Cuando un paciente tiene afectado un ojo con DMAE se sabe que el riesgo de afectación del segundo ojo, varía en función del tipo de lesiones del primero. Se estima que en personas con MAE en un ojo tienen un mayor riesgo de desarrollar este mismo tipo de lesiones en el segundo ojo. El riesgo de aparición de DMAE es cinco veces mayor en los pacientes con MAE bilateral. En presencia de DMAE-NV en un ojo, el riesgo acumulado de desarrollar una MNV en el segundo ojo es del 4 al 13% a los 12 meses, del 10 al 22% a los 2 años y del 17 al 29% a los 3 años (Wong y cols., 2008).

2.4 Tratamientos

Actualmente no existen tratamientos curativos para la DMAE, por lo que su terapéutica se centra en detener la progresión de la misma. Cuanto mayor sea la AV al momento de iniciar el tratamiento, mayores serán las posibilidades de mantener la visión en límites aceptables al final del mismo. Es por esto que la rápida derivación del paciente, que posibilite un diagnóstico precoz, resulta de vital importancia (Wolf, 2008).

Tanto para las fases precoces de la enfermedad como para la DMAE seca, no existe ningún tratamiento específico, basado en la evidencia, que haya demostrado lograr una mejoría de los pacientes. Lo que se aplica en estos casos es un monitoreo frecuente para seguir su evolución, junto a recomendaciones o tratamientos tendientes a controlar factores de riesgo modificables asociados a la enfermedad. Entre estas medidas se puede mencionar la indicación de anteojos oscuros con filtros UV, la recomendación del abandono del tabaco, pero, fundamentalmente, lo que se utiliza es la indicación de suplementos dietéticos. Los estudios AREDS (Age-Related Eye Disease Study), han demostrado que el uso de suplementos con antioxidantes, zinc y vitaminas produce una reducción de hasta un 25% el riesgo de progresión y agravamiento de la DMAE en estos casos. (AREDS, 2015).

En lo que respecta a la DMAE Húmeda o DMAE-NV, como se ha mencionado, la misma se produce por el crecimiento de vasos anormales desde la coroides. Hasta hace poco tiempo los tratamientos disponibles consistían en medios físicos, como el calor por fotocoagulación laser, o la generación de radicales libres por la radiación ionizante de la terapia fotodinámica (TFD) con Verteporfina. El objetivo de estas terapias consistía en destruir los nuevos vasos sin dañar el EPR, del cual depende la supervivencia de las células fotorreceptoras y, por tanto, la preservación de la visión. Teniendo en cuenta esto, las terapias no podían aplicarse a cualquier lesión neovascular (NVC), siendo el tipo y ubicación de la lesión, factores determinantes para definir si se aplicaba el tratamiento y al mismo tiempo predictores de la efectividad de los mismos. Por otra parte, estos tratamiento eran incapaces de prevenir la

aparición de nuevos neovasos (siendo frecuente las reactivaciones) y sus resultados terapéuticos eran escasos, logrando apenas retardar el deterioro visual. Actualmente estos tratamientos no son considerados como opciones terapéuticas de primera elección, pudiendo ser utilizados solo en casos particulares o como adyuvantes de las terapias Anti-VEGF (Macular Photocoagulation Study Group [M.P. S.G.], 1991; M.P. S.G., 1994; M.P. S.G., 1995; Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy Study Group [T.A.P.], 1999; Barbazetto y cols., 2003)

2.5 Terapia Anti-VEGF

El descubrimiento del rol central del VEGF en la patogénesis de la neovascularización ocular, ha llevado al desarrollo de fármacos antiangiogénicos que inhiben la actividad de esta molécula como principal objetivo.

Los resultados mostrados por estos fármacos, muy superiores a lo obtenido con estas terapias antes mencionadas, ha llevado a que la terapia con fármacos antiangiogénicos administrados de forma intravítrea, sea la primera y prácticamente única opción que los médicos oftalmólogos evalúan a la hora de tratar un paciente con DMAE-NV. Las decisiones que los mismos deben tomar, tienen que ver con escoger cuál de los fármacos anti-VEGF disponibles ira a utilizarse y en qué forma o esquema serán distribuidas las dosis intravítreas del mismo.

2.5.1 Fármacos anti-VEGF

En la actualidad existen tres fármacos inhibidores de la angiogénesis, que han sido aprobados por las autoridades sanitarias para su uso en esta indicación: a) Pegaptanib sódico (Macugen®). b) Ranibizumab (Lucentis®); y c) Aflibercept (Eylea®). Existe un cuarto fármaco de este tipo, el Bevacizumab (BVZ), el cual si bien no se encuentra aprobado para su uso intravítreo, su uso *off label* se ha extendido en la práctica clínica oftalmológica.

Todos los mencionados fármacos, se administran por vía intravítrea y están dirigidos a inhibir el VEGF identificado como responsable del crecimiento neovascular.

2.5.1.1 Pegaptanib (Macugen)

Pegaptanib fue el primer fármaco anti-VEGF en ser aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) en el año 2004. Es un aptámero de ARN de 28 bases unido covalentemente a dos fracciones de polietilenglicol (PEG). La forma tridimensional que adopta este fármaco le permite unirse e inactivar la isoforma VEGF165, la más frecuente en la patología neovascular retiniana (Bakri y Kaiser, 2006; Kourlas y Schiller, 2006).

Pegaptanib fue probado en dos ensayos clínicos aleatorizados en humanos, prospectivos, doble ciego, multicéntricos (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization [V.I.S.I.O.N.] Clinical Trial Group, 2004). Los pacientes fueron

randomizados para recibir inyecciones intravítreas de 0,3mg, 1mg o 3mg de Pegaptanib o inyecciones simuladas, cada 6 semanas durante un periodo de 2 años.

Si bien por ese entonces se tenía gran expectativa respecto a los resultados arrojados por este estudio, se observó los mismos no diferían de los arrojados por la TFD con Verteporfirina. La principal ventaja que presentaba Pegaptanib respecto de las anteriores terapias era que el mismo podía utilizarse independientemente del tipo de lesión diagnosticada (Ruiz-Moreno et. al., 2009). Sin embargo, los pacientes con DMAE tratados con Pegaptanib continuaban experimentando deterioro de su AV, con una baja probabilidad de obtener mejoras (6%) y el esquema de dosis cada 6 semanas es más frecuente que el régimen trimestral que requería la TFD.

Si bien el Pegaptanib fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), el mismo nunca adquirió un uso extendido y actualmente no se encuentra comercializado en la Argentina (Mengarelli y cols., 2015).

2.5.1.2 Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab (RNB) es un fragmento FAB del anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF isotipo IgG1 kappa. El mismo fue aprobado por la FDA el 30 de junio de 2006 para el tratamiento de DMAE exudativa mediante una inyección intravítrea (0,5 mg) mensual (Kourlas y Abrams, 2007), fue sintetizado por Genentech (San Francisco, California, Estados Unidos) y comercializado por Novartis. Su presentación comercial, Lucentis®, consiste en una solución inyectable acondicionada en un vial de 2,3mg/0,23mL de RNB, el cual puede ser utilizado para una única dosis intravítrea (EMA, 2015). El precio de cada vial, en Argentina, es de \$26,989.91 (www.alfabeta.net; 2016), lo cual es cercano a los US\$2000 de referencia internacional (Steinbrook, 2006; <http://www.drugs.com/>)

RNB actúa mediante la unión e inhibición de la actividad biológica de todas las isoformas del VEGF-A humano implicadas en el proceso de neovascularización (angiogénesis). Inhibe tanto aquellas isoformas sintetizadas por corte y empalme alternativo del ARN, VEGF121 y VEGF165, como los productos biológicamente activo derivado de la escisión proteolítica de dichas isoformas, el VEGF110. La unión de RNB al VEGF, previene la interacción de este último con sus receptores, (VEGFR-1 y VEGFR-2) resultando en la reducción de la proliferación de las células endoteliales y la consiguiente inhibición de la formación de neovasos. (Ferrara y cols., 2006)

En lo que respecta a su síntesis, el RNB es producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología DNA recombinante. Consta de dos partes:

- a) una secuencia humana, sin capacidad de fijación al antígeno que le hace ser menos reconocible por el sistema inmune humano. Además le permite disminuir su pasaje y vida media en circulación sistémica.

b) un epítipo de alta afinidad de origen murino que es el encargado de unirse al antígeno con una afinidad 5 a 10 veces mayor que otros antiangiogénicos, que ya se encontraban disponibles como el Bevacizumab (EMEA-Lucentis, 2015).

El RNB fue diseñado para poseer un peso molecular inferior a su anticuerpo entero (48kD vs 148 kD). Esto le otorgaría una mayor penetración entre las capas de la retina pudiendo de esta forma actuar a nivel de la zona de contacto de esta con la coroides, zona afectada por esta enfermedad (Mordenti y cols., 1999; Steinbrook, 2006) .

Los estudios MARINA (MARINA Study Group [MARINA], 2006) y ANCHOR (ANCHOR Study Group [ANCHOR], 2006) fueron los dos ensayos clínicos que se utilizaron para probar la efectividad y seguridad de RNB, respecto al uso del placebo y la TFD con Verteporfina, respectivamente. Los resultados observados demostraron que, al cabo de dos años de tratamiento, el uso de inyecciones cada 4 semanas de 0.5 mg de RNB no solo permitía una mayor conservación de la AV de los pacientes sino que, además, obtenían ganancias de AV (Figura 1.6). Dichos resultados, marcaron un cambio radical en el tratamiento de la DMAE-NV, ya que, por primera vez, se lograban mejoras en la AV de los pacientes tratados, dejándose de pensar en “perder menos” como el mejor beneficio esperado.

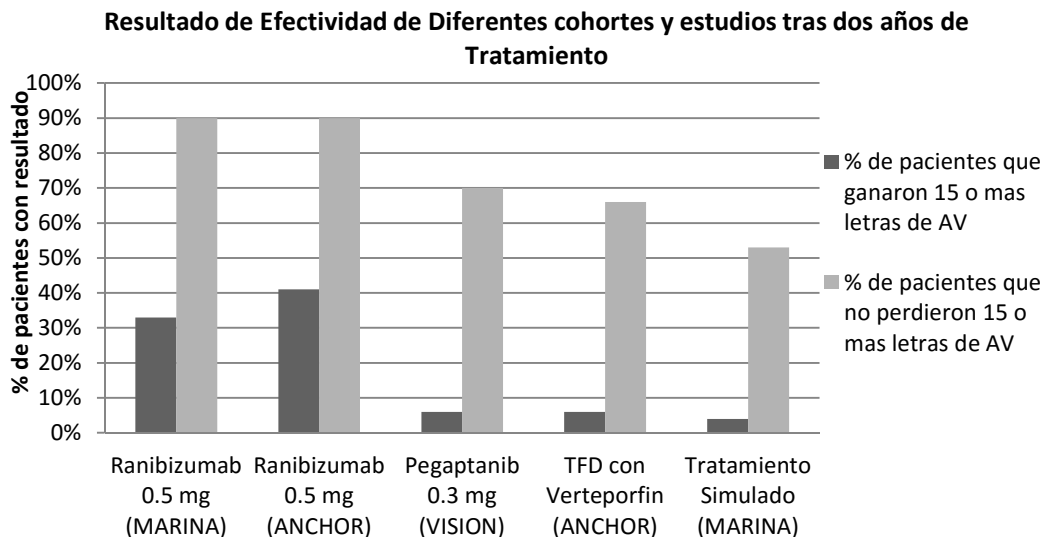


Figura 1.6: Resultados de efectividad obtenidos con diferentes tratamientos. Los mismos fueron obtenidos de cohortes tratadas en los estudios MARINA (2006), ANCHOR (2006,2009) y VISION (2004). TFD= Terapia Fotodinamica

Aunque los resultados sobre la AV y la correspondiente calidad de vida de los pacientes eran excelentes, la aplicación mensual de dosis intravítreas implicaban riesgo e incomodidad para al paciente. La multiplicidad de inyecciones intravítreas y el costo de cada dosis de RNB, actuaban en detrimento de la accesibilidad de los pacientes, representando, a su vez, un desafío económico para las obras sociales quienes debían respaldar financieramente a sus beneficiarios. Por esto se han considerados varias estrategias de tratamientos, con el objeto de disminuir al mínimo el número de inyecciones intravítreas y contener los costos.

2.5.1.3 Bevacizumab

El Bevacizumab (BVZ) es un anticuerpo monoclonal Anti-VEGF humanizado completo isotipo IgG1 (con un peso molecular de 149 kD). El mismo fue diseñado para perfusión intravenosa y es producido por el sistema de expresión de células de ovario de hámster chino. Deriva del mismo precursor que el RNZ y, al igual que éste, se une e inhibe la actividad biológica de todas las isoformas de VEGF-A humano (Steinbrook,2006). Fue desarrollado por Genentech Inc/Roche y aprobado por la FDA el 26 de febrero de 2004 para uso exclusivo en el cáncer metastásico colorrectal, asociado al 5- fluorouracilo y al ácido fólico. Se comercializa bajo el nombre de Avastin®, disponible en dos viales: uno de 100mg de principio activo en 4mL y otro de 400mg en 16mL. Ambos deben conservarse entre 2 y 8°C y ser protegidos de la luz ((EMA, 2015; www.alfabeta.net). Para su uso en el tratamiento de la DMAE, los viales de Avastin® son fraccionados en jeringas de insulina con un volumen que varía entre de 0,08 a 0,12 mL cada una. En promedio se estima que se obtienen 30 a 50 dosis intravítreas de BVZ por cada 4 mL y que el costo de cada dosis es de 50 dólares (US\$) ⁱⁱ(Charles y cols., 2007; Horsley,2009).

Cabe destacar que con el paso del tiempo las indicaciones aprobadas para el uso de Avastin se fueron ampliando para otras patologías entre las que no se incluye la DMAE húmeda (EMA, Avastin, 2015). El uso de este fármaco en el tratamiento de la DMAE fue, y aún continúa siendo, fuera de prospecto u *off label*. Esto significa que el fármaco se utiliza en condiciones diferentes a la indicación oficial que figura en la ficha técnica del medicamento aprobado por las autoridades regulatorias. Esta forma de prescripción no es ilegal, los médicos están legalmente habilitados para ello. Su uso es frecuente cuando existe evidencia favorable de un fármaco para cierto uso (no aprobado) y no existe acceso o disponibilidad a los fármacos aprobados o bien los mismos han fracasado (Stafford, 2008).

Cronología de introducción del uso de Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE

A mediados del 2005, los médicos oftalmólogos especializados en retina tenían dos tratamientos aprobados, bajo ensayos clínicos controlados para el tratamiento de la DMAE húmeda: la TFD con Verteporfina y el Pegaptanib. Además, se publicaban los primeros resultados de los ensayos clínicos que darían lugar a la aprobación de RNB (Michels S y Rosenfeld PJ, 2005)

Phil Rosenfeld, de la Universidad de Miami, observó que con el uso sistémico, por vía endovenosa, en pacientes afectados de cáncer, y que también tenían DMAE, la AV mejoraba. (Mones, 2007). Este hecho animó a este investigador y sus colaboradores a utilizar BVZ por vía endovenosa para el tratamiento de la DMAE, a pesar de los riesgos no despreciables de efectos secundarios sistémicos. Se observó, entonces, la eficacia del tratamiento pero existía un elevado riesgo de sufrir complicaciones graves cardiovasculares, en pacientes ya de por sí

ⁱⁱ Costo estimado en 2015

de edad avanzada (Moshfeghi y cols., 2006). Estas razones los impulsaron a utilizar este medicamento directamente dentro del ojo, de forma similar al Pegaptanib o al RNB, a pesar de que no había sido, en principio, diseñado para tal uso (Rosenfeld, Moshfeghi y Puliafito, 2005). Los resultados alentadores obtenidos por éste y subsiguientes estudios (Avery y cols., 2006; Spaide y cols., 2006; Rich RM y cols., 2006), sumado al costo razonable de una dosis del fármaco, provocó que el empleo intravítreo de BVZ ganara rápidamente la confianza de los oftalmólogos, siendo adoptado como terapia de primera línea para el tratamiento de DMAE. Para mediados de 2006, cuando finalmente la FDA autorizaba RNB, en una encuesta publicada por la Sociedad Americana de Cirujanos de Retina, el 84% de los especialistas respondieron que su tratamiento de preferencia para pacientes con DMAE-NV, era el BVZ (Mitra RA y Pollack JS, 2006)

¿Ranibizumab o Bevacizumab?

Planteada la posibilidad de utilizar en forma indistinta BVZ o RNB, aquellos oftalmólogos que postulaban a este último como la molécula de elección, indicaban que, si bien ambos fármacos poseen el mismo mecanismo de acción, son moléculas completamente diferentes, pudiendo esto repercutir tanto en la seguridad como en la efectividad.

Desde el punto de vista estructural, RNB es un fragmento Fab humanizado del anticuerpo que fue desarrollado específicamente para uso ocular y administración intravítrea, mientras que BVZ es el anticuerpo entero, con un peso molecular aproximadamente tres veces mayor (Figura 1.7) que fue desarrollado para administración intravenosa en el tratamiento del cáncer (Steinbrook, 2006).

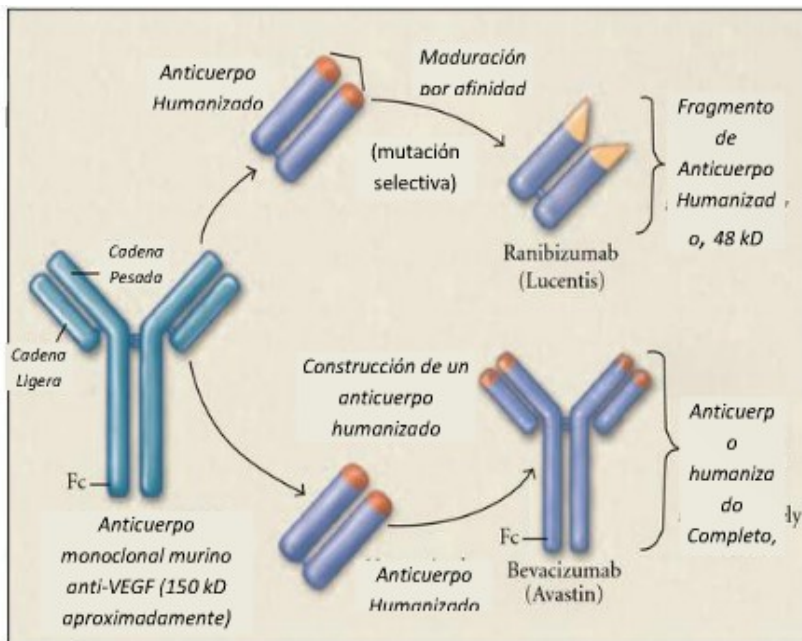


Figura 1.7: El Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. Bevacizumab es un anticuerpo IgG humanizado recombinante. Ambos se unen a e inhiben todas las formas biológicamente activas de VEGF-A y se derivan de la misma anticuerpo monoclonal de ratón. Ranibizumab ha sido diseñada genéticamente para unirse con mayor afinidad que Bevacizumab. Figura traducida de Steinbrook (2006)

Las diferencias estructurales pueden repercutir en el comportamiento intraocular de ambos fármacos ya que el menor tamaño junto a la falta de glicosilación de la molécula permitiría a RNB

una mayor penetración en las capas profundas de la retina, pero también provocarían una menor permanencia dentro del ojo. A pesar de este último supuesto, los estudios que han medido o calculado los tiempos de vida media en el vítreo, han encontrado que no existen diferencias sustanciales entre ambas moléculas (7,1-9 días para RNB y 6,7–10 días para BVZ)_(Avery y cols., 2014).

Otra diferencia entre ambas moléculas, es la capacidad de bloqueo del VEGF. El RNB fue genéticamente diseñado para tener mayor afinidad por el factor de crecimiento, algo que queda reflejado en las constantes de disociación de ambos fármacos: K_d RNB=19,8 pM; K_d BVZ=433 pM (Magdelaine Beuzelin C, 2010). Este dato, asociado a un tiempo de vida medio vítreo similar, conduciría a un efecto más duradero del fármaco.

Las diferencias farmacocinéticas también se expresan a nivel sistémico, donde la vida media de RNZ resulta mucho menor que la de BVZ (0,25 vs 21 días de vida media) (Stewart MW;2014). Existen efectos adversos asociados al bloqueo sistémico de VEGF, tales como la hipertensión, los eventos tromboembólicos y las complicaciones hemorrágicas, los cuales se han observado durante el uso de BVZ intravenoso. A pesar de esto, existía controversia sobre si la aplicación intravítrea de agentes anti-VEGF podría contribuir a su aparición, ya que los anticuerpos son aplicados a nivel ocular, a dosis muy inferiores a las utilizadas por vía sistémica. Sin embargo, el paso a circulación sistémica y el mayor tiempo de vida media del BVZ hacían presumir que podría provocar mayor cantidad de eventos adversos en comparación con RNB.

En lo que respecta a efectividad, en el año 2010, cuando este proyecto doctoral comenzaba a gestarse, existía un volumen sustancial de literatura (Schmucker y cols., 2010; Tufail y cols., 2010) que demostraban que el uso BVZ, por vía intravítrea aportaba a los pacientes con DMAE-NV resultados muy superiores a los obtenidos mediante TFD y Pegaptanib, siendo además similares a aquellos obtenidos con el RNZ. Sin embargo, no existían estudios comparativos directos entre ambos fármacos. Tras años de incertidumbre y negativas de los laboratorios productores a generarlos, algunos organismos independientes impulsaron el desarrollo de varios ensayos clínicos aleatorios (ECA) de comparación directa:

- a) El estudio CATT (**C**omparison of **A**ge-related macular degeneration **T**reatments **T**rial (CATT Research Group [CATT], 2011; CATT, 2012)) ,
- b) El IVAN (A randomised controlled trial of alternative treatments to **I**nhibit **V**EGF in **A**ge-related choroidal **N**eovascularisation) (IVAN study investigators[IVAN], 2013)),
- c) El GEFAL (Groupe d'Evaluation Français Avastin vs Lucentis (GEFAL Study Group [GEFAL], 2013))
- d) El LUCAS (Lucentis compared to Avastin Study (Berg y cols., 2015)) y
- e) El MANTA (Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria (Manta Research Group [MANTA], 2013))

Cabe destacar que los resultados obtenidos por los estudios mencionados evidenciaron las diferencias existentes en condiciones de idealidad, las cuales poco se parecen a las de la práctica clínica habitual. En este caso, la efectividad de un fármaco no sólo dependerá de su eficacia «intrínseca» sino también de ciertos factores como : a) la habilidad diagnóstica del prescriptor, b) las condiciones farmacéuticas del producto cuando está en el mercado, c) la información dada por el médico en el momento de prescribir, d) las características clínicas del paciente, d) del entorno familiar, e) del centro sanitario, y e) el uso concomitante de otros fármacos, en otros. (Laporte, 2001).

En Argentina, el RNB y el BVZ, conviven como las principales farmacos para el tratamiento de la DMAE-NV, el primero aprobado por La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, 2007) y el segundo utilizado en forma *off label*. Esto, sumado a la diferencia sustancial que existe en el precio de adquisición de las dosis de uno y otro fármaco, produce que las vías de acceso sean totalmente diferentes.

El RNB, si bien no se encuentra incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO; Ministerio de Salud, 2002), es reconocido por las principales obras sociales que brindan cobertura al grupo etario afectado. En Córdoba, estas son el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI) y la Administración Provincial de Seguro de Salud (APROSS). Ambas reconocen la cobertura del RNB al 100% aunque por vía de excepción y con una previa revisión de cada caso, para lo que se solicitan una serie de trámites administrativos y estudios complementarios. El cumplimiento de estos requisitos implica organización, autocompromiso y movilidad, lo cual puede tornarse una tarea muy laboriosa si consideramos que hablamos de pacientes de edad avanzada. Dado que el comienzo del tratamiento sin la aprobación de su obra social conlleva un riesgo financiero considerable para el paciente, su inicio se demora hasta tanto los trámites se cumplimenten y las dosis sean otorgadas.

Por su parte el uso intravítreo del BVZ, no es reconocido ni por la autoridad reguladora ni por la seguridad social, debiendo ser financiado en un 100% por el paciente. En este caso, los únicos requisitos solicitados son la receta del médico donde se indique la necesidad del medicamento y la disponibilidad del dinero para pagar. El paciente se enfrenta ante la decisión de tener que pagar por un fármaco sin reconocimiento formal, pero que *a priori* le permitiría acceder en forma más rápida al tratamiento. Esta decisión puede llevar al paciente a intentar disminuir la asimetría de informaciónⁱⁱⁱ por medio de varias interconsultas, consumiendo tiempo valioso previo al inicio del tratamiento. A su vez, debido a que el paciente debe financiar cada una de las dosis que requiera, el número de dosis totales que el mismo reciba también puede estar condicionado.

ⁱⁱⁱ Asimetría de Información: Significa que los usuarios tienen poco conocimiento sobre las ventajas, peligros y equivalencias de los medicamentos que deben adquirir, razón por la cual deben confiar en el saber de un tercero (el médico o el dependiente de la farmacia) (Zerda y cols., 2001)

Por lo tanto, independientemente de los resultados que se obtengan en los ECA comparativos, las particulares vías de acceso que los fármacos poseen en Argentina, puede ocasionar que los tiempos de demora en el acceso y en el número de dosis disponibles sean diferentes. En su conjunto esto conduciría a diferencias en las efectividades obtenidas por RNB y BVZ entre si y en relación a aquellas que puedan observarse en condiciones ideales.

2.5.1.4 Aflibercept

Aflibercept (AFB), también conocido con el nombre de VEGF Trap-Eye, es un fármaco específicamente diseñado para fijar y bloquear la acción de todas las isoformas de VEGF-A humano, así como las del factor de crecimiento placentario (PIGF) (Papadopoulos N, 2012) . Desde el punto de vista molecular se trata de una proteína de fusión que dispone de una fracción constante típica de inmunoglobulina IgG4, a la que se han añadido como fracción variable, el segundo dominio del receptor del VEGF tipo 1 (VEGFR-1) y el tercer dominio del receptor del VEGF tipo 2 (VEGFR-2) (EMA, Eylea, 2015).

En comparación a BVZ y RNB, el AFB posee un peso molecular intermedio (115 kDa) y una fijación a VEGF mayor, con valores de constante de disociación para el VEGF165 de 0,49 pmol/L (Papadopoulos N, 2012). La vida media de AFB en el vítreo humano se ha calculado en 7,1 días (Stewart, 2014), es decir, similar a los otros dos fármacos. Una vida media similar y una mayor afinidad, le conferirían al AFB un bloqueo más prolongado del VEGF que BVZ y RNB. Por otro lado, el bloqueo del PIGF es exclusivo del AFB y puede resultar de importancia, ya que se ha descrito que actúan de forma sinérgica con el VEGF, para promover la DMAE-NV (Rakic JM, 2003).

Desde el punto de vista clínico, los mejores antecedentes del uso intravítreo de AFB en el tratamiento de la DMAE-NV, provienen de los estudios VIEW (Heier JS, 2012; Schmidt-Erfurth U, 2014). Se trató de estudios de no inferioridad^{iv} de 4 ramas de tratamientos diferentes: tres utilizaban AFB y una RNB 0,5 mg en un esquema fijo mensual. En dos de las cohortes tratadas con AFB se lo administró en dosis fijas mensuales de 0,5 mg y 2 mg, y una tercera cohorte recibió dosis de 2 mg aplicadas cada dos meses luego de un periodo de carga de 3 dosis mensuales consecutivas. La seguridad y a la eficacia observadas fueron similares entre las 2 moléculas, siendo la aplicación bimestral de AFB equiparable al RNB mensual. Esta última sería su principal ventaja terapéutica. Los resultados de estos estudios lograron la aprobación del AFB de 2 mg por parte de la FDA (2011), en el año 2011, en un esquema de 3 dosis de carga seguido de dosis bimensuales. EL AFB se comercializa bajo el nombre

^{iv} La mayoría de los ensayos clínicos son ensayos de superioridad, que intentan rechazar la hipótesis nula de que ambas alternativas son iguales. Los ensayos de equivalencia o de no inferioridad se emplean para demostrar que ante un mejor perfil de costos, seguridad, disponibilidad, facilidad de administración o de otras ventajas, un nuevo tratamiento tiene al menos igual eficacia que el tratamiento estándar. (Ciapponi,2013)

comercial de Eylea®, a un costo de U\$1360 dólares^v, lo cual es cerca de la mitad del valor de RNB, con el que ha demostrado equivalencia clínica (Mengarelli y cols., 2015).

En lo que refiere a la seguridad sistémica, el estudio, realizado por Avery y colaboradores (2014) logró observar notables diferencias tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia de los distintos tipos de anti-VEGF. En dicho estudio se pudo demostrar que, aunque todos los fármacos pasaban al torrente sanguíneo, el RNB se aclaraba rápidamente, mientras que BVZ y AFB se acumulaban entre la primera y la tercera dosis y producían una importante disminución de VEGF libre en el plasma. De los 3 fármacos, el AFB fue el que obtuvo concentraciones plasmáticas más prolongadas más de 7 días post-inyección) (Avery y cols., 2014). Estos resultados alertaron sobre posibles incrementos en los eventos sistémicos del fármaco, a pesar que esto no haya sido observado en los estudios VIEW (Heier JS, 2012; Schmidt-Erfurth U, 2014).

2.5.2 ESQUEMAS TERAPEUTICOS

2.5.2.1 Esquema fijo mensual

El esquema fijo mensual (FM) fue el primer esquema utilizado en el tratamiento de la DMAE, mediante el uso de fármacos Anti-VEGF. Consiste en la aplicación de inyecciones intravítreas del anti-VEGF, que se repiten cada 4 semanas, independientemente de los resultados terapéuticos que se observen en el paciente. Este esquema fue el utilizado en los ensayos clínicos pivotaes^{vi}, MARINA (2006) y ANCHOR (2006), que dieron lugar a la aprobación del RNB.

Aunque los resultados alcanzados sobre la AV de los pacientes tratados fueron excelentes, el esquema presentaba varias desventajas que lo hacían difícil de sostener en la práctica clínica. Entre ellas cabe mencionar: a) el tratamiento innecesario de pacientes con lesiones NVC inactivas, b) una alta tasa de abandonos al tratamiento (superior al 15%), c) el incremento del riesgo de aparición de eventos adversos oculares asociados a cada inyección como la endoftalmitis, uveítis, inflamación ocular, desprendimiento de retina, desgarro de retina, lesiones traumáticas del cristalino, entre otras (Tano y Ohji, 2010), y finalmente d) el incremento de los costos asociados, sobre todo si el fármaco a utilizarse tiene un costo por dosis de US\$2000.

Con el fin de buscar soluciones a las desventajas mencionadas, que se comienzan a investigar esquemas terapéuticos alternativos, capaces de obtener resultados terapéuticos similares, pero con un menor número de visitas o inyecciones.

^v Costo estimado en año 2015 (Mengarelli y cols., 2015).

^{vi} Son los ensayos clínicos que han justificado la aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras, siendo la base de la ficha técnica del mismo.

2.5.2.2 Esquema fijo a frecuencia reducida

La primera alternativa al esquema fijo mensual fue probar con una frecuencia de inyecciones reducidas. Se trabajó con el “Esquema Fijo trimestral”. Este esquema consistía en una fase de carga de una inyección intravítrea mensual de RNB, seguida de una pauta fija de inyecciones cada tres meses, sin visitas programadas intermedias. Dos ensayos clínicos aleatorios, los estudios PIER (Regillo y cols., 2008) y EXCITE (Schmidt-Erfurth y cols., 2010), compararon los resultados obtenidos por medio de esta nueva propuesta respecto de aquellos obtenidos por medio del uso del placebo y del esquema fijo mensual, respectivamente. En ambos estudios pudo observarse que la AV de los pacientes tratados con el Esquema Fijo Trimestral mejoraba en la fase de carga inicial, pero luego disminuía a lo largo del seguimiento. Al año de seguimiento los resultados eran superiores a los observados en los grupos placebos pero inferiores a los alcanzados por el esquema Fijo mensual, reportados en los estudios pivotaes MARINA (2006) Y ANCHOR (2006; 2009). La conclusión fue que, el esquema trimestral era insuficiente para mantener el incremento alcanzado en la fase de carga y que, por lo tanto, una monitorización más frecuente de los pacientes era necesaria.

2.5.2.3 Esquema de tratamiento a demanda o Pro re nata

El esquema a demanda o Pro re nata (PRN), consiste en la aplicación de una **fase de carga** de una inyección intravítrea mensual de anti-VEGF durante tres meses, seguido de una **fase de mantenimiento** consistente en la realización de una visita de control oftalmológico cada cuatro semanas. En ella solo se aplicará una nueva inyección ante la evidencia específica que indique la presencia de persistencia o recidiva de actividad de la lesión NVC. (Fung et. al ,2007).

Este tipo de esquema fue propuesto por primera vez por Holz y colaboradores (2015), quienes desarrollaron un modelo matemático de progresión en base a los datos arrojados por MARINA (2006), ANCHOR (2006; 2009) y PIER (Abraham, Yue y Wilson, 2010; Regillo y cols., 2008). Los resultados de la modelación matemática indicaron que, con un seguimiento continuado y un número reducido de inyecciones intravítreas, era posible obtener resultados similares a los encontrados con el esquema fijo mensual.

Desde el punto de vista clínico el esquema PRN fue puesto a prueba por el estudio PRONTO (Fung et. al ,2007). En éste se fijaron criterios específicos de reinyección o retratamiento, los cuales tenían como base el uso de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Esta es capaz de detectar signos tempranos de reactivación NVC, anteriores a la disminución de la AV. En cada visita, los pacientes eran controlados y si los mismos presentaban alguno de los signos y síntomas predefinidos, se aplicaba una dosis intravítrea de RNB. Los criterios de retratamiento utilizados en el primer año del estudio fueron: a) la pérdida de 5 o más letras de AV, especialmente si estaba asociada a la presencia de fluido macular, detectado por OCT, b) el aumento del espesor de la Retina Central de al menos 100

micras respecto a la visita anterior, c) la aparición de una nueva NVC o hemorragia macular y/o d) la persistencia del fluido detectado por OCT (Fung y cols., 2007). En el segundo año, el estudio realizó modificaciones al protocolo, estableciendo que los pacientes debían tratarse ante cualquier aumento cualitativo en la cantidad de fluido detectado por OCT. Es decir aplica un criterio más estricto de reinyección (Lalwani y cols., 2009).

Los resultados terapéuticos obtenidos por los pacientes tratados en el estudio PRONTO, fueron comparables a aquellos observados por el esquema fijo mensual en los estudios *MARINA* (2006) y *ANCHOR* (2006; 2009), pero con un número promedio de inyecciones intravítreas muy inferior (10 inyecciones vs 24 inyecciones). Pese a que el estudio PRONTO presentaba serios defectos metodológicos como la falta de un grupo terapéutico de control, el uso reducido de pacientes y el hecho que no presentara cegamientos, los resultados observados impulsaron a que se recomendara, a nivel internacional, el régimen terapéutico utilizado (Royal College of Ophthalmologists, 2013; Ruiz-Moreno et. al., 2009).

Entre las desventajas que presenta el esquema terapéutico PRN, se encuentra el hecho que el mismo persigue el objetivo de evitar la pérdida de visión como consecuencia de una reactivación. Sin embargo es incapaz de prevenir el surgimiento de esta última. Ademas, luego que un paciente pierde AV como consecuencia de una reactivación, a través de la aplicación de una inyección de anti-VEGF solo la podrá recuperar en parte (Figura 1.8) (Barquet y Mones, 2012).

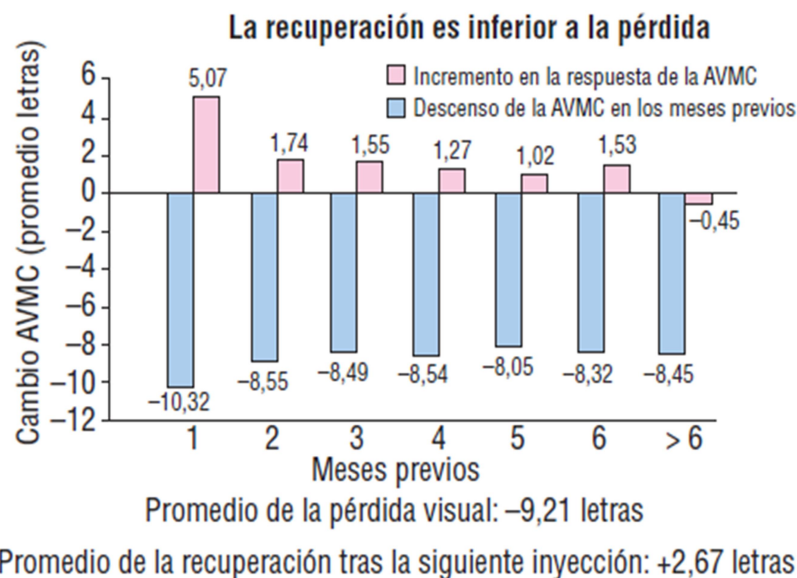


Figura 1.8: Posible explicación de por qué PRN (pro re nata) no funciona de la misma manera que el esquema fijo. Dinámica de la pérdida y la recuperación de la agudeza visual tras la recaída. AVMC: agudeza visual mejor corregida. (Barquet y Mones, 2012)

Los autores que han realizado estudios relacionados a la recuperación de la AV posterior a una reactivación, demostraron que la misma no es completa y depende del tiempo transcurrido y la cantidad de letras de AV perdidas (Gerding y cols., 2011).

Por lo tanto, si bien los pacientes no deben ser inyectados todos los meses, para que este esquema sea efectivo, los mismos deben ser examinados en forma mensual con ayuda de la tecnología del OCT y respetando criterios de reactivación estrictos. (Rosenberg y Sperazza , 2008). Cuando este esquema ha sido utilizado bajo criterios de reactivación más laxos, con frecuencias de seguimiento extendidas o con baja adherencia a los controles, se han observado resultados terapéuticos inferiores con pérdida de AV a lo largo de la fase de mantenimiento (Cohen y cols. 2013; Holz y cols., 2015; Verbraak y cols., 2009) Esquema Tratar y Extender o Treat and Extend (TAE)

2.5.2.4 Esquema Tratar y Extender

El esquema Tratar y Extender o *Treat and Extend* (TAE) tiene por objetivo prevenir las recidivas o recurrencias y la consecuente pérdida de AV de los pacientes. La idea perseguida es encontrar un ritmo de frecuencia individualizado, de manera de reducir el número de inyecciones (con su riesgo asociado) y el número de visitas y controles (y sus costos y carga asociada). Al reducir el número de inyecciones en comparación con el régimen mensual y el número de visitas en comparación con el PRN, estos esquemas serían a priori más eficientes (Gupta y cols., 2010).

El fundamento del esquema TAE son los estudios que observaron, que si bien la frecuencia con la que las lesiones se reactivan no es la misma en todos los pacientes, existe un ritmo de reactivación intrínseco de cada ojo afectado con DMAE. (Hörster y cols., 2011; Mantel y cols., 2013).

Los pacientes tratados bajo un esquema TAE, son inyectados en cada visita, independientemente de la actividad neovascular. Los intervalos entre las reinyecciones, se amplían progresivamente (de no existir evidencia de fluido en la mácula), hasta encontrar el ritmo de reactivación de ese paciente específico. A partir de ese momento, la frecuencia de inyecciones es fija pero individualizada al ritmo de reactivación de cada paciente.

La forma más frecuente de aplicar el esquema TAE es la descrita a continuación. El paciente es tratado con una serie de dosis intravítreas mensuales hasta que no se observe fluido intrarretiniano o subretiniano por OCT. Seguido de esta "Fase de carga", similar a la del esquema PRN, el paciente es monitoreado en controles consecutivos. Estos se hacen más espaciados en la medida que no se observe presencia de fluidos en la zona macular. En cada uno de estos controles, el paciente recibe una dosis intravítrea del fármaco, independientemente del estado de la mácula, lo que cambiará es el tiempo entre las visitas. Cuando, luego de una visita de control, el paciente presenta su lesión inalterada, el periodo entre visitas se alarga dos semanas, de manera que si acudió luego de 4 semanas de su última visita, la siguiente será programada luego de 6 semanas. En la próxima visita se le

aplicará una dosis y se controlará que no exista fluido. En ese caso, el periodo se alarga dos semanas más (es decir 8 semanas). Esto se hace sucesivamente, hasta que en una visita se detecte fluido por medio del OCT. En ese caso el paciente recibe una dosis intravítrea (como en todas las visitas anteriores) y la siguiente visita se programa con un periodo igual al anterior menos dos semanas. Por ejemplo, si la reactivación se dio luego de un periodo de 12 semanas sin control, se lo citará a las 10 semanas. En ese momento el periodo entre consultas se mantiene fijo (en 10 semanas en este ejemplo) a lo largo de todo el seguimiento terapéutico de ese paciente (Engelbert, Zweifel y Freund ,2010; Gupta y cols., 2010; Oubraham y cols., 2011). El plazo máximo permitido entre inyecciones es de 12 semanas, de manera tal que aquellos pacientes que, tras este plazo no muestren signos de actividad, serán tratados con dosis fijas separadas por el tiempo mencionado.

El principal inconveniente que puede presentar el esquema TAE, se asocia a su carácter individualizado, siempre más complejo de aplicar que un tratamiento estándar. A su vez, al igual que en el esquema mensual, los pacientes pueden ser sobretratados en forma innecesaria, si su ritmo de reactivación es muy superior a 12 semanas. Finalmente, estos esquemas, por el momento, carecen de validación por medio de estudios clínicos controlados y aleatorizados, que comparen sus resultados con los obtenidos con otros esquemas.

CAPITULO 2

OBJETIVOS

Tradicionalmente, a las tecnologías sanitarias se les ha exigido superar 3 barreras para poder ingresar al mercado y luego ser reconocido por los actores que las financian. Estas son efectividad, seguridad y calidad. Sin embargo en los últimos años, ante un escenario donde los costos a nivel sanitario crecen a una velocidad superior al crecimiento de los recursos disponibles, estas barreras resultan insuficientes. En este contexto, los decisores sanitarios necesitan de nuevas herramientas a la hora de asegurar niveles de salud equitativos para la población. Debido a esto, las evaluaciones de tecnologías sanitarias, dentro de las cuales se encuentran los estudios de costo-efectividad, han adquirido una alta relevancia en los últimos años.

En el caso particular de la DMAE, los tratamientos hasta el momento desarrollados han logrado importantes mejoras en la evolución de los pacientes. Sin embargo las diferencias farmacocinéticas, de costo y hasta en cuestiones legales de los fármacos disponibles, hace que no exista un acuerdo respecto a cuál fármaco y en qué esquema terapéutico debe utilizarse para obtener los mejores resultados, con la mayor seguridad para el paciente y el menor costo para la sociedad. A fin de poder orientar las decisiones clínicas y sanitarias respecto al tratamiento de la DMAE-NV se ha planteado los siguientes objetivos.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar mediante un estudio farmacoeconómico completo, cuál de los anticuerpos monoclonales antiangiogénicos y cuál de los esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento de la DMAE-NV, posee la relación coste-efectividad más favorable.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la eficacia de los diferentes fármacos y esquemas terapéuticos disponibles para el tratamiento de la DMAE-NV a partir de la revisión de estudios clínicos aleatorizados comparativos existentes.
- Determinar la efectividad de los tratamientos antiangiogénicos disponibles para el tratamiento de la DMAE-NV, en el contexto de la práctica clínica de la ciudad de Córdoba.
- Evaluar los condicionantes de la efectividad terapéutica del tratamiento anti-VEGF en pacientes con DMAE-NV, en el contexto de la práctica clínica de la ciudad de Córdoba.
- Estimar los costos sanitarios directos, asociados al tratamiento con anti-VEGF de la DMAE-NV, en la práctica clínica de la ciudad de Córdoba.
- Determinar cuál de las alternativas terapéuticas disponibles en la práctica clínica del contexto específico analizado, presenta la mejor relación costo-efectividad
- Diseñar y validar un modelo matemático de simulación que permita comparar el uso de los diferentes fármacos anti-VEGF en el tratamiento de la DMAE-NV en sus aspectos clínicos y farmacoeconómicos.
- Determinar mediante un estudio de costo-efectividad, basado en el modelo de simulación desarrollado, cuál de las alternativas terapéuticas disponibles en el tratamiento de la DMAE-NV presenta, a largo plazo y en diferentes contextos clínicos, la mejor relación costo- efectividad.

REVISION SISTEMATICA Y METAANALISIS

ESTUDIOS COMPARATIVOS DIRECTOS ENTRE FARMACOS Y ESQUEMAS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DMAE-NV

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se pueden mencionar diversos motivos que hacen difícil gestionar correctamente el conocimiento. En primer lugar, existe un exceso de información, y en tan sólo unos pocos años, se pasó de no disponer de fuentes de información, a tener sobreabundancia. Por otro lado, su calidad es desigual, y muchas de ellas, son deficientes, quedando desactualizadas rápidamente. Finalmente, es poco frecuente un estudio aislado puede aporte la solución definitiva a un problema de decisión clínica. Generalmente el avance científico se consigue con la acumulación de los resultados procedentes de varios estudios, los cuales pueden arrojar resultados discordantes.

Para hacer frente las mencionadas dificultades, y que las decisiones sanitarias sean tomadas según criterios de medicina basada en la evidencia, resulta necesario disponer de herramientas que permitan acceder a la información adecuada en términos de cantidad, calidad y actualidad. Ente ellas se puede mencionar a las revisiones sistemáticas (RS). Son investigaciones científicas que, por medio de un proceso metódico y explícito, pretenden contestar a una pregunta, a través de la revisión de estudios originales primarios (Ferreira González, Urrútia y Alonso-Coello P, 2011). Se las considera investigaciones secundarias, en el sentido que indagan sobre lo ya informado. Las RS sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio (Ferreira González, Urrútia y Alonso-Coello P, 2011) . Estas estrategias incluyen:

- La formulación de una pregunta de investigación, específica y estructurada.

- La búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes.
- La selección, mediante criterios explícitos y reproducibles, de los artículos que serán incluidos en la revisión.
- La descripción del diseño y la ejecución de los estudios originales.
- La síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados.

Aunque, la RS es una herramienta de síntesis de la información, no siempre es posible presentar resumidamente los resultados de los estudios primarios. Cuando estos no se combinan estadísticamente, la revisión se denomina RS cualitativa.

Por el contrario, una RS cuantitativa, o metaanálisis (MA), es una RS que usa métodos estadísticos para combinar los resultados de dos o más estudios (Ferreira González, Urrútia y Alonso-Coello P, 2011). La combinación matemática solo será posible en situaciones donde se comparen las mismas intervenciones, bajo metodologías similares y utilizando medidas de resultados equivalentes. Cuando esto se cumple, el MA agrupa la evidencia de los diferentes estudios, aumentando la precisión del efecto estimado e incrementando la potencia estadística de la comparación (García Perdomo HA, 2015).

Los MA se vuelven especialmente útiles cuando los resultados de varios estudios son discordantes con respecto a la magnitud de la dirección de un efecto, cuando los tamaños muestrales de los estudios individuales se considera pequeño para detectar dicho efecto como significativo, o cuando un ensayo clínico de gran tamaño es demasiado costoso en términos económicos o de tiempo (Martin, Tobias Garcés y Seone Pillado, 2006).

Como se ha mencionado en la introducción general de esta tesis, el tratamiento de la DMAE-NV ha evolucionado en gran medida a partir del conocimiento del rol del VEGF en su patogénesis. En la actualidad existen tres fármacos anti-VEGF (RNB, BVZ y AFB) que han demostrado ser capaces de conservar la AV de más del 90% de los pacientes y de lograr incrementarla hasta en un 30% de las personas tratadas por la enfermedad. Estos tres fármacos compiten actualmente como primera alternativa y se aplican en al menos tres tipos de esquemas terapéuticos diferentes, el Fijo, el PRN o el TAE.

Los fármacos anti-VEGF, antes mencionados, presentan diferencias tanto a nivel de su farmacocinética, como de su afinidad por la molécula objetivo. Las mismas pueden repercutir sobre la efectividad y los niveles de seguridad alcanzados. Sin embargo, dichas diferencias no han sido observadas en estudios individuales y existe incertidumbre respecto a cuál fármaco debe escogerse. Teniendo en cuenta esto último, se decidió efectuar una RS y un MA que permitieran aportar evidencia sobre la efectividad y la seguridad de los fármacos anti-VEGF y los esquemas terapéuticos disponibles.

2. OBJETIVO ESPECIFICO

Evaluar, mediante una revisión sistemática, la efectividad y seguridad comparativa de las siguientes intervenciones en el tratamiento de la DMAE-NV:

- 1) BVZ frente a RNB
- 2) Esquema Fijo Mensual frente a esquema PRN
- 3) AFB frente a RNB o BVZ
- 4) Esquema terapéutico TAE frente a Esquema Fijo Mensual o PRN.

3. METODOLOGIA

La metodología descrita en este capítulo se adecuó a las recomendaciones especificadas en el Manual de la Asociación Cochrane para la realización de revisiones sistemáticas de intervenciones (Higgins y Green, 2011). En forma resumida, la realización de una RS debe seguir las siguientes etapas:

- Definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
- Localización y selección de los estudios relevantes.
- Extracción de datos de los estudios primarios.
- Análisis y presentación de los resultados.
- Interpretación de los resultados.

3.1 Criterios de selección

Teniendo en cuenta los objetivos antes planteados, se seleccionaron para esta revisión, aquellos estudios que reunieron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Trataran pacientes diagnosticados con DMAE-NV.
- b) Realizaran una comparación directa entre los tratamientos o esquemas antes mencionados.
- c) Presentaran un seguimiento de los pacientes de al menos un año desde la dosis inicial.
- d) Evaluaran criterios de efectividad o seguridad de interés.
- e) Presentaran un diseño experimental, es decir, que la metodología se corresponda con un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA).

El último criterio tiene como objetivo disminuir la presencia de variables que pueden afectar a la efectividad de los fármacos como la adherencia, los retrasos en el acceso a las dosis, diferencias en criterios de reinyección, etc. Estas cuestiones suelen presentarse en mayor medida en los estudios observacionales e intentan controlarse en los diseños de los ECA.

Los criterios de exclusión del estudio fueron:

- a) ECAs que estudiaron pacientes con neovascularización coroidea secundaria a enfermedades distintas que la DMAE exudativa.
- b) Estudios donde los pacientes eran tratados con los fármacos anti-VEGF, pero por vías alternativas a la intravítrea
- c) ECAs donde la población específica estudiada se corresponda con pacientes previamente tratados con inhibidores del VEGF en forma no satisfactoria.
- d) Estudios en los que no haya sido posible acceder al texto completo o a un resumen suficientemente informativo.

No se aplicaron restricciones de idiomas o años de publicación específicos.

3.2 Medidas de resultados

El resultado primario de efectividad definido para esta revisión fue el cambio en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) a un año o dos años de seguimiento. Como resultado secundario se consideró la proporción de pacientes que ganaron 15 o más letras ETDRS, así como también la proporción que no perdieron más de 15 letras ETDRS en el mismo periodo

También se evaluó, el número de dosis promedio aplicadas a las diferentes cohortes a lo largo de un año de seguimiento. Este último dato resulta relevante para comparar tanto esquemas como fármacos. Un mayor número de dosis implica mayores costos, un mayor riesgo para el paciente y puede inducir a un mayor abandono o baja adherencia del paciente al tratamiento.

En lo que respecta a seguridad, se analizaron las diferencias en la aparición de eventos adversos severos (SAE). Se define como SAE a aquellos eventos que eventos que a) producen la muerte o amenazan la vida del paciente; b) producen incapacidad permanente o sustancial; c) requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización; d) producen anomalías congénitas o procesos malignos (Vasen y Fiorentino, 2006; ANMAT, 2009). Entre ellos se destacan aquellos que han sido previamente asociados al bloqueo sistémico de VEGF tales como eventos tromboembólicos, hemorragia sistémica, ataques isquémicos congestivos, hipertensión, muerte vascular o desconocida, entre otros (Tolentino M, 2011).

Los SAE de tromboembolismo pueden dividirse en venosos y arteriales. Estos últimos son definidos, según la Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC, 1994), como cualquier infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico no fatal o muerte por causas vasculares o desconocidas. Entre los SAE oculares de relevancia se destacan la endoftalmitis, la uveítis, el desprendimiento de retina y/o EPR y las cataratas traumáticas.

Por otra parte, muchos ECA clasifican los SAE según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) (Brown, Wood L y Wood S, 1999), avalado por la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). Entre las múltiples categorías utilizadas por este diccionario, se consideraron las siguientes: desórdenes cardíacos, del Sistema Nervioso Central, gastrointestinales, infecciones, lesiones vinculadas al procedimiento quirúrgico y neoplasias (www.meddra.org).

3.3 Estrategia de búsqueda

Una vez establecidos los objetivos de la revisión y los criterios de selección, el siguiente paso para realizar una RS, es convertir los enfoques planteados como objetivos en preguntas claramente delimitadas. Es decir, debe especificarse la clase de personas (participantes) que se está buscando, los resultados que son de interés para la revisión y el tipo de intervenciones en estudio y su comparación. Es lo que se conoce como sistema **PICO**; de **P**: paciente o problema de interés; **I**: intervención que se va a considerar; **C**: intervención con la que comparar; **O**: resultado clínico (outcome) que se valora (Santos, Pimenta y Nobre; 2007). El desglose de la pregunta en estos componentes, permite plantear una correcta estrategia de búsqueda, es decir, facilita el segundo paso de una RS, que es la localización y la selección de los estudios.

En el caso puntual de la RS de este trabajo, los tópicos antes planteados podrían resumirse en una pregunta desglosada en 4 partes:

¿En pacientes con Degeneración Macular [POBLACION], existen diferencias significativas en la efectividad [OUTCOME 1] y seguridad [OUTCOME 2] entre:

- El tratamiento con BVZ y el tratamiento con RNB [INTERVENCION-COMPARACION]
- El esquema a dosis fijas y el esquema PRN o a demanda [INTERVENCION-COMPARACION]
- El tratamiento con AFB y el tratamiento con RNB o BVZ [INTERVENCION-COMPARACION]
- El esquema de dosis TAE y el esquema de tratamiento PRN o a dosis fijas [INTERVENCION-COMPARACION]

El hecho que existan componentes comunes en las preguntas facilita el trabajo, al permitir realizar una misma estrategia de búsqueda, filtrando luego los estudios en función de los objetivos planteados.

Un buen abordaje para desarrollar una estrategia de búsqueda exhaustiva, es utilizar múltiples términos que describan la enfermedad de interés y las intervenciones que se están evaluando.

En este caso, la estrategia de búsqueda se basó en la combinación de términos Mesh. Los mismos son el vocabulario controlado que emplea Medline y otras bases de datos biomédicas para procesar la información que se introduce en cada una de ellas. Además se utilizaron otras palabras claves relacionadas, las cuales fueron sugeridas por el propio buscador de términos Mesh.

Las palabras relacionadas entre sí, es decir, que se asocian a la enfermedad por ejemplo, se combinaron mediante el operador booleano «OR» (Figura 3.1). Esto significa, que el buscador identificó todos los artículos indexados que incluyan, por lo menos, uno de los términos utilizados. Lo mismo se realizó con las palabras claves relacionadas con las posibles intervenciones utilizadas. Finalmente, para reducir el número de resultados, se utilizó el operador «AND» (Figura 3.1). En este paso, se identificaron los artículos que utilizan los términos que describen las intervenciones que se están evaluando (agrupados con el operador «OR»), si también abordan la enfermedad en estudio (es decir, si cumplen la condición «Y»).

Finalmente, el operador NOT se utilizó para que el buscador identifique los artículos que cumplen con las condiciones del primer conjunto, pero no las del segundo (Pinillo y Cañedo, 2005).

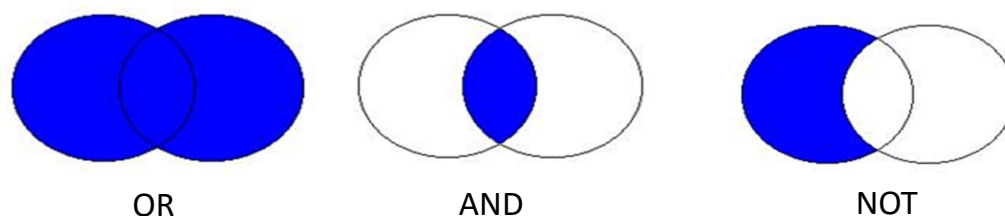


Figura 3.1: Operadores Booleanos utilizados en las estrategias de búsquedas de las revisiones sistemáticas. El <OR> es el operador para la unión de conjuntos. El operador <AND> busca la intersección de los dos conjuntos de búsqueda. El operador <NOT> es el operador de exclusión de conjuntos

Las palabras claves de interés utilizadas para identificar términos Mesh fueron “Age related Macular Degeneration” (Degeneración Macular Asociada a la Edad) ; “Anti-vegf”; “Ranibizumab”, “Bevacizumab”; “Aflibercept”. También, se tuvo en cuenta la exigencia adicional, de que los artículos se correspondan con Ensayos Clínicos Randomizados. Por lo tanto, se introdujeron términos y palabras claves relacionadas a los mismos. La estrategia de búsqueda para Pubmed quedó configurada de la siguiente forma:

#1:POBLACION-ENFERMEDAD

(Macular Degeneration[MeSH Terms]) OR (“macular degeneration”[Title/Abstract]) OR (“Maculopathy, Age-Related”[Title/Abstract]) OR (“Retinal Degeneration” [Title/Abstract]) OR (“retinal degeneration” [Title/Abstract]) OR (“Age-Related Maculopathies”[Title/Abstract]) OR (“Maculopathy, Age Related”[Title/Abstract]) OR (“macular Degeneration*”[Title/Abstract]) OR (“age-related Maculopath*”[Title/Abstract])

OR ("AMD"*[Title/Abstract]) OR ("retinal Degeneration"*[Title/Abstract]) OR ("wet macular degeneration"[Title/Abstract])

#2: TRATAMIENTOS

(Angiogenesis Inhibitors/therapeutic use[MeSH Terms]) OR ("Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR ("anti-vegf"[Title/Abstract]) OR (ranibizumab[Title/Abstract]) OR (lucentis[Title/Abstract]) OR (Ranibizumab [Supplementary Concept]) OR (bevacizumab[Title/Abstract]) OR (avastin[Title/Abstract]) OR (bevacizumab[Supplementary Concept]) OR (VEGF-Trap[Title/Abstract]) OR (Aflibercept[Title/Abstract]) OR (Eylea[Title/Abstract]) OR ("anti-VEGF therapy"[Title/Abstract]) OR (Aflibercept[Title/Abstract])

#3: METODOLOGIA

((clinical trial[Title/Abstract] OR "clinical trial"[Publication Type])AND OR (prospective[Title/Abstract])) OR (Randomized Controlled Trial[Publication Type])

#4: EXCLUSION Se aplicó una búsqueda para filtrar las enfermedades, diferentes a DMAE-NV, en las que el uso intravítreo de fármacos anti-VEGF también está indicado.

("Diabetic Retinopathy"[MeSH Terms]) OR ("diabetic Retinopath"*[Title/Abstract]) OR ("Retinal Vein Occlusion"[MeSH Terms]) OR ("retinal vein Occlusion"*[Title/Abstract]) OR ("retinal vein Thrombo"*[Title/Abstract]) OR ("Macular Edema"[MeSH Terms]) OR ("macular Edema"*[Title/Abstract])

La búsqueda final resulta de la combinación de las estrategias 1, 2 y 3, mediante el uso del operador AND y la exclusión de los resultados de 4, mediante el uso del operador NOT:

Estrategia de Búsqueda: (#1 AND #2 AND #3) NOT #4

Las bases de datos consultadas para la identificación de los estudios fueron: **Pubmed** (www.ncbi.nlm.nih.gov), **SCOPUS** (www.scopus.com), **LILACS** (lilacs.bvsalud.org/es) y **The Cochrane Library** (www.cochranelibrary.com).

Las estrategias fueron modificadas para satisfacer las necesidades de cada base de datos y fueron complementadas con búsquedas manuales en las bibliografías de otras revisiones, y con búsquedas en el registro para los ensayos clínicos (clinicaltrials.gov).

3.4 Selección de los estudios

Todas las referencias de estudios identificados como potencialmente elegibles deben evaluarse con posterioridad, por medio de la lectura de los títulos y resúmenes (abstracts) para confirmar si cumplen los criterios de inclusión para la revisión (Higgins y Green, 2011).

A fin de cumplimentar los requisitos impuestos por la Colaboración Cochrane, el proceso de selección fue realizado en forma independiente por dos revisores, utilizando un

instrumento específico diseñado para seleccionar los estudios a incluir en la revisión (Figura 3.2). Las publicaciones seleccionadas se compararon entre sí, y para los casos donde hubo discrepancias en relación a la decisión de incluir o no un artículo científico, se nombró un tercer investigador que arbitró la decisión.

FIGURA 3.2 INSTRUMENTO DE SELECCIÓN PARA LA REVISION

“Comparación Directa de los Esquemas y fármacos Anti-VEGF disponibles para el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular (DMAE-NV)”

Nº de Referencia del Estudio Encontrado: _____

Nivel de Selección (Marcar donde aplique)

Título _____ Resumen _____ Texto Completo _____

Criterios de Selección

1) Pacientes
¿El estudio incluye pacientes con diagnóstico de DMAE-NV?

2) Intervención
¿Recibió alguno de los grupos de pacientes tratamiento con dosis intravítreas de un fármaco Anti-VEGF?

3) Control
¿El grupo control recibió un tratamiento con inyecciones de un fármaco Anti-vegf o esquema de aplicación diferente?

4) Eventos
¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variable de resultado: Cambio de AV en ETDRS, Proporción de Pacientes que ganaron mas de 15 letras ETDRS, Proporción de Pacientes que no perdieron mas de 15 letras ETDRS, Eventos Adversos Sistémicos Severos como : Muerte, Accidente Cerebro Vascular, Infarto Cardiovascular, Eventos Tromboembólicos venosos, Ataque isquémico transitorio, Hipertensión, Infecciones, Efectos Gastrointestinales, entre otros, o Eventos Adversos Oculares severos como endoftalmitis, uveítis, desprendimiento de retina y/o EPR y las cataratas traumáticas?

5) Diseño
¿Es un estudio prospectivo y aleatorizado? ¿Los pacientes son seguidos por al menos 12 meses?

ACCION: Incluir SOLO en que TODAS las respuestas anteriores sean SI
INCLUIR _____ EXCLUIR: _____ DUDOSO _____

Figura 3.2: en versión impresa del instrumento utilizado para el proceso de selección de estudios de la revisión sistemática.

3.5 La extracción de los datos y la evaluación de la calidad

Finalizada la selección de los artículos potenciales, el siguiente paso es la extracción de los datos relevantes a partir de la lectura de los trabajos completos seleccionados. Siguiendo lo recomendado por Cochrane, este trabajo se realizó para cada publicación científica y por duplicado. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Información extraída de cada estudio incluido en la revisión.				
Revisión: “Comparación Directa de los Esquemas y fármacos Anti-VEGF disponibles para el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neo vascular (DMAE-NV)”				
Nº Referencia del Estudio encontrado				
Características de las Cohortes comparadas				
	Grupo 1		Grupo 2	
Fármaco Utilizado				
Dosis				
Esquema Terapéutico				
Nº de pacientes reclutados				
Nº de pacientes que completaron el seguimiento				
Tiempo de Seguimiento (en meses)				
Nº Hombres/Mujeres				
	Promedio	Desvio	Promedio	Desvio
Edad				
AV en línea de base en letras ETDRS				
Resultados de Efectividad por Cohorte				
	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 1	AÑO 2
Cambio Promedio de AV en letras ETDRS (Desvio estándar)				
Nº Pacientes que ganaron 15 o más letras ETDRS				
Nº Pacientes que perdieron 15 o más letras ETDRS				
Nº Dosis promedio (a los 12 y 24 meses)				
Resultados de Seguridad por Cohorte				
	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 1	AÑO 2
Nº de Muertos				
Nº Eventos Arteriotrombóticos				
Nº ACV				
Nº Infarto de Miocardio				
Nº Muertos por causas vasculares o desconocidas				
Nº Eventos Tromboembólicos venosos				
Nº Ataques isquémicos transitorios				
Nº SAE x Hipertensión				
Nº SAE x Infecciones				
Nº SAE Gastrointestinales				
Nº casos que sufrieron ≥ 1 o + SAE				
Nº casos que sufrieron ≥ 1 o + SAE Oculares				
Características del Estudio (Análisis Jadad, (Jadad y cols., 1996))				
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (Si=1; No=0)				
¿se describe el estudio como doble ciego? (Si=1; No=0)				
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (Si=1; No=0)				
¿Es adecuado el método de aleatorización? (Si=1; No=-1)				
¿Es adecuado el método de cegamiento? (Si=1; No=-1)				
Puntaje Total				
SAE= Evento Adverso Serio; ACV=Accidente Cerebro Vascular;				

Además de los resultados de efectividad y seguridad antes mencionados, se debe tener en cuenta aquella información que pueda impactar o influir sobre dichos resultados, como el número de participantes incluidos, la comparabilidad basal de las cohortes, las dosis utilizadas, la frecuencia de la administración del fármaco y el tiempo de seguimiento. Es importante también incluir en el análisis los aspectos del diseño de la investigación que influyan sobre su calidad. Si los estudios incluidos presentan defectos, la calidad de la RS será asimismo deficiente (Gisbert JP y Bonfil X, 2004). Incluso, si la revisión incluye sólo ensayos clínicos aleatorizados, es importante conocer si éstos son de buena calidad.

Los factores que justifican una evaluación detallada de la calidad de los estudios incluidos, son los relacionados con la aplicabilidad de los resultados, la validez de los estudios individuales y ciertas características del diseño que afectan a la interpretación de los resultados. Las principales fuentes de sesgo que pueden afectar el desarrollo de un estudio clínico son: (Gisbert JP y Bonfil X,2004)

– *Sesgo de selección*. Si el proceso de armado de los grupos no fue cuidadoso, puede introducirse un sesgo producto de diferencias clínicas entre los pacientes incluidos en cada grupo. Es por esto que, idealmente los estudios deben ser randomizados con un método adecuado, siendo muy importante prevenir que las personas que reclutan a los participantes conozcan el tratamiento que corresponde a la próxima asignación.

– *Sesgo de realización*. Es importante protegerse contra las diferencias en la atención y contra el efecto placebo. Esto se logra si en el estudio puede «cegarse» a aquellos que entregan y reciben el tratamiento.

– *Sesgo de desgaste o pérdida*. Se refiere a las diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación en cuanto a la pérdida de participantes durante el estudio. El *análisis por intención de tratar* permite disminuir el impacto de la pérdida de seguimiento en el riesgo de sesgo.

Se han identificado varias escalas y listas utilizadas para evaluar la validez y la «calidad» de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Una de las más empleadas es la escala de calidad propuesta por Jadad y col (1996). En ella se puntúan por separado tres componentes esenciales: la aleatorización, el doble ciego y la descripción de las pérdidas durante el seguimiento (Figura 3.3).



Figura 3.3 : Escala Jadad para valoración de Estudios Clínicos (Jadad, 1996)

La escala de Jadad y col, es la más utilizada cuando se analizan ensayos clínicos randomizados y, por esta razón, fue la utilizada para llevar a cabo en el presente trabajo.

3.6 Análisis estadísticos

La presentación resumida de los resultados de los estudios primarios, obtenidos mediante la metodología sistemática y reproducible descrita, constituye en sí una RS cualitativa.

En este estudio, sin embargo, se utilizaron métodos estadísticos para combinar los resultados de los estudios primarios que hubiesen estudiado las mismas comparaciones, es decir, se realizó un MA.

El MA busca obtener un valor promedio ponderado del efecto medido por los estudios incluidos. Los valores se combinan asignando un peso distinto a cada estudio en función de su precisión. (Ecuación 3.1). Mientras mayor sea, es decir menor será la varianza o mayor sea el tamaño muestral, mayor será el peso que se le otorgue en el cálculo (Molinero; 2003).

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad \text{Ecuación 3.1}$$

donde, T_i es el efecto medido en el estudio i y w_i es el peso que se le asigna a dicho estudio en el cálculo del valor ponderado final.

Respecto a las medidas de resultados utilizados, para analizar las variables dicotómicas se utilizó la medida de los riesgos relativos (RR) o los *odds ratio* (OR). Estos se informan con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC). Ejemplo de estas situaciones son como la aparición de los efectos adversos o la proporción de pacientes que ganan o no pierdan más de 15 letras ETDRS

Para las variables continuas se recurrió la diferencia de medias ponderada (DMP) con sus respectivos IC del 95%. El nivel de significación en ambos casos se fijó en 0,05. Ejemplos de este tipo de variables son el cambio promedio de la AV o el número de dosis a un año de tratamiento.

Otro dato importante a analizar es la heterogeneidad estadística entre los estudios. Las pruebas de heterogeneidad intentan demostrar si la variabilidad observada entre los estudios se corresponde o no con una variación esperada generada únicamente por el azar. Un resultado positivo estaría que existe algún factor que puede estar influyendo el resultado del MA. Las características de los pacientes incluidos, la metodología utilizada, el tiempo de seguimiento, las dosis empleadas, la localización geográfica, son algunos ejemplos de los factores que pueden influir. (García Perdomo HA, 2015).

Para la prueba estadística de heterogeneidad se utiliza la Q de Der Simonian y Laird (Der Simonian y Laird, 1986), que se basa en calcular la suma de las desviaciones cuadráticas entre el efecto medido por cada estudio y el promedio obtenido con la ecuación

3.1. Como se observa en la ecuación 3.2, estas diferencias son ponderadas por el mismo peso con el que cada resultado interviene en el cálculo del valor promedio.

$$Q \text{ o } Tau^2 = \sum w_i (T_i - T_M)^2 \quad \text{Ecuación 3.2}$$

donde, T_i es el efecto medido en el estudio i , y w_i es el peso que se le asigna a dicho estudio i y T_M es el efecto promedio

El estadístico Q se distribuye como una Chi cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo k el número de estudios (Molinero LM; 2003). Si el *p value* es mayor a 0,1 se acepta la hipótesis nula de homogeneidad. Dado que Q solo arroja resultados dicotómicos, la misma suele acoplarse a otra prueba conocida como I^2 , la cual se calcula mediante la siguiente expresión:

$$I^2 = \frac{Q - k + 1}{Q} \quad \text{Ecuación 3.3}$$

donde, Q es el estadístico mencionado de la ecuación 3.2 y k es el número de estudios incluidos.

La principal ventaja de I^2 es la sencillez con la que se analiza, ya que arroja resultados entre 0 y 100%. Los valores de 25%, 50%, y 75% indican una heterogeneidad *baja*, *moderada* o *alta*, respectivamente (Higgins y Thompson, 2002).

Las pruebas de heterogeneidad influyen sobre los modelos utilizados para combinar estadísticamente los resultados. Básicamente, existen dos: el modelo de efectos fijos y el de efectos aleatorios. El primero asume que el resultado del tratamiento es constante en todos los estudio, es decir, que solo existe una fuente de variabilidad que es la del mismo estudio. En cambio, el segundo modelo supone que el resultado de la intervención farmacológica sigue una distribución al azar entre los distintos estudios. Es decir introduce una segunda fuente de variación. (Ferreira González, Urrútia y Alonso-Coello, 2011). La consecuencia práctica de esto es que, el modelo de efectos aleatorios suele producir estimaciones más conservadoras (intervalos de confianza más amplios) del efecto combinado.

En general, en ausencia de heterogeneidad entre los grupos, se utiliza el modelo de efectos fijos para proporcionar resultados concordantes, siendo el modelo de efectos aleatorios empleado sólo cuando la heterogeneidad es significativa ($p < 0,1$ y $I^2 > 50\%$). Este fue el criterio utilizado en esta revisión.

En el MA los resultados obtenidos se presentaran en forma resumida utilizando los gráficos de efecto o de forest, de acuerdo a como se muestra en la Figura 3.4 (Molinero; 2003).

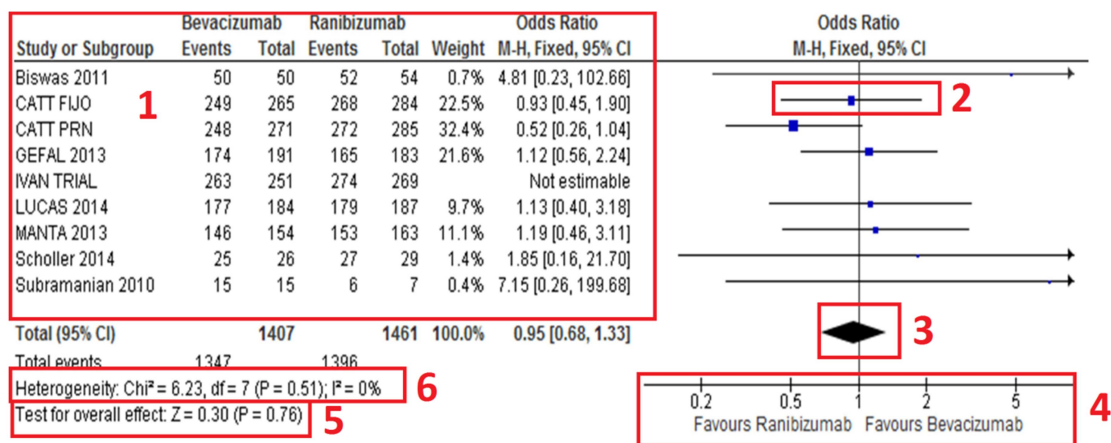


Figura 3.4 : Partes de un gráfico de efecto o Forest Plot

- (1) Descripción de los estudios incluidos. Nombre del estudio, N° de eventos observados por cohorte (Events), Número total de participantes incluidos en cada cohorte (Total), peso asignado en la ponderación (Weight), resultado de la comparación entre las cohortes (Odds Ratio).
- (2) El resultado de cada estudio se muestra como un cuadrado cuya área es proporcional al peso en la ponderación y las líneas horizontales representan el intervalo de confianza del 95%.
- (3) Los resultados se combinan en la forma de un rombo que representa el efecto global combinado. El medio del campo representa el punto estimado, rodeado de un intervalo de confianza del 95% que son los extremos del rombo.
- (4) La línea horizontal de la parte inferior del gráfico debería especificar los tratamientos comparados y la forma de interpretar. La línea vertical representa la falta de diferencia entre los grupos comparados (igual a 1 para una tasa de riesgo relativo u odds). Si el intervalo de confianza incluye esta referencia, el resultado obtenido en el metaanálisis no es estadísticamente significativo. En este ejemplo, el rombo incluye la línea lo que significa que no existen diferencias entre ambos grupos.
- (5) Test Z. Estadístico que prueba la hipótesis de que ambas intervenciones son iguales. Si el valor de p es menor que 0,05 existen diferencias significativas.
- (6) El gráfico también muestra los resultados de las pruebas de heterogeneidad

3.7 Análisis de sensibilidad y sesgo de publicación

Con el objetivo de comprobar la consistencia de las conclusiones, los efectos combinados serán calculados tanto por el modelo de efectos fijos, como por el modelo de efectos aleatorios. De no existir diferencias podrá afirmarse que las conclusiones son robustas. Además, se realizará un análisis de sensibilidad a través de la exclusión de estudios específicos, con la finalidad de comprobar si esto altera las conclusiones encontradas por el análisis conjunto.

Existe un tipo de sesgo presente en las revisiones sistemáticas, que se denomina sesgo de publicación. Se basa en el hecho que los estudios con resultados no concluyentes o negativos tienen una menor probabilidad de publicación, que aquellos que logran resultados concluyentes (Palma y Delgado Rodríguez, 2006). La exclusión del análisis de estos estudios no publicados puede dar lugar a resultados sesgados en las revisiones sistemáticas.

Los procedimientos conocidos para detectar el sesgo de publicación se basan esencialmente, en dos variables, que guardan una estrecha relación con el mismo: la significación estadística y el tamaño de la muestra o dispersión de la muestra (Palma y Delgado Rodríguez, 2006). Entre los mas utilizados se encuentran los Gráficos de embudo o *Funnel Plot* y la prueba de Egger.

El gráfico funnel plot, o de embudo o de árbol de navidad, se construye graficando, en el eje de las ordenadas, el tamaño de la muestra o el error estándar del parámetro, y en el eje las abscisas, el parámetro de cada estudio (riesgo relativo [RR], odds ratio [OR], diferencia de medias, etc.) que mide la magnitud de la asociación entre una exposición y un efecto. Se obtiene, así, un embudo que se estrecha hacia arriba, ya que los estudios con mayor tamaño suelen tener menor variabilidad entre ellos. Si se utiliza el error estándar en lugar del tamaño de muestra, se calcula el inverso de éste o se invierte el eje, para que el árbol sea más ancho en la parte inferior del gráfico (Palma y Delgado Rodríguez, 2006). La presencia de una figura simétrica alrededor del eje horizontal que pasa por el valor ponderado del parámetro, indica la ausencia de sesgo de publicación (Figura N°3.5).

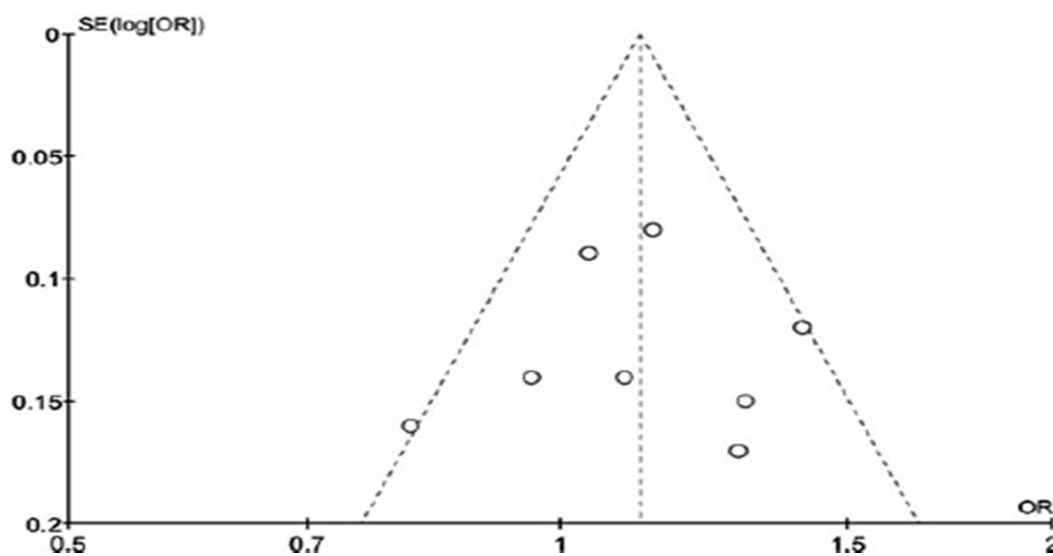


Figura 3.5: Hipotético funnel plot que no muestra sesgo de publicación

En el método de Egger, lo que se realiza es una regresión lineal simple entre el valor z de cada estudio ($z = \ln OR/EE[\ln OR]$), como variable dependiente, y su precisión, medida por la inversa del EE ($1/EE[\ln OR]$), como variable independiente (Egger y cols., 1997). En ausencia de sesgo de publicación, los estudios pequeños tendrán poca precisión al tener un error estándar grande (cerca del eje de las ordenadas), y por esta misma razón, su valor z ($\ln OR/EE[\ln OR]$) será pequeño; es decir, estarán próximos a las coordenadas 0,0 de la figura.

Al realizar un análisis de regresión lineal, se forzará a que la recta pase por el valor 0 del eje de las ordenadas (ordenada en el origen, $\beta_0 = 0$). Por el contrario, si los estudios pequeños tienden a publicarse cuando sus resultados son significativos, provocarán que la recta de regresión cruce al eje de las ordenadas en un punto alejado de 0. Por lo tanto, lo que se realiza es una prueba de significación estadística, a fin de comprobar si la ordenada al

origen es $\neq 0$, teniendo que ser el valor de $p < 0,05$ para considerarse la presencia de sesgo de publicación.

En la Figura 3.6 se observa un ejemplo donde el sesgo de publicación puede verse, tanto a través del Funnel Plot (a la izquierda, girado), como mediante el análisis de Eggers.

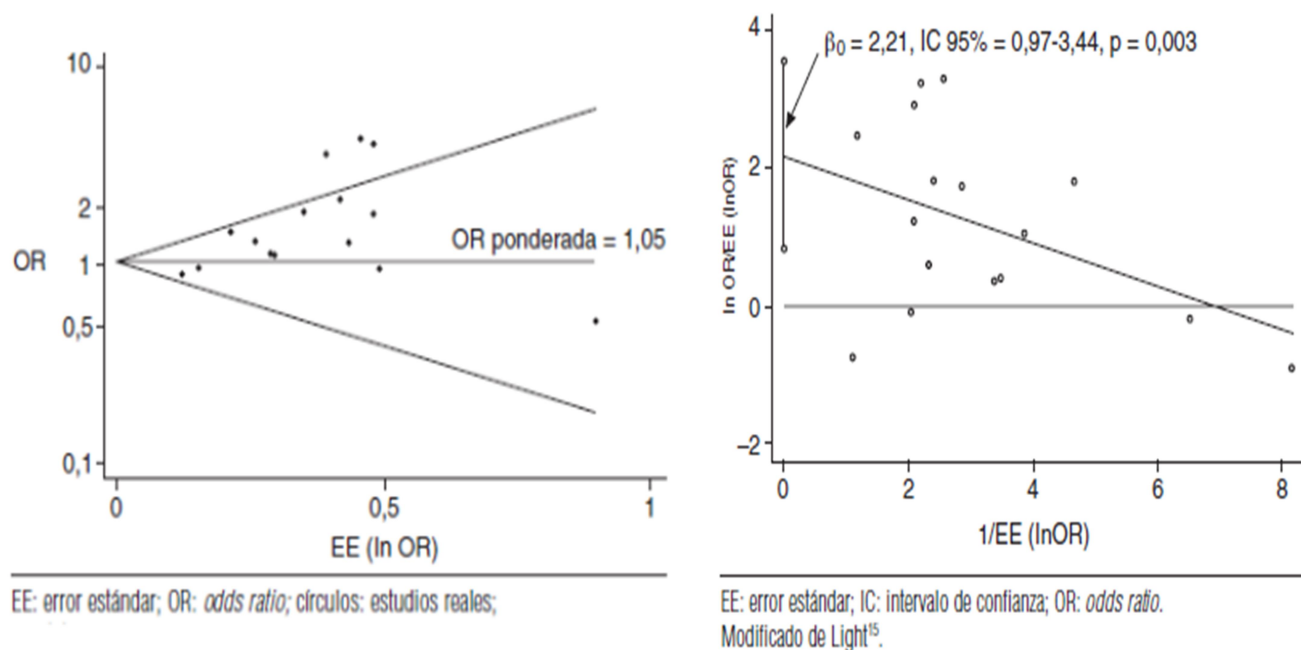


Figura 3.6: Ejemplo de sesgo de Publicación. Izquierda: Funnel Plot, graficado en forma horizontal. Derecha: Regresión lineal de Eggers, donde se observa claramente que la recta no pasa por el cero.

En este estudio se utilizó los Gráficos de embudo o Funnel Plot y la prueba de Egger con una significación estadística de 0,1 como métodos para valorar la presencia de sesgo de publicación

3.8 Programas informáticos utilizados

El análisis estadístico de los datos y los gráficos será realizado por medio del uso del software recomendado por la Asociación Colaboración Cochrane, el Review Manager (RevMan) versión 5.3. Para el análisis de regresión lineal se usará el paquete estadístico Infostat (Di Rienzo JA y cols.,2016).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Selección y características generales de los estudios incluidos.

El proceso de selección de los artículos se resume en la Figura 10. A partir de las búsquedas en base de datos y registros de ensayos clínicos, se encontraron 1369 artículos. Fueron excluidos 627 porque abordaban el tratamiento con anti-VEGF de otras patologías, no relacionadas con la DMAE. También se excluyeron otros 444 porque las publicaciones se encontraban duplicadas entre las diferentes fuentes.

La lectura de los resúmenes de los 298 artículos restantes mostro que 98 se correspondían con la metodología de un Estudio Clínico comparativo. Finalmente 17 artículos científicos, correspondientes a 12 ECA^{vii}, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos (Figura 3.7)

FIGURA 3.7 SELECCIÓN DE LOS ARTICULOS INCLUIDOS EN EL METAANALISIS

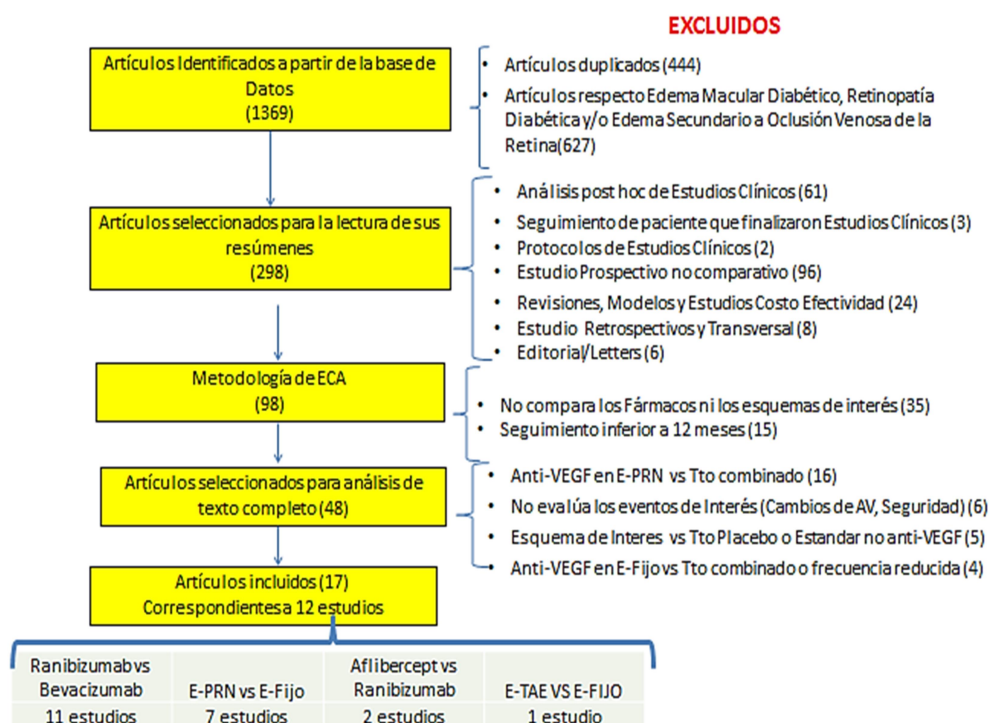


Figura 3.7 :Descripción del proceso de selección de los artículos científicos incluidos

La revisión, en su conjunto comprendió un total de 5030 pacientes, 58,5% (2945) de los cuales fueron mujeres, con un promedio de edad de 77,55± 7,6 años y una AV de 57,5±13,5 letras ETDRS.

De los 12 ECA, 8 fueron utilizados en la comparación directa de RNB con BVZ, 4 en la del esquema de dosis Fijas frente al esquema PRN y tan solo se contó con un estudio clínico

^{vii} 5 estudios reportaban los resultados al año y dos años de tratamiento en artículos independientes.

que compara AFB con RNB (son dos estudios que utilizaron el mismo protocolo) y el esquema TAE con esquema Fijo. Los resultados y características de los estudios incluidos en cada una de las revisiones se detallan en los siguientes apartados.

4.2 Ranibizumab (RNB) vs Bevacizumab (BVZ)

4.2.1 Estudios Incluidos

Un total de 8 ECA compararon a RNB y BVZ en el tratamiento de la DMAE-NV y cumplieron los criterios de elegibilidad mencionados en la metodología de este capítulo. Todos estos estudios incluyeron pacientes hombres y mujeres de 50 años o más años de edad, que presentaban lesiones NVC subfoveal secundaria a DMAE-NV. Los estudios fueron realizados en 7 países diferentes del mundo: Estados Unidos (CATT 2011; Subramanian y cols., 2010), Austria (Manta, 2013), Francia (Gefal 2013), Alemania (Scholler y cols. 2014), India (Biswas y cols. 2011), Noruega (LUCAS, 2015) y el Reino Unido (IVAN, 2013).

Seis de los ECA sólo incluyeron participantes sin tratamiento previo para la DMAE-NV (Biswas y cols., 2011; CATT, 2011; IVAN, 2013; MANTA, 2013, LUCAS, 2015, Scholler 2014), mientras que, los dos restantes permitieron que los participantes hubiesen recibido tratamiento previo para AMD, pero con un intervalo de tiempo de un año desde el último tratamiento (Subramanian y cols., 2010; GEFAL, 2013).

En la Tabla 3.2 puede verse la descripción de cada de los estudios incluidos en este análisis, el puntaje en escala Jadad que valora su calidad metodológica, junto al promedio de las características basales de cada cohorte y el esquema terapéutico utilizado.

Tabla 3.2: Características de los Estudios que Compararon RNB y BVZ

Estudio	Comparación	Tratamiento	Duración	N° de pacientes	Edad (años)	Hombres/ Mujeres	N° dosis	Jadad score
GEFAL ¹	RNB 0,5 mg	3+ PRN	1 año	183	78,7 (7,3)	54/129	6,5 (2,4)	4
	BVZ 1,25 mg	3+ PRN		191	79,6 (6,9)	72/119	6,8 (2,7)	
MANTA ²	RNB 0,5 mg	3+ PRN	1 año	163	77,6 (8,1)	59/104	5,8 (2,7)	4
	BVZ 1,25 mg	3+ PRN		154	76,7 (7,8)	56/98	6,1 (2,8)	
CATT FIJO ³	RNB 0,5 mg	c4sem	1 año	301	79,2 (7,4)	118/183	11,7 (1,5)	
	BVZ 1,25 mg	c4sem		286	80,1 (7,3)	106/180	11,9 (1,2)	
CATT FIJO 2º AÑO ⁴	RNB 0,5 mg	FM	2 años	146	79,5 (7,4)	56/90	22,4 (3,9)	4
	BVZ 1,25 mg	FM		135	79,7 (7,5)	53/82	23,4 (2,8)	
CATT PRN ^{3 y 4}	RNB 0,5 mg	1+ PRN	2 años	298	78,4 (7,8)	113/185	6,9 (3,0)	
	BVZ 1,25 mg	1+ PRN		300	79,3 (7,6)	116/184	7,7 (3,5)	
CATT PRN SWICH ⁴	RNB 0,5 mg	PRN SWICH	1 año	130	78,8 (7,5)	56/82	5,0 (3,8)	
	BVZ 1,25 mg	PRN SWICH		122	80,4 (7,1)	45/86	5,8 (4,4)	
IVAN Study ^{5 y 6}	RNB 0,5 mg	c4sem/PRN	2 años	314	77,8 (7,6)	185/129	??	5
	BVZ 1,25 mg	c4sem/PRN		296	77,7 (7,2)	181/115	??	
Subramanian et al ⁷	RNB 0,5 mg	3+ PRN	1 año	7	80	6/1,	6,9 (2,9)	4
	BVZ 1,25 mg	3+ PRN		15	78	15/0	3,85 (1,21)	
Scholler et al ⁸	RNB 0,5 mg	3+ PRN	1 año	29	79,5 (6,78)	7/22	5,00 (1,67)	3
	BVZ 1,25 mg	3+ PRN		26	80,7 (6,55)	9/17	5,80 (2,28)	
Biswas et al ⁹	RNB 0,5 mg	FM	1 año	54	63,48	22/32		3
	BVZ 1,25 mg	FM		50	64,36	28/22		
LUCAS Study ^{10 y 11}	RNB 0,5 mg	TAE	2 años	218	78, (8,2)	78/140	8 (2,3) /8	5
	BVZ 1,25 mg	TAE		213	78,7 (7,6)	62/151	8,9 (2,2)	

Referencias 1)Gefal S.G.,2013; 2)MANTA,2013; 3y4) CATT R.G, 2011 y 2012; 5 y 6)IVAN S.I.,2012 y 2013; 7)Subramanian y cols., 2010; 8) Scholler y cols., 2014; 9)Biswas y cols., 2011; 10 y 11) Berg K, y cols., Jan y Oct 2015; RNB=Ranibizumab; BVZ: Bevacizumab; AFB: Aflibercept; FM: esquema Fijo Mensual.

El número de participantes incluidos y analizados por ensayo varió de 22 (Subramanian y cols., 2010) a 1105 (CATT, 2011), siendo **2870** el número total de participantes de todos los estudios incluidos en el metaanálisis, **1457 tratados con BVZ y 1491 tratados con RNB**. Las AV promedios iniciales de las cohortes varió de 53 a 62 letras ETDRS, siendo 59,8 y 59,0 letras ETDRS, la AV promedio de las cohortes tratadas con RNB y BVZ, respectivamente. La presencia de pacientes mujeres fue mayoritaria en todos los estudios (59% promedio de presencia femenina), a excepción del estudio realizado por Subramanian y colaboradores (2010), que solo incluyó una mujer. En relación a la calidad metodológica de los ensayos, en general, la misma fue buena, mostrando puntajes en la Escala de Jadad mayores a 3 en todos los casos.

Como muestra la Tabla 3.2, los fármacos se compararon principalmente bajo un esquema de tratamiento PRN, es decir, con la aplicación de una inyección por mes, los tres primeros meses, seguido de aplicaciones adicionales según lo observado en los exámenes de cada mes.

En dos ECA (CATT, IVAN), los fármacos se compararon siguiendo dos tipos de esquemas terapéuticos: esquema FM y PRN. Por esta razón estos estudios también fueron incluidos en el análisis que se describe en la sección 4.3, la cual agrupa estudios que, habiendo utilizado el mismo fármaco, comparan las efectividades alcanzadas mediante el uso de un esquema FM y PRN.

En el estudio CATT, los pacientes incluidos en el esquema Fijo fueron re-aleatorizados al cabo de un año para continuar con el mismo tratamiento (CATT Fijo segundo año) o comenzar con un esquema PRN con el mismo fármaco (CATT PRN Switch).

Cabe destacar una particularidad de los grupos PRN del estudio IVAN (IVAN, 2012), donde los participantes que presentaban una reactivación, recibían durante tres meses consecutivos, una inyección intravítrea del fármaco seleccionado, como en la fase de carga, para recién luego reanudar el seguimiento mensual que caracteriza los esquemas PRN.

Finalmente, el estudio LUCAS (Berg y cols., 2015), comparó tanto RNB como BVZ administrados según un esquema terapéutico TAE. Es decir, se aplicó una frecuencia de reinyección fija, pero individualizada para cada paciente, pudiendo variar el tiempo, entre inyecciones, de cuatro a doce semanas.

4.2.2 Comparación de Efectividad

El análisis comparativo agrupado de las cohortes de BVZ y RNB no mostró diferencias significativas en ninguna de las tres medidas de efectividad habitualmente utilizadas. A saber: 1) el cambio promedio de la BCVA, 2) la proporción de pacientes que ganaron 15 letras y 3) la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras.

- 1) El cambio promedio de la AV tras un año de tratamiento fue de $5,97 \pm 14,1$ letras ETDRS, en los pacientes tratados con BVZ, y de $6,23 \pm 13,33$ letras ETDRS, en los

pacientes tratados con RNB. La diferencia de -0,25 letras (IC del 95%: -1,32-0,81); $p = 0,64$) resultó no significativa. (Figura 3.8).

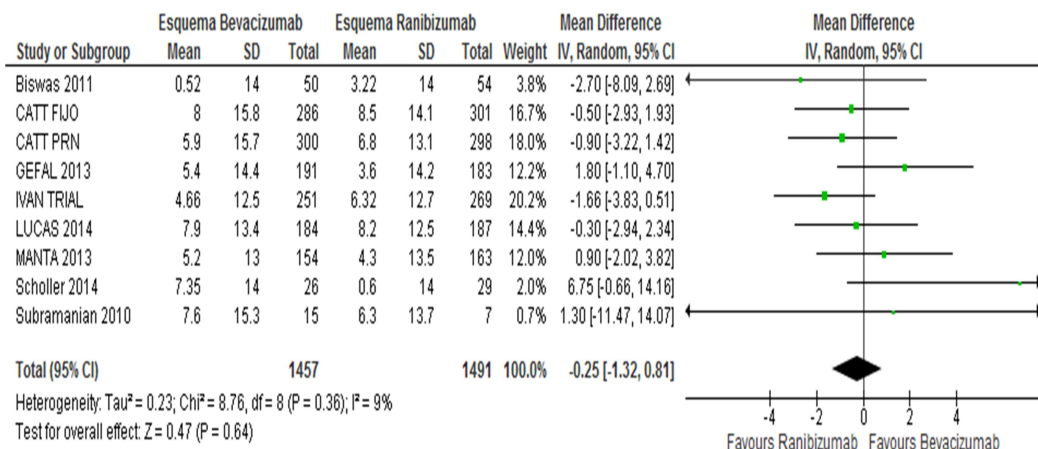


Figura 3.8: Forest plots: resultados del cambio promedio de la AV de los estudios comparativos directos entre Ranibizumab 0.5 mg y Bevacizumab 1.25 mg. 1 años de tratamiento. Gráfico obtenido utilizando RevMan versión 5.3

2) Tampoco se registraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que lograron un incremento de 15 ó más letras ETDRS en su AV, al cabo de un año de tratamiento. Este resultado fue alcanzado por el 23% de los pacientes tratados con BVZ y el 25% de los tratados con RNB (odd ratio (OR)=0,89, IC del 95% [0,75- 1,06] ; $p=0,18$)(Figura 3.9).

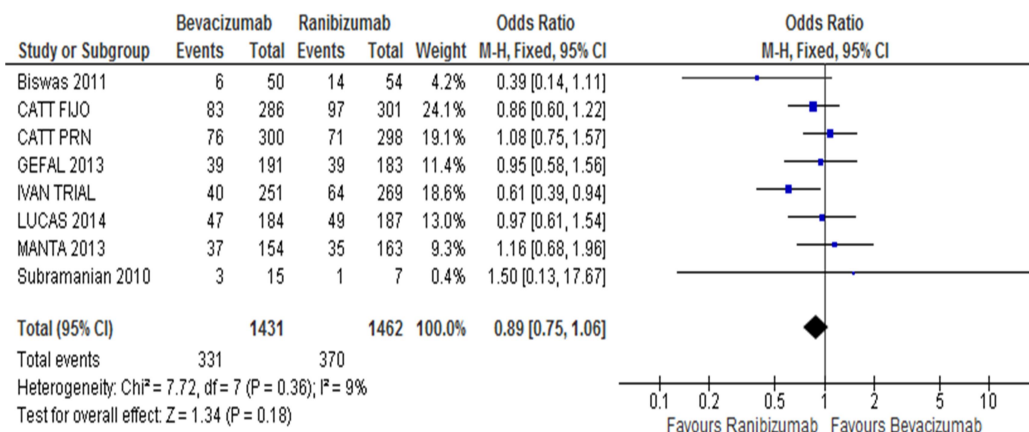


Figura 3.9: Forest Plot de estudios comparativos directos entre Ranibizumab 0.5 mg y Bevacizumab 1.25 mg. proporción de pacientes que pierden más de 15 letras al año de tratamiento. Gráfico obtenido utilizando RevMan versión 5.3

3) En ambas cohortes, un 96% de los pacientes conservaron su AV, es decir, perdieron menos de 15 letras ETDRS de AV, luego de un año de tratamiento. El OR de 0,95 (IC del 95% [0,68-1,33] p=0,76) no mostró diferencias significativas. (Figura 3.10).

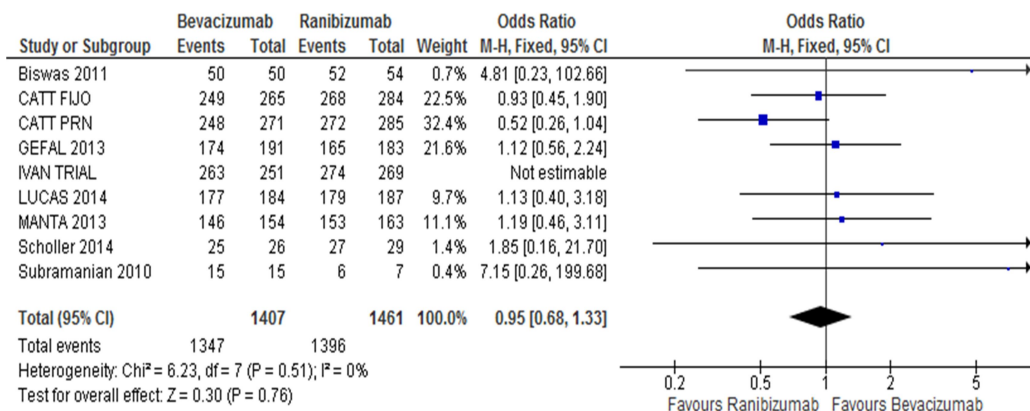


Figura 3.10: Forest Plot de estudios comparativos directos entre Ranibizumab 0.5 mg y Bevacizumab 1.25 mg. proporción de pacientes que ganan más de 15 letras al año de tratamiento. Gráfico obtenido utilizando RevMan versión 5.3

Las diferencias en las tres medidas de efectividad tampoco fueron significativas cuando los resultados fueron evaluados más allá del año de seguimiento. La figura 3.11 muestra los resultados en el cambio promedio de la AV, de los cuatro estudios que realizaron un seguimiento mayor a un año (año y medio de seguimiento en Biswas y cols., 2011 y dos años de seguimiento en MANTA, 2013; CATT, 2011 y 2012; IVAN 2012 y 2013).

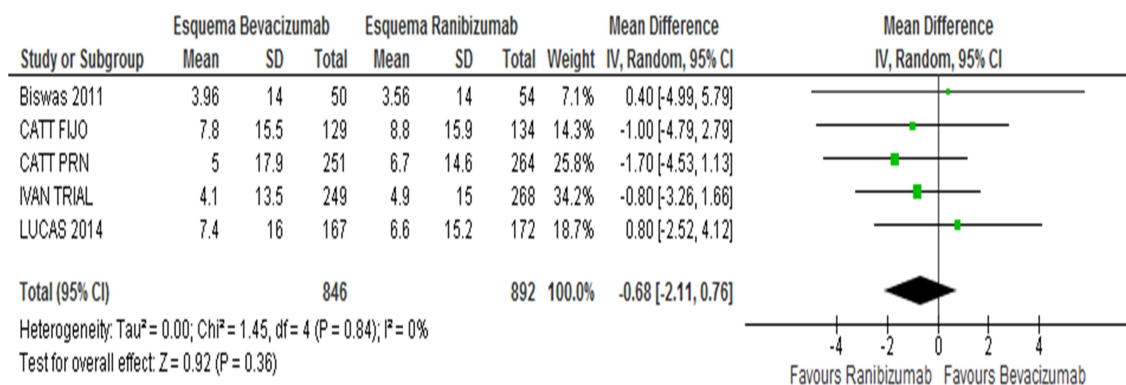


Figura 3.11: Forest plots: resultados del cambio promedio de AV a 2 años de tratamiento de los estudios comparativos directos entre Ranibizumab 0.5 mg y Bevacizumab 1.25 mg. Grafico obtenido utilizando RevMan versión 5.3

En todos los casos, los efectos combinados fueron homogéneos (Heterogeneity: Tau² = P > 0.1; I² < 25%); siendo las conclusiones consistentes, independientemente del modelo usado, para la agregación de los datos (modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios).

Las cohortes también se compararon según el número de dosis que las mismas recibieron a lo largo del primer año de tratamiento (Figura 3.12). Para efectuar esta comparación, solo fueron utilizados aquellos estudios que compararon BVZ y RNB, en esquemas de tratamientos diferentes a la aplicación fija mensual de dosis, es decir, esquemas PRN o TAE (Biswas y cols., 2011; CATT R.G, 2011 y 2012; GEFAL S.G., 2013; Berg K, y cols., Jan y Oct 2015; Scholler y cols., 2014; Subramanian y cols., 2010).

El análisis agrupado del número de dosis mostró que los pacientes tratados con BVZ recibieron, luego de un año de tratamiento, $7,07 \pm 3,0$ inyecciones intravítreas del fármaco. En cambio, los pacientes tratados con RNB solo recibieron en el mismo periodo de tiempo $6,35 \pm 2,7$ inyecciones intravítreas siendo a diferencia significativa (DMP=0.73 IC del 95% = [0,25-1,21]; p valor 0.003). Es decir, que cuando se utilizó BVZ, los pacientes requieren un mayor número de inyecciones intravítreas que cuando el fármaco escogido fue el RNB (Figura 3.12).

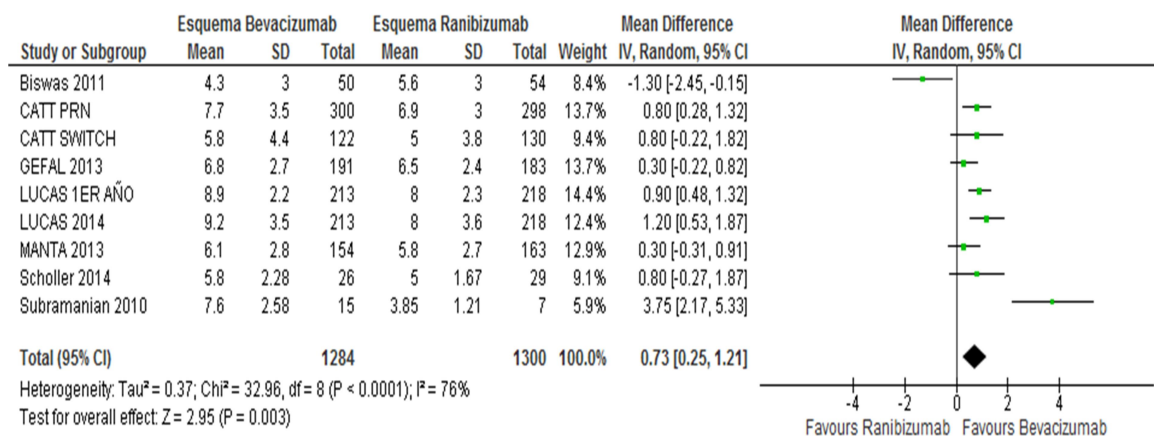


Figura 3.12 Forest Plot del número promedio de dosis recibidas por cohorte en los estudios que compararon en forma directa Ranibizumab y Bevacizumab.

Los test de heterogeneidad mostraron significancia (Heterogeneity: Q o Tau² = 0.37; Chi² = 32.96, df = 8 (P < 0.0001); I² = 76%). Sin embargo, todos los estudios, a excepción de uno (Biswas y cols., 2011), mostraron que las cohortes tratadas con BVZ recibieron mayor cantidad de dosis de este fármaco. Además, los resultados y conclusiones obtenidas fueron robustas ante el cambio de modelo de análisis (modelo de efectos fijos a modelo de efectos aleatorios). Es decir, en todos los escenarios el resultado es el mismo; los pacientes tratados con BVZ requieren significativamente más dosis intravítreas del fármaco.

La heterogeneidad observada podrían ser causa de: a) la reducida la reducida muestra del estudio realizado por Subramanian y cols (2010), b) la falta de especificación de los criterios de reinyección que presentaron los estudios de Subramanian y cols. (2010) y Biswas y cols. (2011), o c) En el estudio LUCAS (Berg K, y cols., 2015) se utilizó un esquema TAE, a diferencia de los otros estudios, que utilizaron un esquema PRN. Cuando los estudios mencionados se excluyen del análisis agrupado, las diferencias continúan siendo

significativas, pero ahora con homogeneidad estadística (Heterogeneity: Q o $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 2,86$, $df = 4$ ($P = 0,58$); $I^2 = 0\%$).

En resumen, los estudios que compararon BVZ y RNB, administrados en las condiciones ideales de los ECA, y siguiendo el mismo esquema terapéutico, no presentaron diferencias significativas, en el cambio promedio de la AV, ni en la proporción de pacientes que ganan o no pierden 15 ó más letras ETDRS. Sin embargo, pudo observarse que el número de dosis de mantenimiento recibidas por la cohorte tratada con BVZ, fue significativamente mayor cuando el fármaco utilizado era RNB.

La mayor frecuencia de inyecciones observado en BVZ, indicaría que éste posee una duración de acción menor a la del RNB, lo cual trae aparejado un mayor riesgo de complicaciones oculares asociadas al procedimiento de administración del fármaco. Además, una duración más corta del bloqueo del VEGF, implica una mayor frecuencia con la que aparecen las reactivaciones. Es decir, que los pacientes a lo largo del tiempo estarán más veces expuestos a cambios a nivel morfológico de la retina con la consiguiente pérdida de la AV por parte del paciente.

En los ECA, los pacientes son seguidos de acuerdo a protocolos estrictos, con la utilización del OCT en cada consulta de monitoreo. Bajo estas condiciones de tratamiento, las diferencias en el tiempo del bloqueo del VEGF no repercuten sobre la efectividad terapéutica. Sin embargo, en el contexto donde existan condicionantes como la falta de adherencia de los pacientes a los controles, o retrasos en el acceso a las dosis o a los estudios de OCT, estas cuestiones pueden adquirir un mayor peso y las efectividades entre los fármacos pueden variar.

4.2.3 Complicaciones locales o sistémicas graves

El número total de pacientes afectados por los diferentes SAEs observados en los diferentes estudios se detallan en la tabla 3.3

En forma global, menos del 1% de los participantes sufrieron de aquellos SAE relacionados directamente con el bloqueo sistémico de VEGF: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, evento tromboembólicos venoso o asociados a hipertensión. Las tasas de aparición de los eventos fueron comparables en los grupos tratados con BVZ y RNB. Finalmente, la mortalidad ocasionada por cualquier causa fue de aproximadamente el 2%, tanto para BVZ como para RNB (OR 1,10; IC del 95%: [0,65-1,86]).

Tabla 3.3: Resumen de los Eventos Adversos Serios (SAE) manifestados e informados en las cohortes tratadas con Bevacizumab y Ranibizumab, de los estudios comparativos directos entre ambos fármacos

Evento Adverso Serio	Bevacizumab				Ranibizumab			Efecto Estimado Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)
	N° de Estudios	N° Eventos	Pacientes en Riesgo	%	N° Eventos	Pacientes en Riesgo	%	
1.1 Muerte	6	29	1447	2,00%	27	1480	1,80%	1,10 [0,65-1,86]
1.2 Eventos Arteriotromboticos		23	1102	2,10%	33	1134	2,90%	0,73 [0,43-1,22]
1.2.1 ACV	6	7	1102	0,60%	11	1134	1,00%	0,67 [0,27-1,69]
1.2.2 Infarto de Miocardio	6	8	1102	0,70%	16	1134	1,40%	0,53 [0,23-1,20]
1.2.3 Muerte por causas vasculares o desconocidas	4	8	1102	0,70%	6	1134	0,50%	1,34 [0,48-3,73]
1.3 Eventos Tromboembolicos venosos	5	8	1293	0,60%	4	1317	0,30%	1,70 [0,62-4,67]
1.4 Ataque isquémico transitorio	4	6	1293	0,50%	4	1317	0,30%	1,43 [0,45-4,52]
1.5 Hipertensión	6	5	997	0,50%	2	1003	0,20%	1,83 [0,35-9,56]
1.6 Infecciones	6	46	1447	3,20%	32	1480	2,20%	1,48 [1,00-2,34]
1.7 Efectos Gastrointestinales	6	29	1447	2,00%	16	1480	1,10%	1,85 [1,00-3,41]
1.8 ≥ 1 o + SAE	6	264	1447	18,20%	228	1480	15,40%	1,22 [1,01-1,49]
1.9) Efectos Adversos Oculares Severos	6	18	1447	1,20%	9	1480	0,60%	1,97 [0,91-4,26]

Referencias: 1)Gefal S.G.,2013; 2)MANTA,2013; 3 y 4) CATT R.G, 2011 y 2012; 5 y 6)IVAN S.I.,2012 y 2013; 7)Subramanian y cols., 2010; 8) Scholler y cols., 2014. ACV=Accidente cerebrovascular; “ ≥ 1 o + SAE” representa número de pacientes que sufrieron uno o más eventos adversos serios

En los SAE clasificados según MedDRA (trastornos cardiacos, neoplasias, trastornos del sistema nervioso central, trastornos gastrointestinales, infecciones, lesiones y complicaciones procedimentales), se observó que el uso intravítreo de BVZ, en el tratamiento de la DMAE, aumentó significativamente el riesgo (respecto al uso RNB) en la aparición de infecciones sistémicas severas (OR= 1,40 IC del 95% [1,01-1,94]) y trastornos gastrointestinales severos (OR=1,85 IC del 95% : [1,00-3,41]).

Los trastornos gastrointestinales se clasificaron de acuerdo con el MedDRA e incluyeron: dolor abdominal, colitis, enfermedad de Crohn, úlcera duodenal, dispepsia, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, y vómitos. La tasa de aparición fue baja en ambos grupos (1,1% para el RNB y 2% para el BVZ), siendo la perforación gastrointestinal aquel con más relevancia clínica. Este último evento, se asocia a la administración sistémica de BVZ en pacientes con cáncer, aunque con una incidencia limitada (0,9%; IC del 95% [0,7%-1,2%]) (Hapani, Chu y Wu;2009). No fue posible comprobar la incidencia particular por administración ocular de BVZ, porque no se pudo acceder a la información detallada de cada estudio.

En relación al incremento de la frecuencia de aparición de SAE relacionados a infecciones, se registraron en un 3,2% de los pacientes tratados con BVZ y en un 2,1% de los pacientes tratados con RNB. El hecho que, el VEGF se encuentra asociado en la quimiotaxis de monocitos y macrófagos y la producción de linfocitos B, podría ser una explicación

(Barleon y cols., 1996, Clauss y cols., 1990). Cabe destacar que, dicho evento había sido reportado previamente como un SAE frecuente en pacientes oncológicos tratados con BVZ en forma sistémica (EMA, 2015).

Cuando se analizó la variable que cuantifica el número de pacientes que sufrieron 1 o más SAE a lo largo del seguimiento, la misma se observó en un 18% de los participantes tratados con BVZ, frente a un 15,4% de los participantes tratados con RNB (OR=1,23, IC del 95%: [1,04-1,46]). A partir de este resultado del MA, se podría inferir la existencia de diferencias en la seguridad entre ambos fármacos, como consecuencia del descenso en los niveles séricos de VEGF que el BVZ produce en forma significativamente mayor que el RNB (IVAN, 2013; Avery y cols., 2014). Sin embargo, el estudio CATT aporta al valor promedio un peso del 44%, por lo tanto al eliminarse del análisis, el resultado cambia originando diferencias no significativas. Algunos autores plantean que existieron ciertos detalles metodológicos del estudio CATT^{viii} que podrían haber conducido a las diferencias observadas, tanto en los riesgos de aparición de los eventos, como en el reporte de los mismos. Por ejemplo, pacientes y médicos que conocen que utilizan como tratamiento un fármaco *off label* pueden ser más propensos al reporte de eventos adversos. (Ahfat y Zaidi ; 2013).

En lo que respecta a las complicaciones oculares más graves tales como endoftalmitis, uveítis, desprendimiento de retina y/o EPR, lesión del cristalino. Las mismas se presentaron con frecuencias muy bajas (inferiores al 0,3%), no siendo posible encontrar diferencias en las tasas de ocurrencia de cada evento entre el uso de BVZ y RNB.

En forma similar a lo realizado con los SAE sistémicos, las principales complicaciones oculares fueron analizadas en forma conjunta. Se observó que si bien la frecuencias de aparición eran bajas, los pacientes tratados con BVZ presentaban casi el doble de riesgo en comparación con RNB (1.2 % BVZ vs 0.6 % RNB). Este resultado podría explicarse por un mayor número de dosis intravítreas de BVZ, las cuales se obtienen mediante de un proceso de fraccionamiento desde un vial diseñado para uso sistémico.

4.2.4 Sesgo de publicación

Para estudiar la presencia de un posible sesgo de publicación se usó el Gráfico de embudo o Funnel Plot y la prueba de Egger con una significancia de 0,1. La simetría observada en el primero (Figura 3.13), obtenido a partir de los estudios que comparó BVZ con RNB, mostraron la ausencia de sesgo. La elevada precisión alcanzada por medio de la metodología de los ECA, produce que los puntos se acumulen, fundamentalmente, en la punta del árbol. Si se hubiesen incluidos estudios observacionales, su distribución podría haber sido más amplia.

^{viii} Pacientes utilizando BVZ más longevos y con mayores antecedentes cardiacos, metodología de simple ciego con desmascaramiento de buena parte de los pacientes

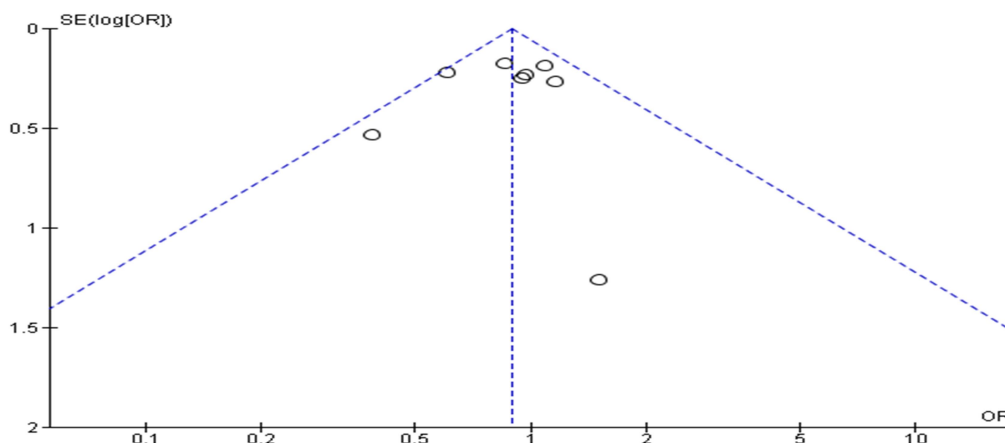
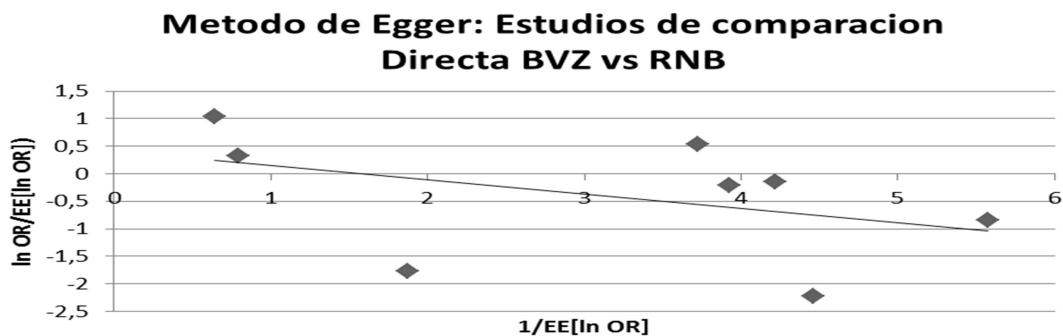


Figura 3.13: Funnel Plot de la Comparación de Proporción de pacientes que ganan más de 15 letras en las cohortes tratadas con Bevacizumab y Ranibizumab, de los estudios que compararon en forma directa ambos fármacos.

Para el método de Egger, se realizó una regresión lineal simple entre el valor z de cada estudio ($z = \ln OR/EE[\ln OR]$) que comparó BVZ con RNB como variable dependiente, y su precisión, medida por la inversa del EE ($1/EE[\ln OR]$), como variable independiente. Los resultados mostraron que no era posible rechazar la hipótesis nula, es decir, que la ordenada al origen es $\neq 0$ (Figura 3.14). De esta forma se puede, cuantitativamente, concluir que, en la comparación entre BVZ y RNB, no existiría sesgo de publicación.



Coefficientes de regresión y estadísticos asociados

Coef	Est.	E.E.	LI (95%)	LS (95%)	T	p-valor
const	0,42	0,83	-1,60	2,44	0,51	0,6304
1/EE (LN OR)	-0,26	0,23	-0,83	0,30	-1,14	0,2980

Figura 3.14: Prueba de Egge de la Comparación de Proporción de pacientes que ganan más de 15 letras en las cohortes tratadas con Bevacizumab (BVZ) y Ranibizumab (RNB), EE=error estándar; OR=odds ratio; LN=logaritmo natural. El p valor de la ordenada al origen indica la falta de sesgo.

4.3 Esquema Mensual vs esquema PRN

Cuatro fueron los estudios que utilizando el mismo fármaco anti-VEGF, compararon en forma directa el uso del esquema FM respecto al esquema terapéutico PRN, en el tratamiento de la DMAE-NV. La tabla 3.4 describe las características principales de los estudios incluidos (CATT, 2011 y 2012; IVAN ,2012 y 2013; HARBOR, 2013 y 2014; El-Mollayess el al., 2012).

El análisis comparativo conjunto abarcó un total de 2336 participantes, de los cuales 1161 utilizaron el esquema FM y 1175 el PRN.

Tabla 2.4: Resumen de las Características y resultados de las cohortes de los estudios que compararon el uso de un fármaco anti-VEGF en el esquema FM y PRN

Estudio	Comparación	Tratamiento	Nº de pacientes	Edad (años)	Hombres/ Mujeres	Nº Inyecciones 1º /2º año	Jadad score
CATT RNB ^{1Y 2}	RNB 0.5 mg	c4sem	301	79,2 (7,4)	118/183	11,7 (1,5)	4
	RNB 0.5 mg	1+ PRN	298	78,4 (7,8)	113/185	6,9 (3,0) /12,6 (6,6)	
CATT BVZ ^{1Y 2}	BVZ 1.25 mg	c4sem	286	80,1 (7,3)	106/180	11,9 (1,2)	
	BVZ 1.25 mg	1+ PRN	300	79,3 (7,6)	116/184	7,7 (3,5) /14,1 (7,0)	
IVAN Study 3 ^{y 4}	BVZ+ RNB	C4sema	308	77,8 (8,0)			5
	BVZ+ RNB	PRN	302	77,6 (6,8)			
HARBOR Study ^{5 y 6}	RNB 0.5 mg	c4sem	275	78,8 (8,4)		11,3 (1,8)	4
	RNB 0.5 mg	3+ PRN	275	78,5 (8,3)		7,7 (2,7)	
El-Mollayess et al ⁷	BVZ 1.25 mg	c4sem	60	76,8	42/78	9,5	3
	BVZ 1.25 mg	3+ PRN	60			3,8	

Referencias 1 y 2) CATT R.G, 2011 y 2012; 3y4) IVAN S.I.,2012 y 2013; 5 y 6) HARBOR S.G., 2013 y 2014; 7)El-Mollayess GM, 2012; RNB=Ranibizumab; BVZ: Bevacizumab; AFB: c4sem: Dosis fijas cada 4.,

El análisis agrupado de los estudios mostró que el cambio promedio de la AV, luego de un año de tratamiento fue de 8,22±14 letras ETDRS, en los pacientes tratados bajo un esquema FM, y de 6,57±13,1 en los tratados con el esquema PRN. La diferencia de efectividad alcanzada por los tratamientos, resultó estadísticamente significativa (1,65 letras IC del 95% [0,53-2,77], p = 0,004) (Figura 3.15).

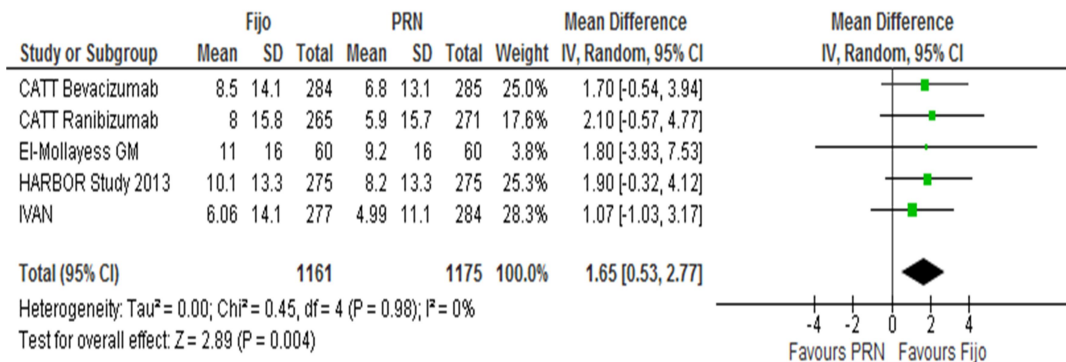


Figura 3.15: Cambios promedio de AV (en letras ETDRS) observados en las cohortes tratadas con un esquema Fijo Mensual con RNB o BVZ, y con un esquema Pro re Nata (PRN) de aplicación de dosis del mismo fármaco, en estudios comparativos directos entre ambos esquemas.

Además, el 30% de los pacientes tratados mediante un esquema FM y un 26% de los tratados con un esquema PRN, lograron un incremento de 15 ó más letras de su AV, luego de un año de tratamiento. Es decir que, el esquema FM eleva significativamente las probabilidades de ganar 15 o más letras en dicho periodo (odd ratio 1.23 IC del 95% [1,02-1,47]; p=0,03; Figuras 3.16).

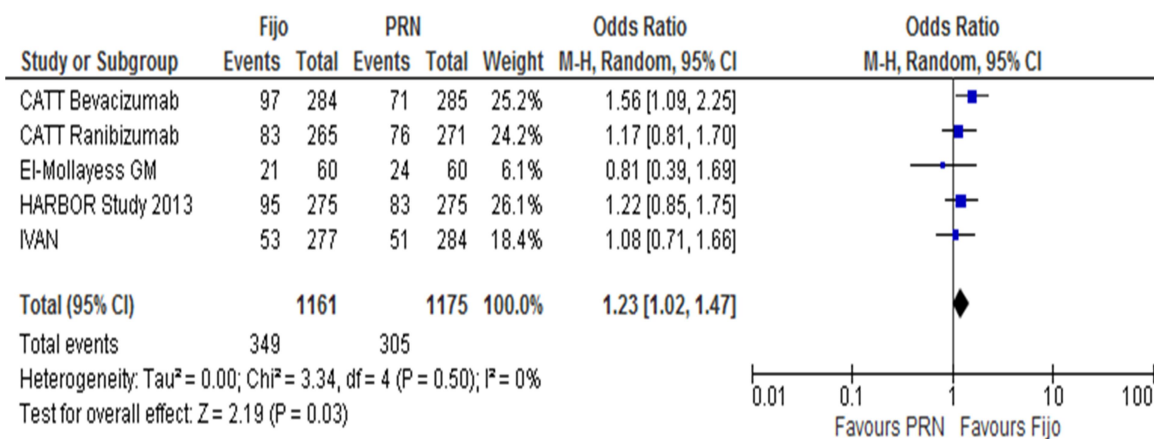


Figura 3.16: N° de casos observados con una ganancia de 15 o mas letras ETDRS, en las cohortes tratadas con un esquema de dosis fijas de BVZ o RNB cada 4 semanas y con un esquema Pro re Nata (PRN) con el mismo farmaco, en estudios comparativos directos entre Esquema Fijo y PRN.

Tanto en la evaluación del cambio promedio de la AV, como en el porcentaje de pacientes que ganaron 15 o más letras, no se observó heterogeneidad estadística en los resultados globales. Las conclusiones fueron robustas, en el sentido que no se vieron modificadas ante los cambios en los modelos de combinación estadísticos, así como tampoco cuando la comparación fue realizada excluyendo las cohortes tratadas con BVZ en el estudio CATT. Finalmente, en lo que respecta a las complicaciones Sistémicas y Oculares, no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

En resumen, el uso de dosis de frecuencia mensual permite a los pacientes alcanzar mejores resultados terapéuticos, que la utilización de una fase de carga, seguido del monitoreo frecuente de los pacientes para evitar futuras pérdidas.

La diferencia en el cambio promedio de la AV (1,65 letras ETDRS) puede interpretarse como una diferencia clínicamente no significativa. Sin embargo es necesario considerar que esta diferencia se produce en un contexto donde a) los pacientes fueron tratados con un sistema de seguimiento y monitoreo diseñado para elevar la adherencia a los controles, b) los médicos contaron con toda la tecnología necesaria para tratar a los pacientes (dosis del anti-VEGF y tecnología diagnóstica OCT). Es decir, que incluso en ese contexto tan controlado y ventajoso el PRN no alcanza los mismos resultados que un esquema FM.

4.4 Ranibizumab vs Aflibercept

En el año 2012 Heier y cols. (2013) publicaron los resultados agrupados de dos ECA comparativos entre RNB y AFB, denominados VIEW1 y VIEW2. En el año 2014, se presentaron los resultados de la extensión de dichos estudios por Schmidt-Erfurth y cols. (2014). En ambos ECA, los pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir uno de los siguiente regímenes de tratamientos: a) 0,5 mg de RNB, cada 4 semanas (Rq4), b) AFB intravítreo 0,5 mg, cada 4 semanas (0,5q4), c) Aflibercept intravítreo 2,0 mg, cada 4 semanas

(2q4); o d) Aflibercept intravítreo 2,0 mg, cada 8 semanas (2q8) después de una fase de carga de 3 inyecciones mensuales consecutivas.

La efectividad clínica de los tratamientos comparados en los estudios VIEW, fue evaluada a partir del cambio promedio de la AV a la semana 52 de tratamiento. Se utilizó como criterio secundario de evaluación, tanto la proporción de pacientes que ganaron 15 letras ETDRS de la AV, como la de aquellos que no perdieron esta cantidad de letras en ese tiempo.

El estudio fue extendido hasta la semana 96, pero el protocolo de tratamiento fue modificado en el segundo año. Desde la semana 52 hasta la 96, los pacientes recibieron dosis del fármaco asignado a intervalos de 12 semanas, con controles clínicos mensuales donde se evaluaba la necesidad de aplicar una reinyección del fármaco.

Luego de 52 y 96 semanas de seguimiento, las cohortes no mostraron diferencias significativas en los resultados clínicos de efectividad, así como tampoco, en la frecuencia de aparición de los eventos adversos. El cambio promedio de la AV a la semana 52, osciló entre 8,3 y 9,3 letras ETDRS, observándose en el segundo año de tratamiento, ante el cambio de esquema, una leve pérdida de la AV, oscilando el cambio promedio de la AV a la semana 96, entre 6,6 y 7,9 letras ETDRS. En lo que se refiere al porcentaje de pacientes que experimentaron una pérdida inferior a 15 letras, la proporción osciló entre 94,4% a 96,1% , en la semana 52, y entre 91,5 y 92,4%, en la semana 96.

En lo inherente a los SAE, no se registraron diferencias significativas en la ocurrencia de ningún SAE ocular o sistémico, siendo los porcentajes de aparición similares, aun cuando los eventos fueron reagrupados.

Finalmente, cuando se analizó el número de dosis aplicadas durante los estudios, los grupos Rq4, 2q4, 0.5q4, y 2q8 recibieron, luego de 2 años de tratamiento, 16,5 (SD 3,7), 16,0 (SD, 3,2), 16.2 (SD, 4,0), y 11.2 (SD, 2,9) inyecciones intravítreas, respectivamente. Si bien se observó una diferencia significativa a favor del grupo 2q8, esto resulta lógico ya que el esquema terapéutico del primer año es fijo y estaba programado que estos participantes recibieran menos dosis. Por lo tanto, resulta interesante analizar las inyecciones recibidas por los pacientes en el periodo comprendido entre la semana 52 y 96. En este tiempo el número de dosis promedio recibidas por los grupos Rq4, 2q4, 0.5q4, y 2q8 fueron 4.7 (SD, 2.2), 4.1 (SD, 1.8), 4.6 (SD, 2.2), y 4.2 (SD, 1.7), respectivamente. Este número de inyecciones muestra que las cohortes tratadas con inyecciones de 2.0 mg de AFB requirieron significativamente menos inyecciones que la cohorte tratada con 0.5 mg RNB y 0.5mg AFB ($p < 0,0001$).

Los estudios VIEW demostraron que el tratamiento con AFB, resultó ser “no inferior” a RNB aplicado en un esquema FM, siendo, al mismo tiempo, más económico por requerir una menor frecuencia de reinyecciones. Con el uso de esta evidencia, AFB fue aprobado por las autoridades sanitarias en el tratamiento de la DMAE-NV. El esquema terapéutico

recomendado en la ficha técnica fue aquel que aplica una fase de carga de 3 dosis, seguido de dosis bimensual fijas del fármaco.

La información respecto a la farmacocinética y afinidad del AFB por el VEGF, indicarían que el mismo poseería una acción más prolongado que el BVZ y el RNB. (Fauser, Schwabecker y Muether, 2014; Stewart, 2014).

La efectividad de AFB mediante el uso de un esquema terapéutico alternativo, no ha sido probada por medio de ECA, siendo esto un punto interesante a ser explorado en el marco de la realización de simulaciones matemáticas.

4.5 Esquema Fijo Mensual vs esquema TAE

El reciente artículo publicado por Wykoff y cols.(2015), describe los resultados del primer estudio clínico controlado y aleatorizado, que compara el esquema de tratamiento de aplicación de dosis intravítreas de Anti-VEGF “Tratar y Extender” (TAE), con el esquema FM en el tratamiento de pacientes con DMAE. Los investigadores a cargo de este estudio, denominado TREX-AMD, asignaron al azar un total 60 pacientes, que no habían recibido tratamiento para la DMAE-NV, para recibir o bien, dosificaciones mensuales de RNB (20 pacientes), o el esquema TAE (40 pacientes) con inyecciones de RNB. La aleatorización se realizó sobre una base 1:2 y, en ambas ramas del estudio se les administró una fase de carga de dosis mensuales de RNB durante los primero 3 meses. El estudio no mostró ningún tipo de enmascaramiento, razón por la cual, los pacientes y los médicos tratantes, eran conscientes de la rama de tratamiento que recibían a lo largo del estudio.

Luego de un año de recibir, en promedio, 13 dosis intravítreas de RNB, los pacientes que recibieron el esquema mensual lograron un incremento de su AV de 9,2 letras ETDRS. En cambio, los asignados al esquema TAE, mostraron una mejora promedio de 10,5 letras ETDRS en su AV, con un número significativamente menor de dosis de RNB (10,1 dosis intravítreas). Por otra parte, en lo que respecta al incremento de 15 letras de AV, dicho evento fue alcanzado por 3 (15%) y 10 (25%) de los pacientes que recibieron dosis de RNB, en un esquema FM, y en un esquema TAE, respectivamente.

La aparición de SAE, se manifestó en cinco pacientes tratados con RNB en el esquema TAE, dos casos de cáncer, uno de artritis temporal, uno de meningitis y una falla cardiaca congestiva. Por el contrario ningún paciente sufrió eventos de ese tipo cuando el esquema utilizado fue el FM. Sin embargo, estas diferencias no son significativas, debido al bajo número de pacientes involucrados en el estudio.

En resumen, no se observaron diferencias ni en la efectividad ni en la seguridad alcanzada por los diferentes tratamientos, pero los pacientes tratados con el esquema TAE, recibieron significativamente menos dosis.

Estos resultados no permiten inferir ningún tipo de conclusión respecto a la conveniencia del uso de uno u otro esquema terapéutico, debido al corto tiempo de seguimiento (12 meses) y sobre todo, al número reducido de pacientes incluidos.

5. CONCLUSIONES GENERALES DE LA REVISION

- En las condiciones ideales de un ensayo clínico aleatorio (ECA) y en comparación con RNB, el uso intravítreo de BVZ, en el tratamiento de la DMAE, se asoció con:
 - a) Efectos equivalentes sobre la AV a uno y dos años de tratamiento.
 - b) Un mayor uso de dosis intravítreas en esquemas de dosificación PRN o TAE.
 - c) Un mayor riesgo de aparición de algún tipo de SAE sistémicos, entre los que se destacan los trastornos gastrointestinales y las infecciones sistémicas.
- El uso de un esquema de dosificación Fijo Mensual de las inyecciones intravítreas de anti-VEGF respecto al uso de un esquema PRN, se asocia a mejores resultados terapéuticos con equivalentes niveles de seguridad.
- Los estudios que dieron lugar a la aprobación del uso intravítreo de AFB en el tratamiento de la DMAE-NV, demostraron que este fármaco, con una frecuencia de reinyecciones más reducida, tiene resultados terapéuticos equivalentes al RNB en un esquema fijo. El AFB está aprobado para su uso en un esquema fijo bimensual. No existen evidencias de ECA de comparación directa entre AFB y BVZ, ni de su uso en esquemas PRN o TAE.
- Existe un único ECA que compara el uso del esquema TAE respecto a otro esquema terapéutico, el esquema FM. El mismo presenta un tamaño reducido de participantes (60 pacientes) y un corto tiempo de seguimiento (12 meses). No existen ECA que comparen el esquema TAE con el PRN.

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE ESTA REVISIÓN

Entre las limitaciones de esta revisión, cabe destacar que, a pesar de la calidad metodológica, el número de estudios incluidos y de participantes en los ECA es pequeño. Este hecho impide proporcionar estimaciones fiables de la frecuencia de eventos adversos observados, en relación a aquellos que pueden ocurrir por el uso de los mismos fármacos en la población general.

Entre las fortalezas, se puede mencionar el hecho de que la RS siguió los métodos promovidos por la asociación Cochrane, que recomienda realizar en forma duplicada la selección de los ensayos, la extracción de los datos y la interpretación de los resultados. A esta fortaleza hay que sumarle la elevada calidad de los estudios seleccionados y, en el caso de los estudios que compararon BVZ y RNB, los mismos no fueron patrocinados por las compañías farmacéuticas, es decir, que no tuvieron ningún tipo de objetivo comercial.

EVALUACION ECONOMICA BASADAS EN DATOS DE PACIENTES

RANIBIZUMAB VS BEVACIZUMAB

1. INTRODUCCION

La DMAE es una enfermedad que evoluciona rápidamente, transformando al paciente en un discapacitado visual. Esto trae aparejado un grave impacto sobre la calidad de vida de estas personas, que ven afectada su independencia y autonomía, por lo cual necesitan asistencia en la mayor parte de las actividades que pretenden realizar. Para evitar dicho desenlace, es indispensable contar con una temprana detección y un rápido diagnóstico de la enfermedad, además de contar con tratamientos terapéuticos adecuados.

Actualmente en Argentina conviven dos estrategias principales para el tratamiento de la DMAE-NV. Uno de ellos es RNB (Lucentis®), aprobado por la ANMAT, con un costo de adquisición muy elevado, pero que es financiado por la Seguridad Social, a pesar de no estar incluido en el PMO (Superintendencia de Servicios de Salud, 2015). El otro es BVZ, que es utilizado en forma *off label* sin financiación de las obras sociales, con un costo más accesible para el paciente.

La evidencia recogida de los ECA que han comparado en forma directa ambos fármacos, originando en el MA descrito en el capítulo anterior de esta tesis, indicaría que RNB y BVZ presentan igual eficacia. Sin embargo, dichas conclusiones solo son válidas en el contexto de idealidad de los ECA, las cuales son muy diferentes a las de la práctica clínica habitual. En estas condiciones, la efectividad de un fármaco no sólo dependerá de su eficacia «intrínseca», sino también, de la habilidad diagnóstica del prescriptor, de las condiciones farmacéuticas del producto cuando esté en el mercado y de otro conjunto de factores: la información dada por el médico en el momento de prescribir, las características clínicas del paciente, las características del centro sanitario, el uso concomitante de otros fármacos, la

personalidad del paciente y las características de su entorno social, entre otros. (Laporte, 2001).

Para el caso de la DMAE, las restricciones en el acceso a los fármacos puede ser un condicionante de la efectividad de los tratamientos. (Oliver-Fernandez y cols., 2005; Muether y cols., 2011). Como se ha explicado en la introducción general de esta tesis, las diferencias existentes entre RNB y BVZ, en cuanto a costo y financiamiento por parte de la seguridad social, produce diferencias en las vías de acceso a ambos fármacos. Estas diferencias pueden verse reflejadas, tanto en los tiempos de retraso que experimentan los pacientes para poder recibir una dosis de uno u otro fármaco, así como también, en diferencias en el número total de dosis que los mismos reciban según el fármaco que prescriben para su tratamiento. A estas variables (tiempo de demora y número de dosis), se suma la falta de adherencia de los pacientes a los controles sanitarios y restricciones en el acceso a las tecnologías de apoyo diagnóstico como el OCT. La presencia de estas variables, podrían conducir a que las efectividades alcanzadas por uno y otro fármaco difieran entre si y que a su vez, estas diferían de aquellas que se obtienen en condiciones de los ECA.

Por otro lado, la discusión trasciende los efectos clínicos de los tratamientos, ya que la diferencia sustancial en los precios por dosis de ambos fármacos hace suponer que los costos derivados de utilizar RNZ son marcadamente mayores a BVZ y en la práctica clínica, en especial en nuestro país, esto juega un rol importante.

Teniendo en cuenta que, usar racionalmente los medicamentos significa que “los pacientes reciban fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo adecuado de tiempo y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad” (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1986), estudios como los fármaco-económicos adquieren un alto impacto sanitario.

1.1 Estudios Farmacoeconómicos

Los estudios farmacoeconómicos también llamados Evaluaciones Económicas de Medicamento (EEM) se engloban dentro de una disciplina más amplia: la Evaluación Económica de las Tecnologías Sanitarias (EETS) (Sacristán, Badía y Rovira, 1995). Por definición, estos estudios evalúan dos o más alternativas terapéuticas, comparándolas a partir de la efectividad y los costos asociados a su uso. (Pinto, Ortún-Rubio y Puig, 2001). El objetivo perseguido es determinar la eficiencia (relación costo-efecto) de cada alternativa y compararla entre ellas, con el fin de seleccionar aquella con una relación coste/efectividad más favorable.

Existen al menos cuatro tipos de análisis o EEM, las cuales se diferencian según la forma en que miden los resultados terapéuticos, ya que los costos siempre son medidos en términos monetarios (Sacristán, Badía y Rovira, 1995; Walley, Haycox y Boland, 2005). A continuación se describen brevemente.

1) EE Minimización de Costes:

En las EE de minimización de costos, se considera que las alternativas comparadas producen los mismos resultados (son equiefectivos), de manera tal que solo se evalúan los costos, seleccionándose aquella alternativa más económica. Para poder realizar este tipo de análisis, se debe demostrar la igualdad entre las efectividades mediante un estudio de calidad (ECA o MA), habiéndose tenido en cuenta todos los aspectos relevantes que se consideran en la evaluación de una tecnología y no solo un criterio de efectividad (eventos adversos, número de dosis necesarias, etc) (Sacristán, Badía y Rovira, 1995; Walley, Haycox y Boland, 2005).

2) EE Costo Beneficio

En las EE Costo Beneficio, tanto los costes como los efectos se miden en unidades monetarias, seleccionándose aquella alternativa terapéutica que produzca los menores costos. Desde el punto de vista técnico, medir cuestiones como la muerte o la enfermedad en términos monetarios es complejo, pero presenta la ventaja de poder comparar cualquier alternativa terapéutica, independientemente de que se utilicen para la misma enfermedad o no. Este tipo de análisis es escasamente utilizado, por la complejidad del método y por lo subjetivo y poco convincente de asociarle un valor a la vida de una persona. (Sacristán, Badía y Rovira, 1995; Walley, Haycox y Boland, 2005).

3) EE Costo Efectividad:

En las EE Costo Efectividad (CE), los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades clínicas habituales como mmHg, muertes evitadas y años de vida ganados. Para poder seleccionar aquella alternativa que posea la mejor relación costo efectividad se utiliza el cociente o ratio costo-efectividad (RCE), que se obtiene de dividir el costo asociado a la utilización de una opción terapéutica sobre los resultados obtenidos de acuerdo a la ecuación 4.1 (Sacristán, Badía y Rovira, 1995; Walley, Haycox y Boland, 2005).

$$RCE = \frac{\text{Costo Tratamiento A}}{\text{Efectividad Tratamiento A}} \quad 4.1$$

En la comparación de las diferentes alternativas, se escoge aquella que posea el menor RCE, es decir, el menor costo por unidad de resultado terapéutico obtenido. Sin embargo, lo habitual al comparar dos alternativas es calcular el cociente costo efectividad incremental (RCEI). Este se obtiene dividiendo el incremento que resulta de la diferencia entre los costos de la alternativa más costosa (A) y los costos de la alternativa menos costosa (B), por el incremento o diferencias de los efectos sobre la salud de las alternativa analizadas (Ecuación 4.2) (Sacristán, Badía y Rovira, 1995; Walley, Haycox y Boland, 2005).

$$RCEI = \frac{\text{Costo Tratamiento A} - \text{Costo Tratamiento B}}{\text{Efectividad Tratamiento A} - \text{Efectividad Tratamiento B}} \quad 4.2$$

El RCEI expresa el coste que se precisa para conseguir una unidad adicional del efecto considerado. La idea es que los decisores en salud, tengan una herramienta más, a través de las EE, que les permita tomar decisiones racionales y determinar los resultados adicionales en salud que se obtienen mediante una determinada tecnología, justifican la diferencia de costos asociados. Cabe destacar, que si una alternativa es más efectiva, y al mismo tiempo menos costosa, se dice que es “dominante” en términos farmacoeconómicos y, por lo tanto, no es necesario calcular el RCEI.

Para poder realizar una EE CE, es importante tener en cuenta que la medida de evaluación de los beneficios que se defina, debe ser común a ambas alternativas en estudio. Por lo tanto no se puede realizar comparaciones entre alternativas que se midan con unidades diferentes.

Por otro lado, la determinación para un decisor de si un RCEI es o no significativo para justificar la incorporación de una alternativa terapéutica, es compleja. Esto se debe a que es difícil determinar cuál es el precio que la sociedad o un financiador estarían dispuesto a pagar, por ejemplo, para que los pacientes con DMAE-NV puedan ver una letra más de AV o para que los pacientes hipertensos disminuya un mmHg adicional su presión arterial.

Es en parte por estos motivos que los estudios de CE se han reemplazados gradualmente por una categoría especial denominada costo-utilidad.

4) EE Costo Utilidad

Las EE Costo Utilidad miden los resultados en una variable que integra los años vividos por un paciente, con la calidad de vida percibida durante ese tiempo. Se conoce como Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) y se construye a partir de ciertos valores conocidos con el nombre general de “Utilidad” o Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS). Estos se definen como el valor que los pacientes asignan a la duración de la vida, en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento o las políticas de salud (Patrick y Erickson, 1993). La CVRS, o "utilidad", se cuantifica como un valor que oscila entre 1,00 y 0,00, siendo el primero, la salud perfecta y el segundo, el valor asignado a la muerte. Multiplicando el valor de “utilidad” de un estado de salud determinado por el número de años que vive dicho paciente, en ese estado de salud, se obtiene los AVAC que ha vivido. Por ejemplo: si se considera que la utilidad de vivir con ceguera legal ($AV < 20/200$) se estima en 0,6, un paciente en este estado durante 5 años de vida, habrá acumulado 3 AVAC.

Lo más importante de utilizar el análisis costo utilidad, es que los RCEI resultantes de su análisis se han extendido y popularizado a lo largo del mundo, fijándose umbrales (límites establecidos para considerar un tratamiento costo-efectivo). A partir de los cuales puede decirse que una alternativa es o no costo efectiva respecto a su comparador, independientemente de la subjetividad de quien lo analice. El umbral que mejor se adecua a las realidades de los diferentes países es el definido por la Organización Mundial de la Salud

(OMS) porque precisamente depende del producto bruto interno (PBI) *per cápita* del país de origen del estudio (OMS, 2002; 2015). La OMS sugiere que una intervención médica se considera costo-efectiva, cuando la relación costo-efectividad (US\$/AVAC) calculada presenta un valor menor a tres veces el valor del PIB *per cápita*. Para el caso de Argentina, según datos del Banco Mundial (<http://data.worldbank.org>), el PBI *per cápita* es de US\$ 14.715^{ix}, de manera tal que, una alternativa se considerará como costo efectiva respecto de otra, cuando el RCEI obtenido de los costos y beneficios incrementales sea menor a U\$ 44.000 U\$/AVAC.

Desde un punto de vista práctico, independientemente del tipo de estudio farmacoeconómico, existen dos maneras generales de realizar una EE: a) **Evaluaciones Económicas Basadas en datos de pacientes** y b) **Evaluaciones Económicas basadas en modelos** (Husereau y cols., 2013; Augustovski, 2013)

1.2 Evaluaciones Económicas basadas en datos de pacientes:

En las EE basadas en datos de pacientes, la información clínica y económica de los tratamientos en consideración, se obtiene por intermedio de un mismo estudio comparativo de seguimiento de una población específica de pacientes. En los estudio clínico (experimental u observacional), habitualmente se recolectan los datos requeridos para evaluar la efectividad o seguridad de las alternativas comparadas. En las EE se registra también el consumo de recursos implicados en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes a lo largo del proceso de observación, de manera de poder comparar los tratamientos tanto desde un punto de vista clínico como económico. (Augustovski, 2013)

Las EE suelen realizarse en paralelo a la realización de un ECA, los cuales en general poseen como objetivo final la aprobación de un fármaco por parte de las autoridades regulatorias. La principal ventaja de esto es que la rigidez metodológica aplicada se asocia a altos niveles de validez interna. Es decir que se puede asegurar, con cierto nivel de confianza, que las diferencias encontradas entre los tratamientos son verdaderas y no se deben a errores sistemáticos o aleatorios en la recolección de la información (Augustovski, 2013).

Por otro lado, llevar adelante un estudio de seguimiento de pacientes, implica la inversión de importante cantidad de recursos. Sin embargo, cuando las EE se realizan dentro del marco de protocolos destinados a evaluar la eficacia, su realización no implica un trabajo adicional para los investigadores y no incrementan los costos del estudio.

La principal desventaja de incluir una EE en un protocolo de ECA, se asocia a la validez externa de estos estudios, es decir, a la capacidad de extrapolar los resultados a la práctica clínica. Si en el ECA, las condiciones de atención o el acceso de los pacientes a las tecnologías sanitarias, son poco representativas de la atención que reciben fuera del contexto del estudio, su validez estará comprometida. Por lo tanto, tomar decisiones para un contexto específico a partir de los resultados obtenidos en condiciones diferentes, tendrá un

^{ix} Último valor informado a Enero de 2016

sesgo estadístico y no serán representativas. Es necesario considerar que, en el contexto específico donde pretende introducirse un nuevo tratamiento, pueden existir condicionantes del sistema de salud, de su funcionamiento o bien de cuestiones sociales, que pueden influir sobre la efectividad del mismo. Debido a esto se afirma que las EE son instrumentos “contexto-específicos” y que no son fáciles de trasladar de un lugar a otro sin realizar ajustes o adaptaciones al ámbito local (Gonzales Pier y cols., 2006).

Cuando las condiciones de los ECA y la práctica clínica presentan mucha divergencia, los estudios observacionales son extremadamente útiles, siendo los de cohorte bien diseñados los que mayor información aportan.

Teniendo en cuenta el contexto antes mencionado, se planteó realizar un estudio farmacoeconómico a partir del seguimiento de pacientes con DMAE-NV, cuyo tratamiento terapéutico involucrara a alguno de los fármacos anti-VEGF disponibles en el mercado argentino.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Los objetivos específicos de este capítulo fueron:

- Estimar la efectividad asociada a los tratamientos antiangiogénicos disponibles (RNB y BVZ) en la práctica clínica de la ciudad de Córdoba.
- Evaluar condicionantes de la efectividad terapéutica de RNB y BVZ en la práctica clínica de la ciudad de Córdoba.
- Estimar los costos sanitarios directos asociados al tratamiento con anti-VEGF de la DMAE-NV en la práctica clínica de la ciudad de Córdoba.
- Evaluar cuál de las dos alternativas terapéuticas disponibles en la práctica clínica analizada presenta la mejor relación costo efectividad

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio y criterios de inclusión y exclusión

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo, valorando las historias clínicas (HC) de dos cohortes de pacientes con diagnóstico de DMAE-NV que concurrieron al Servicio de Oftalmología de la Clínica Universitaria Privada Reina Fabiola o al Centro Privado de Ojos Romagosa S.A., ambos ubicados en la ciudad de Córdoba, Argentina.

Se revisaron la totalidad de las HC de pacientes que recibieron dosis de alguno de los dos fármacos, RNB o BVZ, durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012. Se incluyeron en el seguimiento todas las HC de pacientes que, habiendo recibido un diagnóstico confirmado de DMAE-NV de cualquier subtipo angiográfico (clásica, oculta o

mixta), iniciaran un tratamiento antiangiogénico con alguno de los dos fármacos (RNB y BVZ) durante el período de tiempo seleccionado para el seguimiento.

Se excluyó de los análisis aquellos pacientes que recibieron tratamientos previos para esta patología o recibieron una terapia combinada durante el año de seguimiento o bien se sometieron a tratamientos quirúrgicos que pudieran modificar la AV en forma significativa, como es la técnica de facoemulsificación, para retirar un cristalino opaco (catarata). También se excluyeron del análisis las HC con registros incompletos, donde no figurasen valoraciones de AV previas o posteriores al inicio del tratamiento.

Las cohortes fueron divididas según el fármaco antiangiogénico utilizado para su tratamiento, siendo excluidos los casos donde se hizo uso de ambos fármacos. Es decir, una de las cohortes analizadas recibió tratamiento anti-VEGF con dosis de RNB y la otra con dosis de BVZ.

Cabe destacar que, debido a la característica de bilateralidad que puede presentarse en la DMAE-NV, algunos pacientes recibieron tratamiento en ambos ojos, y por lo tanto, los casos recogidos y procesados hacen alusión a número de ojos y no de individuos.

3.2 Instituciones seleccionadas

Las dos instituciones seleccionadas para el estudio fueron el servicio de Oftalmología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, y el Centro Privado de Ojos Romagosa, dos lugares de referencia en oftalmología retinal de la ciudad de Córdoba, Argentina de complejidad semejante. Las dos instituciones presentan un fuerte compromiso académico, siendo la primera dependiente de la Universidad Católica de Córdoba, mientras que la segunda lo es de la Fundación Ver, una entidad privada sin fines de lucro creada con el propósito de llevar a cabo tareas de docencia, investigación y servicio solidario a la comunidad.

El Centro Privado de Ojos Romagosa, posee convenio con el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI), y a su vez atiende a pacientes de la Administración Provincial de Seguro de Salud (APROSS). Ambas financian al RNB como fármaco para el tratamiento de la DMAE, brindando cobertura a sus pacientes. Este centro, que trabaja en forma coordinada con la Clínica Romagosa, cuenta con HC de cada paciente en el Servicio de Oftalmología y posee consultorios específicos para la atención ambulatoria de aquellos provenientes de la obra social PAMI. Posee un importante número de profesionales y el equipamiento necesario para llevar a cabo los estudios complementarios que posibilitan el diagnóstico de la enfermedad, la Retinofluoreinografía (RFG) y el OCT.

Por su parte, el servicio de Oftalmología de la Clínica Reina Fabiola, atiende a más de 20 mil pacientes al año, aunque no trabaja con PAMI ni APROSS, lo cual determina que los pacientes allí atendidos reciban en su mayoría BVZ como tratamiento farmacológico, es decir, con la alternativa terapéutica más económica del mercado local. Respecto a la tecnología, al momento del análisis el servicio contaba con un tomógrafo para poder realizar OCT, aunque

carecía de la tecnología para RFG, el cual se utiliza en el diagnóstico inicial para confirmar el diagnóstico y clasificar el tipo de lesión NVC que el paciente presenta.

3.3 Consideraciones éticas

En este estudio, no se controló la asignación del paciente a un determinado tratamiento o intervención. Los diagnósticos, seguimientos y tratamientos se efectuaron de acuerdo a la práctica clínica habitual, sin ningún tipo de intervención por parte de los investigadores. El protocolo contempló, a su vez, la ley 25326/2000 de "Protección de Datos Personales", asegurando la confidencialidad de la información obtenida y la identidad de los pacientes involucrados. También la ley provincial 9694/2009, siendo evaluado y aprobado por la Comisión Provincial de Ética de la Investigación en Salud (COPEIS) del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Argentina. El estudio fue registrado en el Registro Provincial de Investigaciones en Salud (REPIS) bajo el número 059/10.

3.4 Variables registradas y analizadas.

De las HC seleccionadas, se definió como consulta diagnóstica a aquella donde el paciente visitó por primera vez a consultar al especialista en oftalmología, manifestando síntomas que permitieron al clínico sospechar respecto de la presencia de DMAE-NV. De dicha consulta se registró información de las siguientes variables:

Variables Demográficas

- Fecha de nacimiento, edad y sexo.

Variables Clínicas

- Antecedentes personales: hábitos de vida, antecedentes familiares, comorbilidades (sistémicas y oftalmológicas) y medicación habitual.
- Antecedentes oftalmológicos: alteraciones oculares y terapias previas, especificando aquellas para DMAE (criterio de exclusión).
- Ojo/s afectado/s,
- Resultados de la evaluación de la mácula: fondo de ojo, OCT e imagen angiográfica (tipo y la localización de la lesión neovascular).
- AV al momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Fármaco antiangiogénico intravítreo prescrito.

En cada una de las consultas posteriores al diagnóstico de la enfermedad se registró la siguiente información:

- Fecha
- Exploración ocular:
 - Agudeza visual (AV).

- Resultados de la evaluación de la mácula: fondo de ojo, OCT e imagen angiográfica, donde se describe el tipo de lesión y la actividad de la membrana neovascular.
 - Ojo/s afectado/s.
 - Fármaco antiangiogénico intravítreo aplicado.
 - Tratamiento antibiótico prescrito.
- Datos relacionados con la seguridad del tratamiento: eventos adversos oculares o sistémicos.

Los datos obtenidos se utilizaron tanto para evaluar la efectividad de los tratamientos, como los factores condicionantes de dicha efectividad.

3.5 Efectividad del tratamiento.

Uno de los elementos indispensables en la práctica clínica, es el conocimiento de la efectividad o el grado en el que una determinada interacción, procedimiento o servicio puesto en práctica logra lo que pretende conseguir en términos de la salud para los pacientes (Sacristán, Badía y Rovira,1995; Laporte, 2001). Por lo tanto, uno de los elementos fundamentales a determinar, al realizar un estudio económico, es necesariamente este parámetro (Leon Rodriguez,2003). En el caso de la DMAE, la efectividad terapéutica se mide habitualmente por el efecto que tienen los fármacos para mejorar la AV de los pacientes. De manera tal que, para poder medir la efectividad de los tratamientos resulta necesario definir dicha variable y sus formas de medida, para luego definir las medidas de efectividad primarias y secundarias utilizadas.

3.5.1 Agudeza visual

La AV se puede definir como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado (α) o, dicho de otra manera, es la capacidad del sistema visual para detectar y discriminar detalles de un objeto (Martín y Vecilla, 2010). Desde el punto de vista técnico, la AV, se define por la letra más pequeña que una persona puede ver a una distancia determinada (Argento, 2007). Esta variable se mide con la ayuda de optotipos, que son una serie de letras negras impresas sobre un fondo blanco, que poseen ángulos de resolución diferentes, y que permiten determinar la capacidad de discriminación visual de las personas.

La costumbre ha hecho que la AV se exprese como una fracción, donde el numerador es la distancia a la que se examina y el denominador la distancia a la cual una persona con visión normal puede ver ese mismo símbolo u objeto. Por razones ópticas se examina a 6 metros de distancia de la carta de símbolos u optotipos, por lo tanto, el numerador es un 6 (Wiechers, 2014). La influencia anglosajona en la literatura médica ha impuesto la costumbre de expresar la fracción en pies, de aquí que frecuentemente se exprese como 20/ (siendo 20 pies el equivalente a 6 m). El denominador de la fracción se obtiene de las tablas de AV

(optotipos), en las que junto al número, letra o símbolo de diferentes tamaños, tienen indicado un número que significa la distancia a la que una persona normal puede ver ese símbolo o letra (Wiechers, 2014). Por ejemplo, una persona que es capaz de ver como máximo el símbolo marcado con el número /20 y está siendo examinado a 20 pies, tendrá una AV normal de 20/20 o 6/6; pero si sólo es capaz de ver como máximo el símbolo de /200, a 20 pies, tendrá una AV de 20/200 o 6/60; esto significa que ve a 20 pies o 6 m lo que un sujeto normal ve a 200 pies ó a 60 m.

La AV medida con los optotipos puede expresarse en LogMar, que es el Logaritmo del Angulo Mínimo de Resolución, el cual se obtiene de aplicar logaritmo natural al recíproco de la fracción de Snellen, habitualmente utilizada para medir AV en la práctica clínica Argentina (Martín, 2010; Argento, 2007). La escala LogMar constituye un sistema de puntuación lineal de la AV, donde los optotipos diseñados que usan esta escala son más utilizados en investigación. El conocido como ETDRS recibe este nombre por el acrónimo del estudio que lo utilizó por primera vez, el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Se lo usó para estudiar la repercusión de realizar un tratamiento precoz sobre la retinopatía por diabetes y fue llevado a cabo entre 1980 y 1985 (Martín y Vecilla, 2010). En este optotipo cada letra equivale a 0,02 unidades de LogMAR, de manera que se puede calcular el número de letras leídas por un paciente, a partir de conocer su LogMar (Ecuación 4.3) (Martín y Vecilla, 2010)

$$AV \text{ en ETDRS} = 85 - 50x AV \text{ en Logmar} \quad (4.3)$$

El Optotipo de Snellen, el cual fue el utilizado dentro del ámbito donde fue llevada a cabo esta investigación, está diseñado para medir AV por encima de 20/200. Por debajo de este valor, se pide al paciente que vea las manos del examinador y cuente los dedos acercándose gradualmente a él, anotándose la distancia a la que lo hizo. De manera similar a lo anterior, se registra la distancia a la que el mismo puede detectar el movimiento de las manos, en caso que no pueda contar los dedos. Para la codificación de este tipo de agudezas visuales, se considera que los dedos son aproximadamente del tamaño de los elementos de una carta 200, y que por lo tanto, una persona que puede contar dedos, a una distancia de 3 metros (o 10 pies), tendría aproximadamente una visión de 10/200 o 20/400, si la observa a 2 metros (6,5 pies) la AV será de 6,5/200 o 20/600 y así sucesivamente (Holladay; 1997). Por otro lado, para el movimiento de las manos se debe considerar que el mismo es 10 veces peor y por lo tanto, el denominador utilizado en este caso debe ser de 2000 y no de 200 (Holladay; 1997)

Finalmente, hay que aclarar que, clínicamente, la AV se puede medir sin corrección o corregida, siendo en el último caso, la corrección habitual del paciente o con la mejor corrección obtenida. En este estudio se utilizó la mejor AV corregida (BCVA por sus siglas en inglés Best Corrected Visual Acuity) (Martín y Vecilla, 2010).

3.5.2 Medidas de efectividad del tratamiento

Se consideró como medida primaria de efectividad del tratamiento al cambio medio de AV de los pacientes en función del tiempo (ΔAV). Se utilizó como unidades secundarias de efectividad, dos variables que por definición dependen de la ΔAV : (Hurley, Matthews y Guymer, 2008). Ellos son:

- Proporción de pacientes que ganaron 15 o más letras ETDRS en su AV durante el periodo de tiempo evaluado ($P_{\geq 15}$).
- Proporción de pacientes que conservaron su AV (perdieron <15 letras ETDRS) durante el periodo de tiempo evaluado. ($P_{<15}$)

El cambio de 15 letras se estableció porque se corresponde con un incremento (o disminución) del doble del ángulo de resolución de la AV al inicio del tratamiento. Este cambio se considera clínicamente significativo y está demostrado que repercute sobre la calidad de vida de los pacientes (Hurley, Matthews y Guymer, 2008).

Teniendo en cuenta que, los pacientes no acudieron a las consultas médicas mensualmente, sino que lo hicieron en forma variable, fue necesario definir 7 puntos de evaluación en el tiempo a fin de poder analizar la evolución de la AV de los pacientes. En este estudio, se midió la BCVA del ojo afectado de DMAE, con corrección óptica y/o estenopecico, de todos los pacientes en los distintos momentos. Los 7 puntos de evaluación se denominaron de la siguiente manera:

- LINEA DE BASE (Dx): corresponde con aquella consulta en donde el paciente es diagnosticado, aun siendo esto en forma presuntiva, indicándosele en la mayoría de los casos, la realización de un estudio complementario. La AV en este punto se define como AV_{dx}.
- INICIO: corresponde con la fecha en el que el paciente recibe la primera dosis de anti-VEGF, es decir, inicia el tratamiento. La AV en este punto se define como AV_{Inicio}.
- 3 MESES, 6 MESES, 12 MESES, 15 MESES Y 24 MESES: corresponde a las visitas más cercanas a los días 90, 180, 365, 540 y 720 días posteriores a la fecha de la primera dosis antiangiogénica que recibió cada paciente, respectivamente (Real y cols., 2013). La AV en este punto se define como AV₉₀, AV₁₈₀, AV₃₆₅, AV₅₄₀ y AV₇₂₀.

Cabe mencionar que la ΔAV constituye un valor relativo, esto quiere decir que se obtiene de realizar la operación de restar al valor de la variable AV en un punto específico del tiempo, la AV de otro punto en el tiempo tomado como referencia (AV°). Por ejemplo, al año de iniciar el tratamiento la AV sería AV₃₆₅, y el valor de ΔAV_{365} se obtiene como muestra la ecuación 4.4.

$$\Delta AV_{365} = AV_{365} - AV^{\circ}$$

4.4

Es importante detenerse en este punto y aclarar que, si la AV al momento del diagnóstico y el registro al inicio del tratamiento difieren, entonces también cambiara el valor de la ΔAV según cuál de las AV se tome como referencia (AV°). Teniendo esto en cuenta pueden realizarse dos análisis:

- La variación de la AV con respecto al inicio del tratamiento (AV_{Inicio})
- La variación de la AV con respecto al Diagnostico (AV_{Dx})

Estos dos análisis también son válidos para $P_{\geq 15}$ y $P_{< 15}$, ya que los mismos por definición dependen de la ΔAV de acuerdo a las ecuaciones 4.5 y 4.6.

$$P_{\geq 15} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con } \Delta AV \geq 15 \text{ (o } > -15) \text{ letras ETDRS}}{\text{Totalidad de Pacientes incluidos}} \quad 4.5$$

$$P_{\leq 15} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con } \Delta AV > -15 \text{ letras ETDRS}}{\text{Totalidad de Pacientes incluidos}} \quad 4.6$$

3.5.3 Condicionantes de la efectividad

Teniendo en cuenta que la efectividad de un fármaco no sólo dependerá de su eficacia «intrínseca», se decidió abordar el estudio de tres factores que pueden influir sobre la efectividad de los tratamientos Anti-vegf:

- I) Los tiempos de retraso en el inicio del tratamiento.
- II) El número de dosis recibidas por las cohortes.
- III) La adherencia de los pacientes a los controles oftalmológicos.

I. Tiempos de Retrasos

Fueron definidos tres tiempos para caracterizar los tiempos de retraso en el inicio del tratamiento:

- a. **Tiempo de Confirmación Diagnóstica (T_{Dx})**, definido por los días transcurridos desde la llegada del paciente a la consulta oftalmológica refiriendo el problema de salud (Fecha primera consulta), hasta la fecha de aquella consulta en la que el médico tratante, por intermedio de los estudios complementarios OCT y RFG, constata el diagnostico e indica el inicio de tratamiento (Fecha confirmación diagnostica) (Ecuación 4.7).

$$T_{\text{Dx}} = \text{Fecha}_{\text{Confirmacion Diagnostica}} - \text{Fecha}_{\text{primera consulta}} \quad 4.7$$

- b. **Tiempo de Retraso de inicio de tratamiento (T_{Inicio})**, definido como los días entre la fecha de confirmación diagnóstica de la enfermedad y la fecha en que el paciente recibe la primera dosis intravítrea del fármaco seleccionado (Fecha de inicio de tratamiento) (Ecuación 4.8).

$$T_{Inicio} = Fecha_{inicio\ de\ tratamiento} - Fecha_{confirmacion\ Diagnostica} \quad 4.8$$

- c. La sumatoria de los tiempos mencionados en los incisos a y b, se definió como el **Tiempo de Retraso Total (T_{Total}) inicial** (Ecuación 4.9).

$$T_{Total} = Fecha_{inicio\ de\ tratamiento} - Fecha_{primera\ consulta} \quad 4.9$$

II. Numero de dosis recibidas

Respecto al régimen de dosis administradas de cada fármaco, se comparó:

- a) La proporción de pacientes que recibió un mínimo de 3 aplicaciones, en los 100 días posteriores a la aplicación de la primera dosis del fármaco,
- b) El tiempo promedio requerido para la administración de las 3 primeras dosis,
- c) La proporción de pacientes que recibieron dosis de mantenimiento
- d) El número medio de dosis recibidas por ambas cohortes.

III. Adherencia

La adherencia a los controles se midió asumiendo que los pacientes debían realizar al menos una visita oftalmológica mensual. Cada mes que se cumplió con este requerimiento, se le asignó un valor de 1 (uno) al número de controles realizados, siendo 0 (cero) el valor asignado en caso contrario. La adherencia se midió a lo largo del tiempo según la siguiente Ecuación (4.10):

$$Adherencia = \frac{N^{\circ}\ de\ consultas\ realizadas\ al\ mes\ x}{N^{\circ}\ de\ consultas\ requeridas\ al\ mes\ x} \quad 4.10$$

Donde x es el número de meses transcurridos desde el inicio del tratamiento

3.6 Determinación de los Costos asociados al tratamiento de DMAE-NV con anti-VEGF

Quando se pretende medir los costos asociados a un tratamiento es necesario cumplir con tres etapas:

1. Identificar los costos que serán incluidos en el análisis,
2. Cuantificar los costos en unidades físicas o naturales (no monetarias) como número de visitas, número de pruebas diagnósticas, etc.
3. Asignarle un valor a cada unidad, siendo el precio de mercado el que por lo general mejor refleja el costo oportunidad de este recurso.

3.6.1 Identificación de los Costos

Se llaman costos a la valoración en términos monetarios de todos los recursos relevantes implicados en el uso de las tecnologías a evaluar (Sacristán, Badía y Rovira, 1995; Walley, Haycox y Boland, 2005). Existen tres grandes categorías de costos:

A) Costos Directos

Los costos directos son todos aquellos costos directamente relacionados con la aplicación y el seguimiento de un determinado tratamiento. Estos se clasifican, a su vez, en Costos Directos Sanitarios, que son aquellos directamente relacionados a la aplicación del tratamiento, los cuales habitualmente son financiados por las aseguradoras de salud. Estos comprenden los costos asociados a la adquisición de los medicamentos, a la realización de pruebas diagnósticas, los costos asociados a las consultas, al tratamiento de eventos adversos, las hospitalizaciones, etc. Estos se diferencian de los denominados, Costos Directos No Sanitarios o Familiares, que son aquellos costos que pueden relacionarse al tratamiento, pero que, por lo general, son pagados por los pacientes, incluyen el pago de coseguros, traslados hacia la clínica, costo de cuidados informales, entre otros.

B) Costos Indirectos

Los costos indirectos son aquellos que se relacionan con los cambios en la actividad productiva del individuo, es decir, el tiempo que el paciente no puede ir a trabajar por visitar al médico o debido a la severidad de los síntomas asociados a la patología.

C) Costos Intangibles

Los costos intangibles son aquellos que se relacionan con el dolor o el sufrimiento experimentado por el paciente afectado por la enfermedad o producido por el tratamiento.

Los costos a ser incluidos en una evaluación de tecnología sanitaria dependerán de la perspectiva desde donde se aborde la EE, siendo a) la del financiador, aquella que considera todo los Costos Directos Sanitarios. b) La del paciente, es aquella que solo incluye los Costos Directos No sanitarios. Finalmente, c) la de la sociedad, abarca todos los costos y beneficios identificables con independencia de quien los soporte o reciba. De manera tal que para abordar una EE, es necesario definir cuál perspectiva desde la cual se utilizó.

En este estudio en particular, la comparación entre las alternativas terapéuticas fue realizada desde la perspectiva del financiador, teniendo en cuenta únicamente los costos directos asociados al tratamiento. Los indirectos no fueron considerados debido a que un muy elevado porcentaje de la población en estudio no recibió salario en función de su productividad (la gran mayoría eran jubilados). Los costos intangibles, por su parte, fueron descartados debido a que se incorporó la valoración de la calidad de vida de los pacientes como parte de la medida de la efectividad. La inclusión de ambos parámetros (costo intangible y calidad de vida) constituye una doble contabilización, incorrecta desde el punto de vista metodológico.

Los costos, que fueron elegidos para seguir a lo largo de las HC fueron los siguientes:

1) Costos de las consultas médicas: Las mismas pueden dividirse en

- a) Consultas con estudios oftalmológicos: Son aquellas en las cuales al paciente se le realizó un examen oftalmológico con medición de la AV, se le practicó una biomicroscopia o se le realizó fondo de ojo
- b) Consultas sin estudios oftalmológicos: Incluye las relacionadas a anamnesis, indicación de un tratamiento y confección de historia clínica, entre otras.

2) Los costos de estudios complementarios asociados como:

- a) Refractometría
- b) Retinofluoreceinografía (RFG)
- c) Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

3) Los costos de los tratamientos antibióticos prequirúrgicos:

En los tres días previos a cada inyección y en los cinco posteriores a la misma, se le indica al paciente la aplicación de un tratamiento antibiótico. Los fármacos que fueron indicados en los pacientes revisados fueron: gatifloxacina, moxifloxacina, tobramicina, ciprofloxacina. En ocasiones los mismos se combinaban con dexametasona.

4) Los costos asociados a la aplicación de los tratamientos anti-VEGF:

Cada aplicación de una dosis del fármaco implica costos adicional, tales como el uso de diferentes fármacos asociados a la anestesia, el tratamiento antiséptico local, los honorarios del médico que inyecta el fármaco, y el uso del quirófano para la realización de la cirugía.

5) Los costos de cada dosis de los fármacos anti-VEGF.

3.6.2. Cuantificación de recursos identificados en unidades promedio consumidas

La cuantificación de las unidades promedio consumidas por paciente (número de visitas, de dosis, de traslados, etc.), es decir, determinar las unidades físicas consumidas, en promedio, de un determinado recurso, puede obtenerse aplicando dos técnicas:

- **El microcosteo botton-up (arriba-abajo).** A partir del seguimiento de los registros (HC, base de datos administrativos) de un grupo seleccionado de pacientes que utilizan la tecnología en un determinado medio, se obtiene la media de consumo de cada recurso. Esta técnica es la más recomendable, pero en muchos casos, todos los costos no pueden ser valorados de esta forma.
- **En el Costo del tratamiento estándar.** En este caso, el número de unidades consumidas promedio se obtiene de la revisión de las guías de práctica clínica y de la opinión de expertos. Es decir, si posterior a cada aplicación del tratamiento, están establecidos dos días de un tratamiento profiláctico y esto, según los expertos, se

realiza, entonces se calcula que por cada aplicación se producirán dos días de tratamiento profiláctico.

A su vez, los costos pueden cuantificarse en forma agregada. Por ejemplo, un día hospitalizado, implica costo de cocina, lavandería, tiempo de enfermeras promedio, tratamientos farmacológicos, etc. Al conjunto se le asigna un costo o en forma desagregada se cuantifican cada uno de estos recursos en forma individual.

En el estudio realizado en esta tesis, se cuantificaron los costos médicos sanitarios mediante Microanálisis o microcosteo. Siguiendo esta técnica se analizó detalladamente cada una de las HC, registrándose la presencia de cada uno de los costos identificados. Finalizado esto, se obtuvo un promedio de las unidades consumidas, la cual, luego debe multiplicarse por un valor asignado, para obtener el valor total/paciente de este costo. (Hernandez-Pastor et. al,2008; Hurley, Matthews y Guymer, 2008)

3.6.3 Valoración de las unidades consumidas

Las bases de datos utilizadas para obtener los precios de los diferentes recursos utilizados fueron:

- El nomenclador nacional indicativo del Consejo Argentino de Oftalmología (CAO, 2016), el cual fue confeccionado en base a cálculos económicos y financieros, para que sirva como una herramienta positiva, para garantizar la buena calidad de la prestación médica oftalmológica.
- Los documentos técnicos de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, que es una institución académica independiente de la Argentina que se dedica a realizar investigación, educación y cooperación técnica en salud (www.iecs.org.ar).
- El Manual Farmacéutico en Línea de la Editorial AlfaBeta (www.alfabeta.net).
- Un relevamiento de los precios locales mediante encuestas a las principales instituciones sanitarias de la ciudad de Córdoba.

Respecto a los **costos de las Dosis de los anti-VEGF**, RNB se expende en forma de un vial que se utiliza exclusivamente para el tratamiento de un único ojo. Es decir, que el precio de la presentación comercial Lucentis®, es el costo de una dosis de RNB.

El BVZ, por su parte, se comercializa en viales de 100 mg/4 mL y 400 mg/16 mL. Para su uso en el tratamiento de la DMAE, los viales de 4 mL de Avastin® son fraccionados en jeringas de insulina, con un volumen que varía entre 0,08 a 0,12 mL cada una. Se obtienen un total de 30 a 50 dosis por vial. Lo cual varía según el volumen utilizado y la experiencia de quien lo manipule (Charles y cols., 2007; Horsley,2009). Dividiendo el costo del vial de 4 ml

(\$12602^x (www.alfabeta.net; <http://ar.kairosweb.com>; <http://www.delsud.com.ar>) por el número de dosis que pueden obtenerse, se estima un precio teórico, al cual hay que sumarle los costos asociados a la manipulación y la preparación de la dosis. En este trabajo se consideró que se obtienen en promedio 30 dosis por vial de 4 mL, obteniéndose un costo promedio por dosis de \$420, el cual se redondeó a \$500 para sumar los costos asociados al fraccionamiento.

En lo que respecta al costo de aplicación de las dosis, cada una implica el uso de diferentes fármacos asociados a la anestesia, el tratamiento antiséptico, más el costo que implica el uso del quirófano para la realización de una cirugía: El nomenclador del Consejo Argentino de Oftalmología (CAO,2016) informa este costo en forma conjunta y este fue el valor que se consideró en este trabajo de tesis.

Finalmente, para el cálculo de los costos asociados al tratamiento antibiótico profiláctico, se consideró que cada vez que se indicaba el tratamiento, se utilizaba un colirio nuevo. El costo económico de cada tratamiento resultó, entonces, de la media de los precios de las diferentes presentaciones comerciales de los fármacos recetadas a lo largo del seguimiento de los 122 pacientes observados.

3.7 Comparación de Eficiencias

Los resultados terapéuticos obtenidos de la observación, la estimación de la efectividad y la cuantificación total de los costes, permitieron comparar las eficiencias de los tratamientos estudiados, empleando el coste efectividad incremental. (Sacristán, Badía y Rovira,1995; Walley, Haycox y Boland, 2005)

3.8 Análisis Estadístico

El análisis estadístico de la base de datos recolectada se realizó utilizando el paquete estadístico Infostat versión 2014 (Grupo Infostat, Facultad de Ciencias Agropecuarias-Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina). Para los datos cuantitativos continuos se calcularon las medias y las desviaciones estándar, previa comprobación del ajuste a la distribución normal mediante el test de Shaphiro-Wilk. Para el caso de variables cuantitativas discretas, se midieron la cantidad en valores absolutos, además de la frecuencia relativa correspondiente.

Para las comparaciones de variables cuantitativas se utilizaron pruebas estadísticas de t-student para muestras independientes y apareadas, así como pruebas no paramétricas de Man-Whitney y Wilcoxon, cuando las variables no cumplieron con los criterios de normalidad. Mientras que, para la comparación de proporciones, se utilizó la Prueba Irwin-Fisher. Para analizar la relación entre las variables se utilizó la prueba de Correlación de Pearson, así

^x Costo a Enero de 2016.

como también, el análisis de Regresión Lineal Múltiple. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% y el nivel de significación estadística fue de 0,05.

4. RESULTADOS Y DISCUSION:

4.1 Selección de la muestra

Tomando en cuenta el periodo comprendido entre Enero de 2009 y Diciembre de 2012, se revisó un total de 384 historias clínicas de pacientes que recibieron tratamiento farmacológico con alguno de los dos fármacos en estudio (BVZ y RNB), en alguna de las dos Instituciones seleccionadas.

Del total de HC revisadas, 38,8% de los pacientes tuvieron un diagnóstico de DMAE, el 14% de Edema Macular Diabético y 13% de Edema Macular secundario a una Oclusión Venosa (Figura 4.1).

En la Figura 4.1 se puede observar alguna de las otras indicaciones para los cuales los antiangiogénicos en estudio fueron utilizados. Puede mencionarse, la aplicación previa a una cirugía de cataratas o vitrectomias, fundamentalmente en pacientes diabéticos para disminuir el riesgo de neo vascularizaciones posteriores, el tratamiento de la Maculopatía Miopica, la Retinopatía Diabética Proliferativa, el Edema macular Cistoideo y la corioretinopatía central serosa. Cabe destacar que ni RNB ni BVZ se encuentran aprobados para su uso en estas indicaciones, es decir se realiza un uso *off label* de los mismos (Real y cols.,2012)

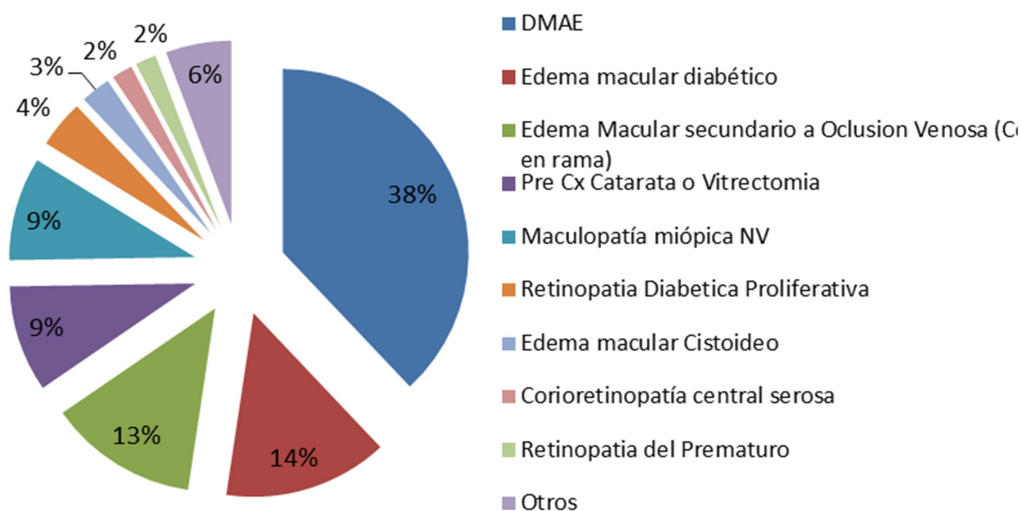


Figura 4.1: Distribucion de las 384 Historias Clinicas analizadas según la patologías para el cual fueron utilizadas las dosis de RNZ o BVZ.

Dentro de las HC de pacientes con diagnóstico de DMAE-NV, se encontraron 146 de los cuales, 98 cumplieron con los criterios de inclusión que requería el estudio (aquellos con diagnostico confirmado de DMAE-NV y que iniciaron un tratamiento antiangiogénico con alguno de los dos fármacos). Se excluyeron 48 historias por las siguientes razones:

- 19 casos donde las HC no contaban con mediciones de la AV previas (tres casos) o posteriores (16 casos) a la aplicación del fármaco. En 10 historias clínicas solo figuraba la primera consulta y las fojas quirúrgicas que denotaban la aplicación de los antiangiogénicos y el diagnóstico para el cual el fármaco se aplicaba, pero no se registraron los valores de AV de los pacientes. Es probable que estos pacientes solo utilizaran los centros médicos involucrados en este trabajo de tesis para la aplicación de los fármacos, siendo evaluados por médicos externos a la institución. Los casos restantes se corresponden con abandono voluntario de los pacientes, tres luego de la primera dosis y tres posteriores a terminada la fase de carga del tratamiento.
- 15 casos donde los pacientes recibieron tratamiento combinado con ambos fármacos (2), o con triamcinolona (7) o con fotocoagulación con verteporfina (6).
- 10 casos donde los pacientes habían recibido diagnóstico y tratamiento previos. En algunos, esto ocurría en otras instituciones y en otros se trataba de tratamientos con láser o terapia fotodinámica en años previos. Dado que en dichos pacientes, la terapia con antiangiogénicos consistió en el tratamiento de reactivaciones de la enfermedad y se desconocía la evolución del paciente desde el inicio de la patología, se decidió excluirlos del estudio.
- 4 casos en que los pacientes fueron sometidos a cirugía de cataratas durante el año de seguimiento. Esto constituye un factor de confusión, debido a que es imposible discriminar si los cambios de AV experimentados se debieron al tratamiento antigénico o a la remoción del cristalino opaco del ojo.

De los pacientes incluidos en el estudio, 24 presentaron DMAE húmeda en ambos ojos. 11 de estos pacientes (11% del total de 98 pacientes), fueron diagnosticados con esta patología e iniciaron el tratamiento con anti-VEGF en forma simultánea en ambos ojos. El resto de los pacientes recibieron el diagnóstico de DMAE-NV en su ojo contralateral a lo largo del seguimiento del tratamiento en el primer ojo. En resumen, de las 146 historias clínicas con DMAE-NV investigadas, 98 fueron los pacientes seleccionados y 122 los ojos que se utilizaron en el análisis.

4.2 Características basales de la muestra analizada

El total de casos incluidos fueron a su vez divididos en dos cohortes, según el fármaco anti-angiogénico que el paciente recibió. Una de las cohortes se compuso de 52 casos tratados con inyecciones de RNZ (0,5 mg/0,05mL jeringa prellenada), mientras que 70 casos recibieron tratamiento con inyecciones de BVZ (1,25 mg/0,05 mL dosis recomendada). En la tabla 4.1 pueden observarse las características generales y oftalmológicas de la población en estudio y la comparación estadística correspondiente entre los grupos.

Tabla 4.1: Comparación de las características en línea de base entre cohorte de pacientes tratados con Bevacizumab (BVZ) y Ranibizumab (RNB)

Característica Línea de Base	BVZ	RNB	p value
Número de Casos	70	52	
Masculinos, n (%)	24(34%)	20 (38%)	0,7
Femeninos, n (%)	46(66%)	32(61%)	0,7
Edad			
Edad Promedio (DS)	74,54(8,79)	78,79(6,38)	<0,01
<65	14 (20%)	2 (4%)	0,01
65-74	15 (21%)	10 (19%)	0,82
75-84	34 (49%)	34 (65%)	0,07
=85	7 (10%)	6 (12%)	0,99
Clasificación de CNV			
CNV Oculta n (%)	30(43%)	19(37%)	0,58
CNV Clásica n (%)	22(31%)	21(40%)	0,34
CNV sin descripción n (%)	18(26%)	12(21%)	0,83
Agudeza Visual			
VA \geq20/40 n (%)	11(16%)	5 (10%)	0,42
20/40 >VA >20/320 n (%)	45(64%)	39(75%)	0,24
VA \leq20/320 n (%)	14(20%)	8(15%)	0,99
Promedio AV en LogMar (DS)	0,75(0,40)	0,77(0,36)	0,83
Promedio AV ETDRS	52,4 (20)	51,7 (18)	0,83
Comorbilidad Sistémica			
Hipertensión	32 (46%)	25 (48%)	0,85
Diabetes	10 (48%)	6 (45%)	0,78
Otros	4 (6%)	4 (8%)	0,72
Comorbilidad Ocular			
Esclerosis Nuclear leve o moderada	35(50%)	26(50%)	0,99
Pseudofaquico	23 (33%)	20 (38%)	0,33
Glaucoma	10 (14%)	6 (12%)	0,78

CNV =Neovascularización coroidal ; DS=Desvío Estándar; AV =agudeza visual,

Los resultados encontrados mostraron que existe una mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino (64%) y que la misma se incrementa con la edad, siendo la edad media del total de los pacientes de 76,35 años (rango:51-93). El grupo tratado con RNB presentó una media de edad (78,79 \pm 6,38 años) más elevada que BVZ (74,54 \pm 8,79años). Esta fue la única variable en la cual los grupos mostraron diferencias significativas. Esta diferencia podría atribuirse al hecho de que los pacientes afiliados al PAMI fueron quienes mayoritariamente recibieron cobertura para el RNZ. Los demás tuvieron que afrontar el costo del tratamiento, y por lo tanto se les aplicó el BVZ, que tiene un precio por dosis inferior a RNZ.

Con respecto a los antecedentes de patologías sistémicas, puedo observarse que en el 66% de los casos, los pacientes presentaban algún tipo de comorbilidad sistémica, siendo la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia las afecciones más frecuentes.

Por otro lado, el 35% de los casos incluidos en el estudio tenían antecedentes de catarata en el ojo afectado con DMAE, mientras que un 50% de los pacientes presentaban esclerosis leve o moderada. En el 34% de los casos, el ojo diagnosticado era aquel con mejor AV.

Los grupos tratados con BVZ y RNB no presentaron diferencias significativas en su línea de base, ni en el tipo de lesión NVC presentada, ni en la AV al momento del diagnóstico (AVdx).

La AVdx promedio de la totalidad de los pacientes incluidos (122) fue de 52 ± 18 letras ETDRS, lo cual es menor a las 57 ± 18 letras ETDRS encontrado como AV en la línea de base de los ECA que formaron parte de la RS analizada en esta tesis. Una posible explicación de esta diferencia podría ser el hecho de que el 20% de los pacientes tratados con BVZ y el 15% de los tratados con RNB, presentaron AV inferiores a 20/320. Este tipo de pacientes fueron excluidos en los ECA, posiblemente debido a la baja probabilidad que tengan respuestas terapéuticas satisfactorias, por intermedio de la terapia anti-VEGF (EMA, 2015).

4.3 Análisis de la Efectividad

4.3.1 Efectividad respecto AV_{Inicio}

Cuando la efectividad de los tratamientos se analiza teniendo en cuenta la AV al momento del inicio del tratamiento (AV_{Inicio}) como referencia temporal, se observa que luego de las 3 dosis iniciales de tratamiento, es decir a los 90 días de iniciado el mismo, en ambas cohortes (BVZ y RNB), se produce un incremento significativo de la AV (AV_{90}) respecto de la AV_{Inicio} (t test de muestras apareadas, $p < 0,05$), siendo $8,83 \pm 12,66$ y $5,55 \pm 8,64$ letras ETDRS los incrementos promedio de AV observados en el grupo tratado con BVZ y RNB, respectivamente.

Respecto al cumplimiento de la fase de carga, no se observaron diferencias significativas entre las cohortes, ni el porcentaje de pacientes que recibieron las 3 dosis de carga dentro de los 100 primeros días desde la primera dosis (BVZ=93%, IC: [84-98%], RNB=90%, IC [79-97%]), ni en el tiempo necesario para cumplimentar dichas 3 primeras dosis ($73,60 \pm 23,60$ y $73,00 \pm 22,17$ días en la cohorte tratada con BVZ y RNB, respectivamente)

En lo que respecta a la comparación de los resultados obtenidos por las cohorte tratadas con BVZ y RNB, los resultados encontrados en este estudio mostraron que no existieron diferencias significativas ni en el cambio promedio de AV, ni en las proporciones de pacientes que ganan o pierden más de 15 letras, en ninguno de los puntos temporales tomados como referencias (Figuras 4.2 y 4.3).

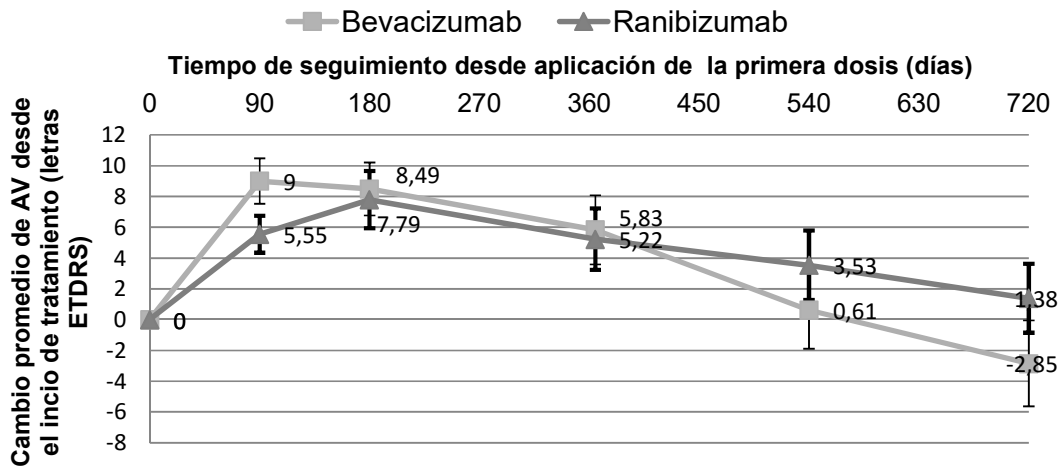


Figura 4.2: Evolución del Cambio Promedio de Agudeza Visual (AV) de las cohortes observadas en función del tiempo desde el inicio del tratamiento

Los resultados observados, coinciden con lo observado en el Metaanálisis descrito en el capítulo anterior de esta tesis, donde se agruparon los resultados de los ECA comparativos directos entre BVZ y RNB, no observándose diferencias significativas entre ambos fármacos.

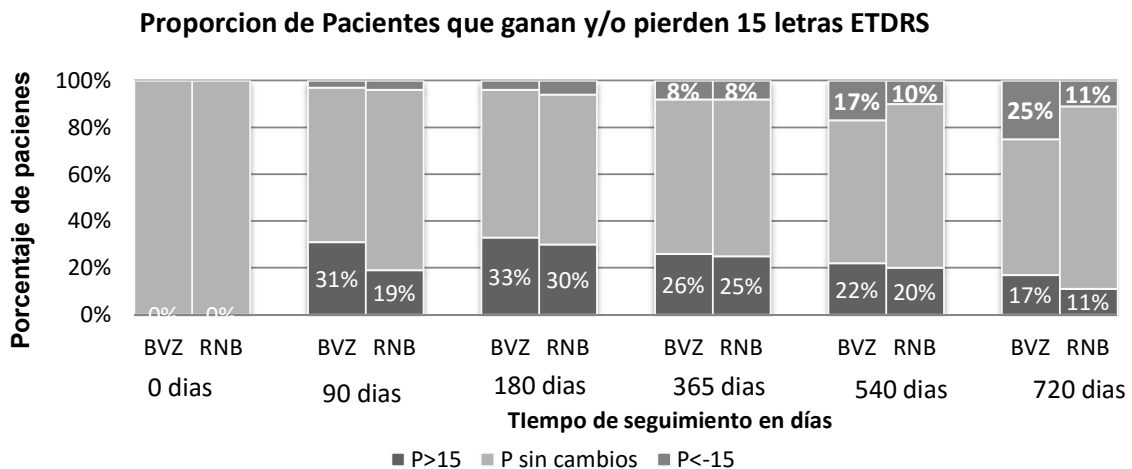


Figura 4.1: Proporción de pacientes con ganancias y pérdidas en diferentes tiempos desde el inicio del tratamiento. P>15=Proporción de pacientes que ganaron más de 15 letras de Agudeza visual (AV) ; P<15proporción de pacientes que perdieron más de 15 letras de AV (P<15) ;y P sin cambios, proporción que en cambio menos de 15 letras su AV. Los cambios se miden desde el inicio del tratamiento. RNB=Ranibizumab; BVZ=Bevacizumab

Sin embargo, en las dos cohortes observadas en este estudio (RNB y BVZ), se aprecia una disminución en la AV promedio de los pacientes tras la finalización de la fase de carga (desde los 90 días de iniciado el tratamiento), siendo la misma más pronunciada en el segundo año de tratamiento (AV_{540} y AV_{720}).

En ambos grupos RNB y BVZ, se aplicó un esquema PRN o a demanda, lo cual implica que desde el final de la fase de carga, los pacientes deben ser revisados, idealmente al menos una vez al mes, para poder evaluar su evolución clínica y decidir si se requiere o no de reinyecciones del fármaco correspondiente.

La tabla 4.2 describe el número de controles oftalmológicos realizados por los pacientes en la fase diagnóstica (anterior a la aplicación de la primera dosis), y en su fase de tratamiento (divida en semestres desde la aplicación de la primera dosis) .Se puede observar como el número de controles por semestre disminuye a lo largo del tiempo, siendo marcada la diferencia entre el primer semestre de tratamiento y los semestres posteriores.

Tabla 4.2: N° de consultas recibidas en fase diagnóstica y fase de tratamiento por semestre desde el inicio del tratamiento del paciente

	Ranibizumab	Bevacizumab	p value
Fase Diagnostico	2,9	1,46	<0,01
1er Semestre	6,13	5,29	0,0423
2do Semestre	2,03	2,37	0,2968
3er Semestre	1,58	2,28	<0,05
4to Semestre	1,35	2,14	<0,05

Fase Diagnostica=Consultas realizadas desde la llegada del paciente a la consulta oftalmológica refiriendo síntomas relacionados a DMAE hasta la fecha en que se realiza la aplicación de la primera dosis (inicio del tratamiento)

Al analizarse la adherencia de los pacientes a los controles oftalmológicos se observó que, en ambas cohortes, disminuyó a lo largo del tiempo con una tasa de disminución mensual de un 5% (Figura 4.4). La adherencia a los controles mostró diferencias significativas entre las cohortes, siendo la tasa a los dos años de seguimiento del 41% (IC del 95% [0,37-0,45]) en la tratada con BVZ y del 31% (IC del 95% [0,28-0,35]) en la cohorte que recibió RNB.

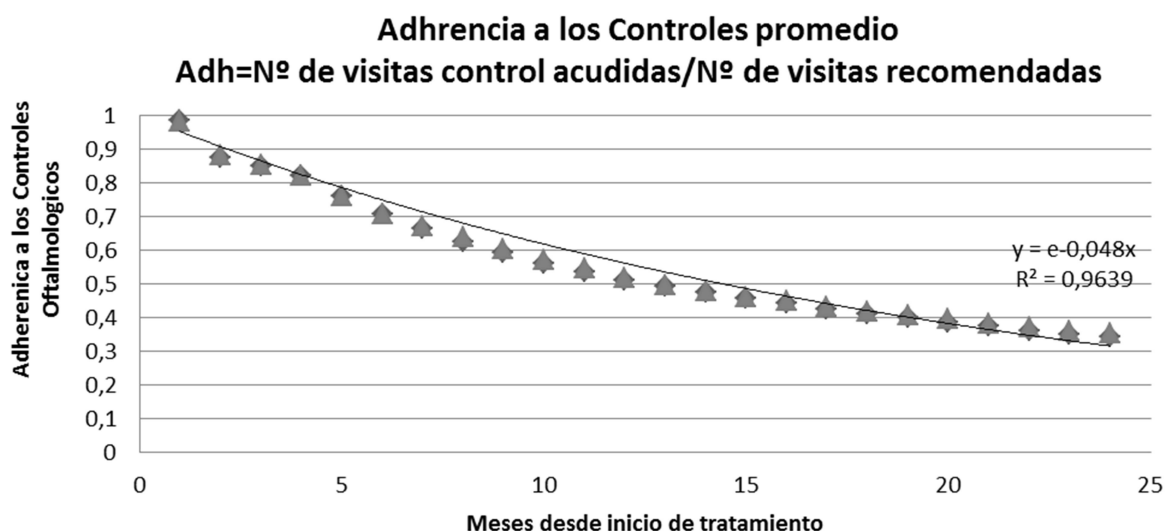


Figura 4.2: Cambio de la Adherencia en función del tiempo en las cohortes de pacientes observadas. Adherencia medida como (N° de visitas control acudidas/N° de visitas recomendadas)

Con respecto al número de dosis recibidas por las cohortes en la fase de mantenimiento, tan solo el 25%(IC [14-39%]) de los pacientes tratados con RNB recibió dosis

adicionales a la fase de carga. En cambio en el grupo tratado con BVZ, esto se observó en el 93% (IC [84-98%]) de los casos. Por lo tanto, el número promedio de dosis del último fármaco fue significativamente superior a las administradas en la cohorte de RNB, siendo esto cierto a lo largo de todo el periodo de seguimiento del estudio (Tabla 4.3)

Tabla 4.3: N° de Dosis intravítreas promedio recibidas por Cohorte

	Bevacizumab	Ranibizumab	p value
1er Semestre	3,91±0,88	3,02±0,54	<0,05
2do Semestre	0,64±0,97	0,17±0,44	<0,05
Total 1er año	4,55±1,24	3,19±0,76	<0,05
3er Semestre	0,5±0,92	0,13±0,33	0,07
4to Semestre	0,74±0,75	0,05±0,14	<0,05
Total 2do año	1,24±1,34	0,18±0,35	<0,05
TOTAL	5,79±2,1	3,37±0,85	<0,05

La Tabla 4.4 compara los resultados terapéuticos obtenidos por los pacientes observados en este estudio, independientemente del fármaco utilizado, con aquellos que fueron obtenidos por los ECA comparativos directos entre BVZ y RNB, que fueron incluidos en la revisión sistemática (Tabla 4.4). Se observa como la baja adherencia a los controles oftalmológicos, y la consecuente sub-utilización de los fármacos antiangiogénicos, produce que los resultados terapéuticos alcanzados al cabo de dos años de tratamiento (cambio promedio de AV, P>15, P<15); sean significativamente menores.

Tabla 4.4: Resultados Observacionales VS Resultados de Metaanálisis

	Análisis conjunto pacientes observados	Meta-análisis (BVZ y RNB)
AL AÑO DE SEGUIMIENTO		
Cambio promedio AV en letras	5,57+16,35	6,2+13,85
P>15	26%	24%
P<-15	8%	4,40%
A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO		
Cambio promedio AV en letras	-1,08+17,8	5,92+15,3
P>15	14%	30%
P<-15	20%	7,80%

Comparación entre los resultados observados por la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio, independientemente del fármaco que utilicen y los datos agregados obtenidos a partir de los estudios que compararon en forma directa a Ranibizumab y Bevacizumab y que fueron incluidos en el Meta-análisis.

P>15=Proporción de pacientes que ganaron más de 15 letras de Agudeza visual (AV) ; P<-15proporción de pacientes que perdieron más de 15 letras de AV (P<15) ; Los cambios se miden desde el inicio del tratamiento. RNB=Ranibizumab; BVZ=Bevacizumab

4.3.2 Efectividad respecto AV_{DIAGNOSTICO}

Cuando se evalúa la efectividad del tratamiento considerando la AV al inicio de tratamiento como referencia, se obtiene una visión parcial del problema, ya que este análisis no tiene en cuenta el hecho de que muchos pacientes pueden experimentar importantes pérdidas de AV durante el periodo de tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento. Al comparar los tiempos de retraso experimentados por los pacientes tratados con RNB y BVZ, se observó que si bien las cohortes no registran diferencias significativas en el tiempo necesario para confirmar el diagnóstico terapéutico (Tdx), el tiempo de retraso total de inicio del tratamiento, de **36,87 ±23,02 días** (IC: 31- 42 días) para el grupo de BVZ fue significativamente menor a los **156,04± 75,06 días** (IC: 135-176 días) encontrado en el grupo de RNB. A pesar de esto, cabe destacar que el tiempo de retraso total observado en la cohorte tratada con BVZ resulta significativamente mayor a los tiempos registrados en otros países y documentados en la bibliografía (28 días) (Tabla 4.5).

Tabla 4.5: Días de retrasos en el acceso al tratamiento anti-VEGF en pacientes con DMAE-NV

Tiempos de Retraso	BVZ	RNB	p-value (3)	Referencias Internacionales	
Tiempo de Confirmación Diagnóstica (TDX),	21,11 (15,68)	26,27 (19,58)	0,11	Canadá (1)	Alemania (1)
Tiempo de retraso de inicio de tratamiento (TInicio),	15,76 (17,51)	129,77 (67,85)	<0,0001	-	-
Tiempo de Retraso Total (TTotal)	36,87 (23,02)	156,04 (75,06)	<0,0001	28 días*	27,4 días*

BVZ= Cohorte tratada con BVZ; RNB= Cohorte Tratada con RNB ; (1) Oliver-Fernandez A. y cols.. (2005); (2) Muether P.S. Y cols.. (2010);(3) Two-tailed t tests (Prueba T para muestras independientes-dos colas)

*** Estos tiempos son significativamente menores a los registrados en las cohortes encontradas para las cohortes tratadas con RNB y BVZ (prueba t para una media, media bajo la hipótesis nula: 28)**

Respecto a la influencia del tiempo de espera sobre la AV, la evidencia científica disponible indicaba que la CNV de los pacientes con DMAE-NV progresa rápidamente, con un ritmo medio de 9 a 10 um por día, siendo un retraso en el inicio del tratamiento superior a 4 semanas suficiente para producir cambios significativos en la AV (Arias, 2009; Muether y cols., 2011). En el estudio realizado en esta tesis, se observó que tanto en el grupo tratado con BVZ como en el tratado con RNB, existieron diferencias significativas entre la AV_{Dx} y la AV_{Inicio} (T de student apareada p< 0,001), siendo la perdida promedio de AV como consecuencia del retraso en el inicio del tratamiento iguales a 15,17±14,9 y 6,21± 8,1 letras ETDRS en grupo tratado con RNB y BVZ, respectivamente. Las diferencias entre ambas

cohortes resultaron, además, ser estadísticamente significativas (T test para muestras independientes $p < 0,001$). Pudo verificarse la existencia de una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y negativa entre el tiempo de retraso total (TTotal) y el cambio de AV experimentado (ΔAV_0), con un coeficiente de correlación de $-0,44$. (test Correlación de Pearson: analiza el grado de relación de dos variables cuantitativas).

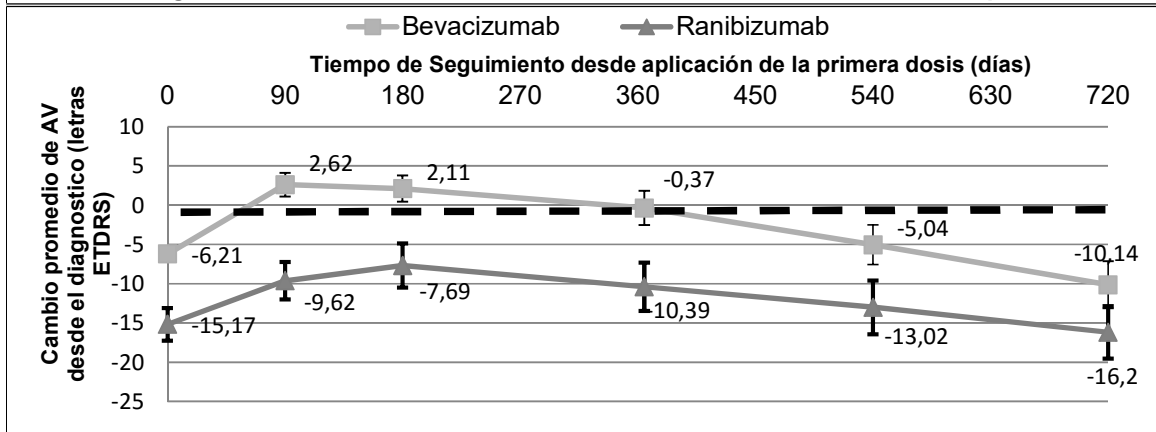
En términos porcentuales, desde la primera consulta hasta el inicio del tratamiento, en un 16 % (EE 0,04) de los pacientes tratados con BVZ y en un 46% (EE 0,08) de los tratados con RNB, se observaron pérdidas superiores a tres líneas ETDRS. Esta diferencia fue, también, estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Los resultados de los cambios de AV experimentados por los pacientes del presente estudio, agregan evidencia a los resultados obtenidos por Oliver-Fernandez y cols.. (2005) y Muether P. y cols.. (2011) quienes documentaron que tras una espera promedio para el inicio del tratamiento con anti-VEGF de 28 días, el 16% y el 17,9% de los pacientes con DMAE-NV, respectivamente, sufrieron pérdidas de 15 o más letras ETDRS. Otros estudios que han documentado la pérdida de AV en pacientes con DMAE-NV sin tratamientos, son los ensayos clínicos que han utilizado grupos placebos. Por ejemplo, en el ensayo clínico TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP] Study Group, 1999) se observó que al cabo de 3 meses sin tratamiento, el 29% de los pacientes experimentaban una pérdida superior a las 15 letras.

Cabe destacar, que si bien este estudio midió el tiempo de retraso producido entre la primera visita y la aplicación del tratamiento, existe un tiempo adicional que es el que se produce entre el inicio de los síntomas y la consulta oftalmológica. Este tiempo depende del conocimiento del paciente a los riesgos de la enfermedad, a su iniciativa a controlar su salud y a las condiciones de acceso a la misma. A pesar que este tiempo no fue medido, puede observarse que aproximadamente un 20% de los pacientes acuden a la primera visita con una AV inferior a una décima, siendo esto un indicador de lo tardío de su llegada.

Finalmente, en lo que respecta al análisis de efectividad, al observar los resultados obtenidos por los tratamientos ponderando el cambio sufrido en la AV de los pacientes desde la primera consulta oftalmológica (AV_{dx}), se observa que existen diferencias significativas entre los grupos, tanto en el cambio promedio de AV (Figura 4.5), como en la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras de AV (Figura 4.6).

Figura 4.5: Evolución del Cambio Promedio de AV en función del Tiempo



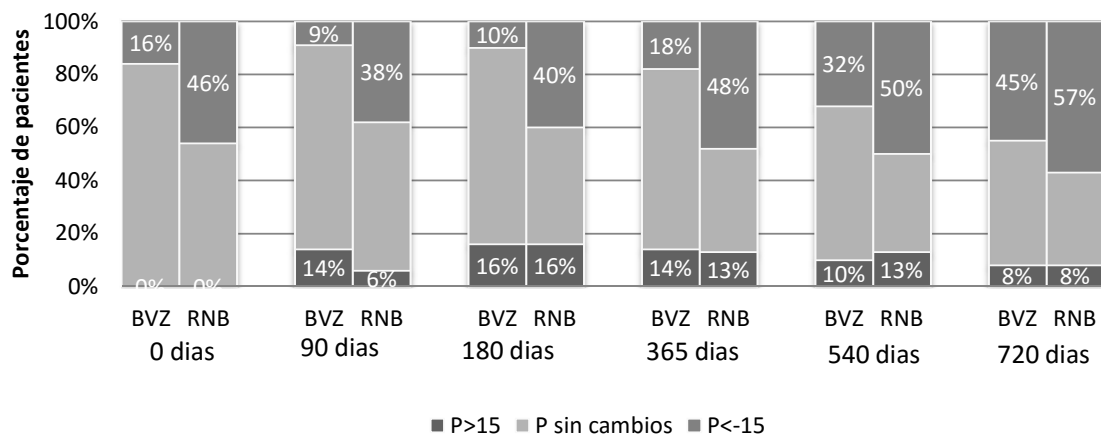
	Inicio	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Bevacizumab	-6,21 (8)	2,62 (13)	2,11 (14)	-0,37 (18)	-5,04 (19)	-10,14 (22)
Ranibizumab	-15,17 (15)	-9,62 (17)	-7,69 (20)	-10,39 (21)	-13,02 (22)	-16,2 (20)
p value	<0,001	<0,002	0,003	0,007	0,06	0,18

Los cambios de la AV se midieron en letras ETDRS desde la primera consulta realizada por el paciente. El tiempo se midió desde el inicio del tratamiento, es decir desde la fecha en que se administró la primera dosis.

Las diferencias se establecen como consecuencia de los significativos retrasos en el acceso a las dosis y se sostienen a lo largo del seguimiento hasta el año y medio de tratamiento

En lo que respecta a la proporción de pacientes que lograron mejoras en la AV (proporción de pacientes que ganan más de 15 letras ETDRS), no se observaron diferencias significativas entre las cohortes.

Figura 4.6: Evolución en el tiempo de la proporción de pacientes con ganancias o pérdidas superiores a 15 letras



Proporción de pacientes con ganancias y pérdidas en diferentes tiempos desde el inicio del tratamiento. P>15=Proporción de pacientes que ganaron más de 15 letras de Agudeza visual (AV) ; P<15proporción de pacientes que perdieron más de 15 letras de AV (P<15) ; y P sin cambios, proporción de pacientes con cambios en AV entre -14 y 14 letras ETDRS. Los cambios de AV se midieron desde la primera consulta del paciente. RNB=Ranibizumab; BVZ=Bevacizumab

Al final del seguimiento, las diferencias entre los resultados alcanzados por las cohortes son no significativas desde el punto de vista estadístico. A pesar de esto, sería incorrecto concluir que los tratamientos logran resultados similares, ya que los pacientes que fueron tratados con BVZ conservaron su AV durante un tiempo superior a aquellos tratados con RNB. Esta valoración del tiempo puede llevarse adelante por intermedio del análisis de sobrevida Kaplan-Meier. Este es un análisis no paramétrico que permite estudiar la probabilidad de “no ocurrencia” de un evento dicotómico específico, como por ejemplo, la muerte. Además, permite comparar si las curvas de supervivencia de dos cohortes diferenciadas, difieren o no estadísticamente. (Llorca y Delgado, 2004). Este análisis suele denominarse como de “supervivencia”, debido a que equipara a la ocurrencia del evento con la muerte, que dio origen a este análisis.

En este estudio resultó interesante estudiar la probabilidad de alcanzar una AV por debajo de 20/200, es decir, alcanzar lo que se conoce como ceguera legal (Servicio Nacional de Rehabilitación, 2012). Se define entonces como “vivos”, a aquellos pacientes que al finalizar el seguimiento permanecen con una AV superior o igual a 20/200 y como “muertos” a aquellos que han alcanzado niveles de AV por debajo de dicho valor.

Cabe destacar que un 23% y un 24%, de los pacientes tratados con BVZ y RNB respectivamente, acudieron a la primera consulta con una AV por debajo de este nivel y por lo tanto, estos pacientes se excluyeron del análisis, ya que sufrieron el evento en forma previa al inicio de la observación.

En la figura 4.7, se observan los resultados del análisis de supervivencia de ambas cohortes. Según puede observarse en los días posteriores a la primera consulta, donde los pacientes no recibieron aun farmacoterapia, la probabilidad de no sufrir el evento desciende. Este resultado confirmó, una vez más, que un mayor retraso en el inicio del tratamiento repercute en la cantidad de casos afectados que alcanzan la condición de “ceguera legal”.

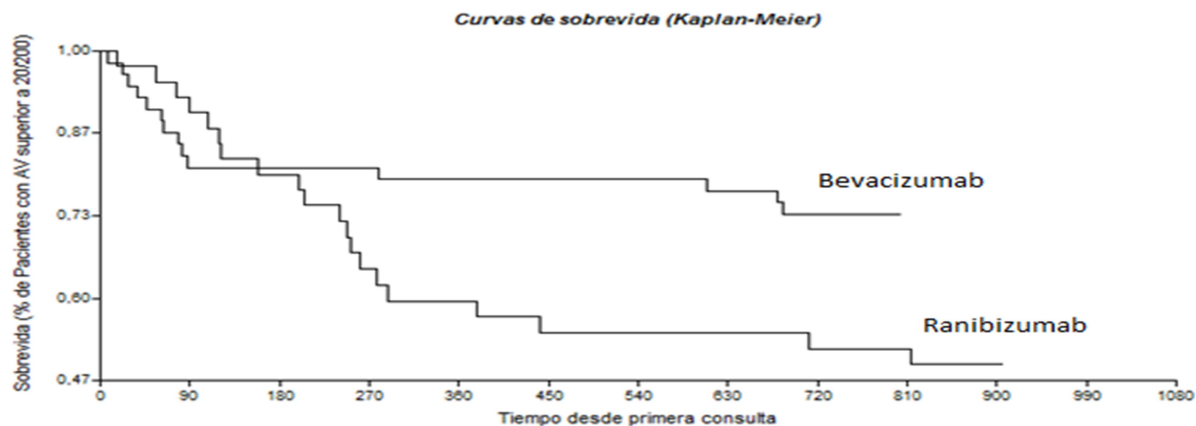


Figura 4.7: Las curvas de Kaplan-Meier que representan la proporción de pacientes de las cohortes tratadas con Bevacizumab y Ranibizumab, que mantienen su AV por encima del valor de 20/200 .

Según puede observarse en la gráfica de la Figura 4.7, tras un año de haber consultado por primera vez con un especialista en retina, la probabilidad de mantener una AV por encima de 20/200, en la escala de Snellen, es de un 80% si se utiliza BVZ. En cambio, cuando la elección es RNB es del 58%. Esta diferencia entre ambas cohortes se mantuvo a lo largo de todo el periodo de seguimiento.

El análisis de las curvas de sobrevida mediante el análisis Log Rank (Balzarini MG y cols., 2008) revela diferencias significativas entre las cohortes ($p=0.03$), mostrando que la probabilidad de mantener una AV superior a 20/200 disminuye con mayor velocidad cuando el fármaco escogido es el RNB.

4.4 Costos asociados al Tratamiento de DMAE-NV con anti-VEGF

Como se mencionó en la metodología de este capítulo, un EE requiere de la cuantificación de las unidades consumidas de los costos identificados y la asignación de un valor monetario al consumo de cada unidad. Como queda reflejado en la Tabla 4.6., a partir de las 122 historias clínicas evaluadas, se obtuvo un promedio de consumo de los recursos, en función de la cohorte asignada, definida por el Fármaco anti-VEGF utilizado.

Tabla 4.6: Promedio de recursos consumidos por cohorte

Etapa o Periodo de Tiempo Analizado	1) CONSULTAS MEDICAS		2) ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS				3) DOSIS INTRAVITREAS					
	Consulta con estudios		Consulta sin estudios		Refractómetra	Nº RFG		Nº OCT				
	RNB	BVZ	RNB	BVZ	RNB	BVZ	RNB	BVZ	RNB	BVZ		
Etapa												
Diagnostica	2,90	1,46	1,67	0,80	0,29	0,50	0,96	0,93	0,85	0,95	0,00	0,00
1er SEMESTRE	6,13	5,29	0,73	0,23	0,40	0,28	0,31	0,37	0,29	0,36	3,02	3,91
2do SEMESTRE	2,18	2,38	0,30	0,46	0,28	0,29	0,13	0,38	0,09	0,37	0,14	0,66
3er SEMESTRE	1,58	2,25	0,18	0,20	0,22	0,31	0,09	0,25	0,02	0,13	0,13	0,49
4to SEMESTRE	1,35	2,21	0,00	0,15	0,00	0,14	0,09	0,18	0,00	0,21	0,05	0,82

RNB= Cohorte de Pacientes tratada con Ranibizumab; BVZ: Cohorte de Pacientes tratada con Bevacizumab; Etapa Diagnostica: Esta etapa comprende el tiempo transcurrido entre la fecha de la primera consulta o Consulta Sospecha y la fecha del Inicio de Tratamiento

En esta Tabla 4.6 se puede observar que el grupo tratado con RNB tuvo significativamente mayor cantidad de consultas médicas, con y sin estudios oftalmológicos, en comparación con el tratado con BVZ. Esta diferencia se atribuye al mayor número de consultas realizadas en el primer grupo en su fase diagnóstica, es decir, el tiempo transcurrido entre la primera consulta y el inicio del tratamiento.

La cohorte de pacientes tratados con BVZ, por su parte, mostraron un mayor uso de la OCT a lo largo de la fase de mantenimiento del tratamiento. Sin embargo, cabe destacar, que el uso de esta tecnología estuvo por debajo de lo recomendado en las guías clínicas donde se sugiere realizar un OCT en cada visita del paciente (Ruiz-Moreno y cols., 2009; Royal College of Ophthalmologists, 2013). El problema es que las obras sociales financian en forma limitada la

cobertura de los estudios de OCT, o asumen que los costos de realizarlos se encuentran contemplados dentro de lo que pagan fijo por mes a los centros asistenciales para que brinden atención a sus afiliados. En este último caso, sería la institución tratante la que debería hacerse cargo de los costos asociados a su uso. La limitación en la financiación, en uno u otro caso, puede llevar a una disminución en el uso de ese recurso, sobre todo si los medios económicos y financieros del paciente no son suficientes para costearlo.

Por otra parte, como se mencionó anteriormente, el número de dosis aplicadas en los pacientes tratados con BVZ fue superior a de RNB. Esto implica un mayor número de tratamientos antibióticos profilácticos y un mayor uso de las instalaciones sanitarias para la aplicación de las dosis (quirófano en algunos casos).

Tabla 4.7 Valor monetario por unidad consumida de los diferentes costos sanitarios directos identificados para la realización del estudio.

Costo Médicos Identificado	Costo en Pesos	Fuente
1) CONSULTAS MEDICAS		
Consulta con estudio oftalmológico	\$ 448,00	(CAO, 2016)
Consulta sin estudio oftalmológico ¹	\$ 251,00	
2) ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS		
Refractometría bilateral ²	\$ 342,00	(CAO, 2016)
RFG bilateral ³	\$ 2.190,00	(CAO, 2016)
OCT-SD ⁴	\$ 2.971,00	(CAO, 2016)
3) Inyección intravítrea en quirófano⁵		
	\$ 6.122,00	(CAO, 2016)
4) Tratamiento Antibiótico Profiláctico⁶		
	\$ 116,00	(www.alfabeta.net) (http://ar.kairosweb.com)
5) Dosis de los Fármacos		
Ranibizumab	\$ 27.000,00	(www.alfabeta.net) (http://ar.kairosweb.com)
Bevacizumab ⁷	\$ 500,00	(Mengarelli y cols., 2015; (http://www.delsud.com.ar/; Horsley, 2009)

Referencias: 1) Incluye: anamnesis, examen de ojos, párpados y conjuntiva, indicar conductas de agudeza visual, confección de historia clínica, tratamientos posteriores, examen; 2) Refractometría con autorefractómetro digital; 3) RetinoFluoresceinoGrafía computarizada bilateral; 4) Tomografías de Coherencia Óptica unilateral; 5) No incluye los fármacos. Incluye la aplicación de fármacos como Lidocaína subconjuntiva e iodopovidona al 5%, personal de apoyo, materiales: bleferostato, etc.; 6) Promedio de los precios de marcas comerciales de antibióticos recetados durante el seguimiento a enero de 2016; 7) el precio de dosis unitario de BVZ se obtiene de dividir el valor de un vial de 4 mL de Avastin® por 30 dosis y agregar un costo asociado al fraccionamiento.

En la tabla 4.8 se detallan los costos promedios de cada una de las cohortes relevadas. Dichos valores se obtienen a partir del coste del tratamiento de cada paciente, el cual se calcula multiplicando el número de recursos que este paciente ha consumido (tabla 4.6), por el valor monetario asignado a cada uno de estos recursos (tabla 4.7).

Tabla 4.8: Costos Promedio del Tratamiento según el fármaco Anti-VEGF utilizado

Etapa o Período de Tiempo Analizado	CONSULTAS MEDICAS		ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS		3) DOSIS INTRAVITREAS		COSTO TOTAL	
	RNB	BVZ	RNB	BVZ	RNB	BVZ	RNB	BVZ
Etapa Diagnostica	\$1.721	\$854	\$3.290	\$4.242	\$0	\$0	\$5.011	\$5.095
1er Semestre	\$2.932	\$2.426	\$1.675	\$1.965	\$98.794	\$26.374	\$103.402	\$30.765
2do Semestre	\$987	\$1.184	\$621	\$2.110	\$5.547	\$4.295	\$7.155	\$7.589
3er Semestre	\$768	\$1.083	\$446	\$1.285	\$4.234	\$3.352	\$5.449	\$5.720
4to Semestre	\$605	\$1.008	\$305	\$1.430	\$1.636	\$5.011	\$2.546	\$7.449
TOTAL	\$7.014	\$6.554	\$6.337	\$11.031	\$110.211	\$39.032	\$123.561	\$56.618

RNB= Cohorte de Pacientes tratada con Ranibizumab; BVZ: Cohorte de Pacientes tratada con Bevacizumab; Etapa Diagnostica: Esta etapa comprende el tiempo transcurrido entre la fecha de la primera consulta o Consulta Sospecha y la fecha del Inicio de Tratamiento

No se observaron diferencias significativas entre las cohortes ni los costos asociados al diagnóstico (\$5000 aproximadamente en ambas cohortes) , ni en aquellos relacionados a las consultas oftalmológicas (\$7000 en RNB vs \$6500 en BVZ). Por su parte los pacientes tratados con BVZ recibieron significativamente más dosis y utilizaron con mayor frecuencia la tecnología del OCT (siendo el costo asociado a los estudios complementarios de esta cohorte de \$11.000 significativamente mayor al mismo costo en la cohorte de RNB, \$6000). Sin embargo, el costo promedio de tratar a un paciente con RNB durante dos años (\$123.561 IC del 95% [\$114.816-\$132.307]) resulta superior al doble del costo necesario para tratar a un paciente con BVZ (\$56618 IC del 95% [\$52573-\$60664]). Es decir, la diferencia sustancial en el precio de ambos fármacos hace que con los mismos recursos que se destinan a un paciente que decide tratarse con RNB, puedan ser tratados al menos a dos pacientes con BVZ.

4.5 Comparación de Eficiencias

Cuando la efectividad de los fármacos se analizó desde el día que los pacientes reciben la primera dosis, no se observaron diferencias significativas, aunque con RNB se obtuvo mejores resultados terapéuticos (ΔAV_{720} RNB= 1,38 letras ETDRS vs ΔAV_{720} BVZ=-2,38 letras ETDRS). A partir de los costos asociados al uso de ambos tratamientos y con las efectividades medidas según ΔAV , se calculó el RCEI de RNB desde esta perspectiva de análisis (4.11).

$$RCEI = \frac{\text{Costo RNB} - \text{Costo BVZ}}{\text{Efectividad RNB} - \text{BVZ}}$$

$$RCEI = \frac{\$123.561 - \$56.618}{1,38 \text{ letras} - (-2,38 \text{ letras})} \quad \mathbf{4.11}$$

$$= \$15.825 \times \text{letra ETDRS adicional}$$

La decisión desde esta perspectiva no solo es compleja sino que además resulta sesgada. En este análisis se está considerando como un resultado exitoso a aquellos pacientes que perdieron 15 o más letras durante los retrasos en el acceso a las dosis y luego no sufrieron pérdidas adicionales.

Cuando la efectividad de los fármacos se analiza desde el primer momento que el paciente realiza su primera la consulta oftalmológica, es decir considerando la AV_{DX} , los resultados obtenidos por ambas cohortes son similares a aquellos obtenidos por los grupos control de los estudios pivótales que dieron lugar a la aprobación de RNB. (Tabla 4.9). Los resultados de la cohorte tratada con RNB son similares a los obtenidos con inyecciones simuladas en el estudio MARINA (2006). Por su parte, los resultados con BVZ se asemejan a la cohorte tratada con verteporfina en el estudio ANCHOR (2009).

Table 4.9: Comparación de los resultados de efectividad obtenidos por las cohortes tratadas con RNB y BVZ respecto a los obtenidos por los grupos tratados con placebo y verteporfina en los estudios MARINA y ANCHOR, respectivamente.

Resultado Terepeutico	Ensayos clínicos		Estudio Observacional de la Tesis	
	MARINA (2006), inyecciones simuladas [cita]	ANCHOR Study (2009), TFD Verteporfina [cita]	RNB (PRN)	BVZ(PRN)
ΔAV^*	-14,9	-9,8	-16,2	-10,14
$P < 15$ †	52,90%	65,70%	43,00%	55,00%
$P \geq 15$ ‡	3,80%	6,30%	8,00%	8,00%

RNB=Ranibizumab; BVZ=Bevacizumab; PRN=Pro re nata

*Cambio promedio en la agudeza visual (AV) desde la primera visita hasta el mes 24 de tratamiento (N° de letras)

† Proporción de pacientes que no pierden 15 o más letras ETDRS desde la primera visita hasta el mes 24 de tratamiento (N° de letras)

‡ Proporción de pacientes que ganan 15 o más letras ETDRS desde la primera visita hasta el mes 24 de tratamiento (N° de letras)

En resumen, el acceso de los pacientes a las dosis de RNB depende de la financiación de las obras sociales, las cuales retrasan la entrega inicial y tras dos años de tratamiento financian en promedio solo tres dosis del fármaco. Como consecuencia, los pacientes alcanzan resultados clínicos similares al de los grupos placebos de los ensayos clínicos. Es decir, semejantes a aquellos que hubiesen obtenido si no se hubiese administrado ningún tratamiento terapéutico.

Por su parte, el uso *off label* de BVZ ofrece a los pacientes la alternativa de obtener mejores resultados terapéuticos a un costo significativamente menor (menor al 50% del costo observado en la cohorte de RNB). Los resultados terapéuticos superiores observados no son consecuencia de diferencias intrínsecas entre el efecto terapéutico de ambos fármacos. La razón es que, en el contexto analizado, los pacientes acceden en forma más rápida y en mayor cantidad a las dosis de BVZ que a las RNB.

De las dos alternativas farmacéuticas evaluadas, el tratamiento con BVZ resultó ser más efectivo y menos costoso, es decir, desde un punto de vista farmacoeconómico “dominante”. No es necesario calcular el RCEI para poder afirmar que es este el fármaco que debería escogerse como opción terapéutica. Sin embargo, es necesario tener en cuenta ciertas consideraciones del uso de dicho fármaco en la práctica clínica analizada, como:

- 1) **Las dosis de BVZ son financiadas por los propios pacientes.** Esto produce que al inicio o durante el seguimiento, los mismos deban ponderar el beneficio adicional que pueden obtener al aplicarse una dosis de ese fármaco. Esto conduce a retrasos en el acceso a las dosis o a una disminución en el número total de dosis necesarias. De hecho, y como ya se ha mencionado, los pacientes experimentan tiempos de retraso en el inicio del tratamiento significativamente mayor a lo observado en otros países, y el número total de dosis, que reciben en promedio ($5,79 \pm 2,1$) al cabo de dos años, es significativamente inferior al número de dosis que reciben los pacientes tratados con BVZ en el estudio CATT (14.1 ± 7) (CATT R.G, 2011; CATT R.G, 2012).
- 2) **Los pacientes son tratados con un esquema de seguimiento PRN.** Este esquema terapéutico, como se ha demostrado en el capítulo anterior, es menos efectivo que el esquema FM. En un contexto donde la adherencia a controles mensuales y el acceso a los estudios complementarios OCT son dificultosos, el uso del esquema PRN produce que los pacientes pierdan AV en la fase de mantenimiento. Como consecuencia, al final del seguimiento, los pacientes presentan cambios promedios en la AV negativos, independientemente de que se consideren o no los tiempos de retraso inicial del tratamiento (ΔAV a 24 meses = -2,38 y -10,14 respecto AV_{INICIO} y $AV_{DIAGNOSTICO}$, respectivamente).
- 3) **Resultados similares a grupo control en estudio pivotal.** Los resultados finales obtenidos en la cohorte tratada con BVZ son similares a aquellos que se obtuvieron con la terapia fotodinámica con Verteporfina (en condiciones de un ECA), que es actualmente un tratamiento que ya no se utiliza como opción terapéutica de primera línea.

4.5 CONCLUSIONES

- Los tiempos de retraso en el inicio del tratamiento, el acceso a las dosis y la adherencia a los controles oftalmológicos son variables que influyen sobre la efectividad de los tratamientos de la DMAE-NV, mediante el uso de anti-VEGF.
- Al cabo de dos años de tratamiento, los pacientes tratados con BVZ perdieron 10 ± 21 letras ETDRS, un 8% de los pacientes ganaron 15 o más letras ETDRS y un 55% no perdió 15 o más letras de su AV.
- Los pacientes tratados con RNB, perdieron 16 ± 20 letras de su AV, un 8% de los pacientes ganaron 15 o más letras ETDRS y un 43% no perdió 15 o más letras de AV.
- Los pacientes con DMAE-NV, tratados con BVZ, obtuvieron resultados terapéuticos superiores que aquellos a las que se le administró RNB.
- Los costos asociados al tratamiento de la DMAE-NV con RNB ($\$123.561$) al menos duplica a los que se necesitan con BVZ ($\$56618$)
- BVZ demostró ser la alternativa con los mejores resultados terapéuticos, siendo, al mismo tiempo, más económica en comparación al tratamiento con RNB.
- El tratamiento farmacológico con BVZ fue la alternativa terapéutica más costo efectiva en el tratamiento de la DMAE-NV en comparación con el RNB.

CAPITULO 5

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO MATEMÁTICO DE DMAE

1. INTRODUCCION

En numerosas situaciones particulares, llevar a cabo EE basadas en pacientes es complejo o imposible. Un ejemplo es cuando el horizonte temporal de interés, es decir, la duración del estudio, es la vida de los pacientes. Interesa tanto la intensidad como la durabilidad de los efectos de las alternativas terapéuticas, de manera tal, que resulta necesario extender los resultados. Sin embargo, por cuestiones de costos, los estudios no suelen extenderse más allá de un par de años. Por esta razón, en muchos estudios las variables finales, como los años de vida ganados, son reemplazadas por variables subrogadas como el cambio o la ganancia de AV de los pacientes (Augustovski, 2012; OPS, 2015).

Por otro lado, en temas de alta relevancia clínica como es la DMAE, por ejemplo, son muchos los estudios que aportan al abordaje del problema desde diferentes ópticas, pudiendo los mismos incluso mostrar resultados divergentes. En estos casos, resulta necesario sintetizar y analizar en forma conjunta la información aportada por todos los estudios a fin de poder tomar una decisión correcta.

A su vez, como se ha explicado en el capítulo anterior de esta tesis, la efectividad de los tratamientos puede estar condicionada por ciertas variables del contexto, como la adherencia de los pacientes a los controles o la disponibilidad de las dosis. Por lo tanto, las conclusiones que se extraen de una EE, basada en datos de pacientes, obtenidos dentro de un ensayo clínico, no son extrapolables a la práctica clínica.

Finalmente, existen situaciones donde, si bien se encuentra disponible evidencias del uso de los diferentes fármacos o tratamientos para una determinada enfermedad, no existen

comparaciones directas que puedan determinar si existen o no diferencias terapéuticas entre ellas.

Por todas estas situaciones, el uso de EE basadas en modelos matemáticos ha adquirido relevancia entre aquellos que deben tomar decisiones.

1.1 Modelos matemáticos

Los modelos de EE son representaciones matemáticas de la realidad, que se construyen a partir de la información aportada por diferentes fuentes (ensayos clínicos, registros hospitalarios, bases de datos, revisión de historias clínicas, opiniones de expertos y estudios epidemiológicos, entre otros). Tienen el objetivo de sintetizar, relacionar y extrapolar dicha información, que permitan tomar decisiones sanitarias específicas en un contexto determinado (Rodríguez, 2004).

La realización de un modelo de EE implica simplificar el problema clínico-económico en alguna estructura matemática, para luego, por intermedio de un programa computacional (planillas de cálculo o programas específicos), reproducir el comportamiento del sistema y, de esta forma, estimar los costos y los beneficios asociados a cada una de las alternativas evaluadas. Ello debería permitir arribar a conclusiones derivadas del aporte de toda la información relevante disponible (OPS, 2015).

El primer paso para la construcción de un modelo, es elegir el tipo de modelo más adecuado. La opción deberá basarse en el problema de decisión (s), la teoría de la condición de salud que se está modelado, y en las características deseadas adicionales, tales como la flexibilidad o la facilidad de uso (Philips, L y cols., 2006). Varios tipos de modelos representan diferentes niveles de complejidad, y el aumento de la misma puede mejorar la exactitud de los resultados, pero a costa de una pérdida de la validez interna y la credibilidad del mismo (Weinstein y cols., 2006). La falta de comprensión de un modelo y la falta de confianza en sus resultados, puede limitar el grado de aceptación por los destinatarios del mismo. Por lo tanto, es importante no sólo maximizar la transparencia de la fuente de origen de los datos, sino validar convincentemente la estructura del modelo y sus resultados (Eddy, 2006).

Los tipos de modelos más comunes utilizados en orden creciente de complejidad son: árboles de decisión, modelos de Markov y modelos de simulación de eventos discretos (MSED) (Karnon, 2003; Heeg y cols., 2008).

1.1 Los árboles de decisión

Los árboles de decisión son herramientas relativamente sencillas, que intentan reflejar el problema en cuestión mediante un diagrama, que representa la secuencia de eventos relevantes, tanto clínica como económicamente. Estos han sido muy utilizados para la realización de EE en sus comienzos, aunque ahora su uso ha disminuido (OPS, 2015).

Gráficamente los modelos de árbol se caracterizan por un conjunto de ramas que representan las diferentes decisiones, con su correspondiente probabilidad de ocurrencia y

nodos. Estos nodos son el punto de origen de cada una de las decisiones que se establecen. Existen tres tipos de nodos: nodos de decisión, nodos probabilísticos, y nodos terminales; los primeros representan un punto de la ramificación en el árbol, donde existen varias opciones para la toma de decisiones para su elección. Los segundos simbolizan puntos donde se generan las diferentes consecuencias de una decisión y, los últimos representan los resultados finales de la decisión (Sánchez-Pedraza y cols., 2008).

A cada componente del árbol de decisión se le asigna una probabilidad determinada, la cual se obtiene de la revisión bibliográfica, la consulta a expertos o por medio de datos primarios. La probabilidad de ocurrencia de un suceso definido por una rama, se obtiene multiplicando las probabilidades de todos los trayectos de rama necesarios para llegar al resultado clínico final. Conociendo la probabilidad de que ocurra cada suceso y su utilidad, se dispone de todos los datos para interpretar los resultados y poder elegir el curso de acción más favorable (Augustovski, 2012).

Los árboles de decisiones son apropiados cuando se estudian episodios breves, que no son recursivos y que tienen un horizonte temporal determinado. Cuando las situaciones clínicas que se requieren modelar, reflejan la necesidad de establecer un gran número de posibles consecuencias, a lo largo del tiempo, pueden dar lugar a árboles de decisión demasiado complejos, difíciles de programar y de representar.

1.2 Modelos de Markov

En los modelos de Markov se asume que para un determinado proceso o enfermedad, los pacientes pueden encontrarse en un número finito de estados de salud, denominados estados de Markov. Cada condición de salud posible es determinada como un estado de Markov (Rubio Terrés y Echevarría, 2006; Augustovski, 2012). Los pacientes “transitan” de un estado salud a otro, en periodos uniformes de tiempo (que se denominan ciclos de Markov) y con probabilidades de transición que dependen del estado de salud en el que se encuentre la persona en cada momento. Ellos pueden ser: **a) transitorios**, a partir de los cuales el individuo siempre tiene la posibilidad de pasar a un nuevo estado; **b) recurrentes** cuando el individuo tiene la posibilidad de permanecer en el mismo estado y **c) absorbentes** cuando no hay transición posible a otro estado. Durante este proceso se van acumulando los resultados (años de vida ganados, QALY, etc.) y los costos para cada una de las intervenciones, lo que permite comparar todos los resultados de las distintas intervenciones (Rubio Terrés y Echevarría, 2006; Augustovski, 2012).

Una de las principales limitaciones de los modelos de Markov, radica en que la probabilidad de transición, en un determinado estado, depende únicamente del estado actual en que se encuentre el paciente y no tiene en cuenta la historia clínica del paciente a lo largo del paciente. Se dice que no tienen Memoria. Otra limitación en este tipo de técnicas, es que los periodos de tiempo (ciclos) son prefijados y constantes, por lo que los pacientes solo pueden estar en un único estado de salud en cada ciclo del modelo y solo es posible una

única transición por ciclo. Por esto razón por la cual, es necesario diseñar un estado de salud por cada posible condición relevante (Rodríguez Barrios y cols., 2008).

1.3 Modelos de Eventos Discretos

Debido a las limitaciones inherentes de los modelos de Markov, se emplean, cada vez con más frecuencia los MSED. Estos caracterizan a los procesos a partir de la sucesión de instantes específicos en el tiempo denominados EVENTOS. Un evento se refiere a cualquier acontecimiento que pueda suceder durante la simulación, dependiendo de la enfermedad que se está evaluando. Por ejemplo un evento adverso, una consulta médica, la realización de un estudio complementario, la aparición de un infarto, la aplicación de una dosis, entre otros.

El concepto de evento va más allá de las transiciones de los modelos de Markov, ya que su aparición no necesariamente implica el cambio de estado de salud del paciente (por ejemplo, una visita al médico) (Moraleda y Villalba, 2013; Rodríguez Barrios y cols., 2008).

Estos modelos reciben el nombre de eventos discretos, ya que, así como en el modelo de Markov, el tiempo avanza en forma equidistante, en estos el tiempo que transcurre entre eventos consecutivos puede ser cualquiera y avanzando el modelo de “saltos”(Moraleda y Villalba,2013). La probabilidad que ocurra cada uno de los eventos será consecuencia de la historia previa y de las características y factores de riesgo de los pacientes, cuyos atributos pueden actualizarse cada vez que ocurre un evento (Soto Alvarez, 2009; Rodríguez Barrios y cols., 2008).

La aplicación de MSED en el análisis de las decisiones económicas de salud, ha aumentado en gran medida en los últimos años (Weinstein M y cols.. 2006). Esto podría atribuirse a los avances en la tecnología informática, que permiten simulaciones de Monte Carlo más rápidas, pero, sin duda, también a algunas de las ventajas atractivas de MSED en términos de flexibilidad y la capacidad de modelar sistemas complejos (Weinstein M y cols.. 2006;Heeg BM y cols., 2008).

En resumen, los MSED son una alternativa a los modelos de Markov y son útiles cuando las evaluaciones económicas (EE) resultan complejas y cuando la disponibilidad de recursos es escasa.

1.3.1 Componentes de un modelo de simulación de eventos discretos (MSED)^{xi}

1.3.1.1 Entidades

Las entidades son el componente primordial de cualquier MSED, ya que son los elementos que serán simulados, cambian de estado y son protagonistas de los eventos clínicos de estudio del modelo.

^{xi} Para el desarrollo de esta aparatado se utilizaron las siguientes fuentes bibliográficas (Banks et. Al., 2001; Hillier y Lieberman,2003; Moraleda y Villalba,2013; Rodríguez Barrios y cols., 2008 ; Soto Álvarez, 2009)

Normalmente, en la simulación de una enfermedad se representan pacientes, pero pueden representarse también distintos componentes, como enfermeras, familiares o médicos. Estas entidades suponen una diferencia importante respecto a los árboles de decisión o a los modelos de Markov, en los cuales se especifican los resultados clínicos, estados o transiciones de los pacientes, pero éstos en sí no son caracterizados como elementos explícitos del modelo, tal como ocurre en los MSED.

1.3.1.2 Atributos

Los atributos son las características que describen y diferencian las entidades quienes poseen los mismos tipos de atributos, pero con diferentes valores para cada una. Por ejemplo, todos los pacientes tienen «edad», «Sexo» o «AV», sin embargo, cada uno posee un valor específico.

Los valores de los atributos, que son definidos en forma aleatoria al inicio de la simulación, pueden ser fijos a lo largo de la ella (por ejemplo, <sexo>_A), o bien cambiar en el tiempo (por ejemplo, <edad>_A). Los MSED incorporan al tiempo en forma explícita y en la medida que el mismo avanza, los valores de los atributos se irán actualizando. Esto no será en forma continua, sino en momentos específicos, denominados eventos.

1.3.1.3 Eventos

Un evento es todo aquello que puede ocurrir durante la simulación, en función del proceso que se está estudiando, es decir que va más allá de los cambios de estado de salud del paciente. Algunos ejemplos de eventos pueden ser la aparición un efecto adverso, una admisión hospitalaria, el alta del hospital, una consulta médica, la realización de un estudio complementario y la aplicación de una dosis, entre otros.

1.3.1.4 Variables

Las variables definen el modelo y reflejan una característica del conjunto, pero de las entidades específicas. Son especificaciones que se mantienen a lo largo del modelo y que son consistentes para todas las entidades, por lo cual, definen el entorno de la simulación afectándolo a lo largo de todo el proceso. Por ejemplo, los valores de CVRS asociados a la mejor AV de los pacientes, es una variable, cuyo valor dependerá del valor tomado por el atributo AV del paciente, pero que para ciertos valores de AV el valor de esta variable se mantiene constante a lo largo del proceso. Otras variables de uso común son: el horizonte temporal (duración de la simulación), las tasas de descuento para los costes y los beneficios, las tasas de incidencia y la proporción de una determinada característica entre los pacientes entre otros.

1.3.1.5 Resultados y Acumuladores Estadísticos

Los resultados, son variables que acumulan la información de lo que ha pasado sin participar en el suceso mismo, es decir, son pasivos. A lo largo de la simulación, existen

resultados intermedios denominados acumuladores estadísticos que se usan para obtener el resultado final del modelo. Por ejemplo, el número de recursos de una unidad consumida como “consultas” o un valor específico importante para calcular la efectividad como la “AV al inicio del tratamiento”.

El cómputo de los recursos consumidos, es un dato es clave que es necesario incorporar a los MSED. Una entidad puede consumir un recurso en cualquier momento (cuando ocurre un evento o entre los eventos), siendo posible consumir a la vez múltiples recursos en un evento. Cada vez que la entidad consume un recurso, por ejemplo una consulta, el acumulador estadístico “N° de consultas” se actualiza sumando una unidad.

1.3.1.6 Reloj de simulación, rutina de tiempos y calendario de eventos

Para incorporar el concepto tiempo en el modelo existe lo que se conoce como <reloj de simulación>, que registrará el tiempo virtual transcurrido desde que se inicia la simulación, y permitirá identificar el momento exacto en el que ocurre cada uno de los eventos. Es importante no confundir el tiempo virtual que marca el reloj de simulación, con el tiempo de computación, el cual registra el tiempo real transcurrido desde que la simulación se puso en marcha. El tiempo incorporado al reloj de simulación permite conocer cómo avanza el modelo y el tiempo transcurrido en el mismo. De esta manera, se puede, una vez fijado el comienzo y el final de la simulación, conocer el momento exacto en el que aparecen los eventos clínicos.

Adicionalmente, se pueden crear relojes de simulación secundarios que van a determinar distintos tiempos importantes en la simulación del modelo, tales como la estancia hospitalaria, el tiempo libre de enfermedad, entre otros.

El reloj de simulación es controlado por un componente denominado *rutina de tiempos*, quien se ocupa de calcular los tiempos para la ocurrencia de los diferentes eventos definidos en el modelo.

El MSED avanza de evento a evento en forma de “saltos”. Cada evento que puede ocurrir en el modelo posee asociado un <tiempo para xxx>, el cual se calcula mediante algoritmos específicamente definidos que, por lo general, pueden depender de otras variables del modelo. Estos tiempos pueden adquirir cualquier valor plausible y, por lo tanto, los eventos pueden suceder hasta en forma simultánea. Sin embargo, los eventos solo pueden ocurrir siguiendo una secuencia lógica acorde con la evolución de la enfermedad o su tratamiento. Por ejemplo, no puede aplicarse un tratamiento si el paciente no ha sido diagnosticado. Cuando un evento no está en condiciones de ocurrir porque por lógica primero debe darse otro evento, el tiempo-para-ese-evento es igual a infinito.

Los tiempos de los diferentes eventos se ordenan de menor a mayor en un elemento del modelo denominado calendario de eventos. La rutina de tiempos determina cual es el evento planificado en el calendario de eventos y es el más inminente, avanzando el reloj de simulación hasta el instante de ejecución de dicho evento, momento en que a su vez, se actualizan las variables del modelo y la rutina de tiempos actualizará el *calendario de eventos*.

Este proceso de «avance hasta el siguiente evento y actualización de variables» se repite de forma indefinida hasta que se verifique alguna condición de fin de la simulación.

1.3.1.7 Rutina de tiempos

Para cada tipo de evento que ocurre existe un flujo de acciones asociadas, que se denominan *rutina de eventos*. Las acciones realizadas por dicha rutina dependen de cada caso y son diseñadas por el analista, pero en general, se actualizará las variables de estado (atributos), los acumuladores estadísticos y el calendario de eventos.

Existen dos eventos especiales dentro de toda simulación que son, el “inicio de la simulación” y la “finalización de la simulación”, los que se definen a continuación.

- El inicio de la simulación comprende acciones asociadas a poner en marcha el reloj de simulación, calcular las variables de estado iniciales, planificar el calendario de eventos e iniciar los acumuladores estadísticos.
- La finalización de la simulación ocurre cuando se establecen determinadas condiciones como que transcurra determinada cantidad de tiempo u ocurra un determinado evento. Por ejemplo, se puede determinar que la simulación culmine a los 10 años de simulación o por la ocurrencia de un estado absorbente, como la muerte. Cuando la “finalización de la simulación” ocurre, el sistema calcula las variables de salida a partir de los denominados acumuladores estadísticos

1.3.1.8 Generadores de números aleatorios y ecuaciones de riesgo

Los MSED son modelos estocásticos y se construyen a partir de variables aleatorias, las cuales se denominan atributos. El termino estocástico, quiere decir que los valores de las variables involucradas no se introducen como un valor fijo y único. Por el contrario, al realizar la simulación, el modelo emplea la distribución específica de probabilidad de la variable (incluye el valor de los parámetros) y números pseudos-aleatorios, generados mediante algoritmos computacionales, para obtener el valor numérico de la variable (Hillier, 2003;Banks, 2001).

Existen diversos métodos de generación de variables aleatorias tales como: el de la transformada inversa, el de composición, el de convolución y el de aceptación y rechazo. Entre ellos, el método de la transformada inversa es la técnica más utilizada para la generación de variables aleatorias (Hillier, 2003;Banks, 2001). El hecho de que las variables tomen valores aleatorios, introduce la particularidad de que, si se repite varias veces la simulación, el valor numérico obtenido de la distribución podrá ser diferente en cada caso. Los resultados obtenidos serán diferentes de una simulación a la otra y, por tanto, no baste realizar una única simulación del modelo, sino que, debe realizarse un número de réplicas independientes de la simulación suficiente como para poder extraer conclusiones estadísticas de las respuestas.

Por otra parte, los números aleatorios se generan mediante algoritmos computacionales que garantizan la aleatorización y la creación del componente estocástico del modelo. Se basan en variables pseudoaleatorias creadas a través de un procedimiento determinístico. Las ecuaciones utilizadas para obtener los valores de las variables a partir de las distribuciones, como aquellas que se utilizan para actualizarlas en función del tiempo, se conocen como ecuaciones de riesgo

2. OBJETIVO

La DMAE-NV es una enfermedad crónica, con eventos recurrentes, que requiere un seguimiento y tratamiento de por vida. Por lo tanto, los tratamientos destinados para esta patología deben evaluarse con estudios a largo plazo. Además, la efectividad de los tratamientos puede estar condicionada por factores del contexto tales como la adherencia a los controles oftalmológicos, la accesibilidad a las dosis de los fármacos y la disponibilidad de los estudios complementarios.

Teniendo en cuenta las consideraciones antes mencionadas y el hecho que no existen ECA que hayan comparado el uso de los 3 fármacos (RNB, BVZ y AFB) en forma simultánea, se decidió plantear el siguiente objetivo:

Diseñar y validar un modelo de simulación que permita comparar, clínica y farmacoeconómicamente, el uso de los diferentes fármacos anti-VEGF en el tratamiento de la DMAE-NV, a largo plazo y en diferentes contextos o escenarios.

3. METODOLOGIA

El primer paso en el desarrollo del modelo matemático fue definir el objetivo que se pretendía alcanzar y justificar la elección, ante las alternativas disponibles, del tipo de modelo específico a construir.

El siguiente paso fue diseñar la estructura del modelo elegido. La misma debió basarse tanto en la teoría de la condición de salud como en los objetivos perseguidos por el modelo. (Briggs y cols., 2006; Philips, y cols., 2006; M Weinstein y cols., 2003).

Definir la estructura, implica construir conceptualmente el modelo de la enfermedad y su tratamiento, traduciendo los conocimientos de la temática en los diferentes componentes inherentes al modelo elegido. En el caso de un MSED, esto implica definir las entidades, atributos, eventos, variables, ecuaciones de riesgo, tiempos, acumuladores estadísticos y resultados, lo que incluye la definición de la rutina de cada evento definido y la introducción de ecuaciones para el cálculo de los diferentes tiempos incluidos en el calendario y la actualización de los atributos relevantes según el tiempo de simulación.

Para diseñar la estructura del modelo en este trabajo, el conocimiento de la patogenia subyacente y los procesos terapéuticos fueron abordados desde una perspectiva clínica, es

decir, que no necesariamente se simuló el progreso patogénico real exacto de la enfermedad, sino más bien, la forma en que se describe en la práctica clínica, siendo la AV del paciente el principal atributo observado y monitoreado.

Tomando en consideración las directrices de las buenas prácticas para el modelado analítico de decisión (Husereau y cols,2013) y, con el objetivo que la estructura del modelo presente coherencia, es decir, que considere todos los eventos y atributos relevantes y que las relaciones definidas sean correctas, se realizaron consultas continuas con expertos en DMAE de la Clínica Romagosa y el Hospital Privado de Córdoba, además de una consulta puntual al Dr. Jaime Caro, experto internacional en epidemiología (Departamento de Epidemiología, Bioestadística y salud ocupacional de la Universidad de McGill, en Montreal Canadá) (Philips y cols., 2006). En las reuniones multidisciplinarias se discutió tanto el desarrollo del concepto de modelo, y las estimaciones de los parámetros cuantitativos incluidos en el mismo.

Como fuentes de información para cargar datos al modelo fueron utilizados los diferentes estudios seleccionados en la RS antes descrita, junto a la base de datos recolectada en la realización de la EE basada en datos de pacientes desarrollada en esta tesis.

A partir de la información recolectada se estimaron las distribuciones de probabilidad de las variables aleatorias incluidas de en el modelo. Se utilizó el método de la máxima verosimilitud y el método de los momentos como técnicas estadísticas para el cálculo de los parámetros de las distribuciones. Las pruebas de bondad de ajuste chi-cuadrado y los gráficos Q-Q plot (quantile vs quantile plots), se realizaron para verificar la coincidencia de las distribuciones teóricas obtenidas con los datos observados. Finalmente fue utilizado el método de la transformada inversa (TTI) para generar los valores individuales de las variables aleatorias (Hillier, 2003; Banks, 2001).

A fin de brindar transparencia respecto a la identificación, análisis e incorporación de los datos, ecuaciones o supuestos utilizados en la construcción del modelo, se decidió incorporar un ANEXO con toda la información correspondiente en forma detallada.

El modelo desarrollado, desde un punto de vista teórico, debe ser luego implementado en una computadora a través de algún *software* específico. Dese un punto de vista técnico, los métodos para transferir un modelo conceptual a un modelo de funcionamiento, van desde lenguajes de programación puros a paquetes de software específicos (Law A y cols., 2010). En el caso puntual de esta tesis, y existiendo antecedentes de otros autores que lo han utilizado (Van Gestel A y cols., 2010)(Pollock RF y cols. 2011), se optó por utilizar hojas de cálculo Excel (Microsoft Excel 2000, Microsoft Corporation, Redmond, WA) para la simulación de la evolución de un paciente en distintos escenarios, y macros de Visual Basic (Microsoft Visual Basic 6.0, Microsoft Corporation), para crear y grabar dicha simulación en un número definido de pacientes heterogéneos.

Fueron utilizados escenarios de pruebas para comprobar la correcta implementación del modelo en el ordenador y observar si ante modificaciones controladas de la información se producían resultados esperables.

La validez externa se refiere a las similitudes entre los resultados observados en poblaciones de pacientes y los resultados del modelo en circunstancias comparables. En este caso en particular, la validez externa se evaluó en base a su capacidad de reproducir el cambio promedio de la AV, el porcentaje de pacientes con incrementos (y no pérdidas) de 15 o más letras, así como también, el número promedio de dosis recibidas.

4. RESULTADOS

4.1 Justificación del modelo elegido

El modelado de la DMAE y su tratamiento exige un modelo de estructura relativamente compleja, debido a que es una enfermedad crónica, con eventos recurrentes, que requiere un seguimiento y tratamiento de por vida. La presencia de estas características descartan los árboles de decisión que se tornan frondosos y difíciles de manejar para estos casos.

A su vez, las principales limitaciones de los modelos de Markov impiden su aplicabilidad en nuestra investigación:

- En primer lugar, teniendo en cuenta que los estados de salud de Markov son mutuamente excluyentes y que la probabilidad de transición solo depende del estado anterior, para poder comparar la múltiple cantidad de esquemas y sus variaciones hubiese sido necesario de una enorme cantidad de estados y probabilidades de transición. Por ejemplo, simplificando los estados de la enfermedad según la AV, en 5 estados más la muerte, más 2 posibles estados de la lesión (activa o inactiva), más la presencia o ausencia de dosis previas, serían 20 posibles estados de salud. Esto solo en un análisis unilateral, es decir considerando un solo ojo. Para simular ambos ojos, se requieren más de 40 estados de salud y 400 transiciones por escenario, siendo al menos 9 los escenarios posibles: 3 Fármacos en 3 escenarios diferentes.
- En segundo lugar, el tiempo de ciclo en un modelo de Markov es fijo, mientras que precisamente se ha pretendido evaluar los efectos de la alteración de la frecuencia de las consultas oftalmológicas e inyecciones en los resultados de coste-efectividad.
- En tercer lugar, un modelo de Markov no tiene memoria en relación con el historial de tratamiento de un paciente, mientras que en el tratamiento de un paciente con DMAE, la probabilidad de cambios en la AV está fuertemente condicionada a los acontecimientos previos.

La estructura de un modelo MSED permite superar estos problemas, teniendo la ventaja adicional de poder ser ajustado, en forma relativamente fácil, a preguntas de investigación

futuras, nuevas opciones de tratamiento (esquemas o fármacos), o nuevas evidencias científicas relacionadas.

4.2 Componentes del MSED diseñado

Para poder describir el MSED diseñado, fue necesario definir primero cada uno de sus componentes, es decir, las Entidades, Atributos, Eventos, Variables y Resultados.

Para facilitar el entendimiento del lector, las ecuaciones de riesgos utilizadas para el cálculo de actualización de los atributos o para calcular el tiempo de ocurrencia de un determinado evento, serán descritas en conjunto con el atributo o el evento con el que se relacione. La notación específica utilizada se describe en la tabla 5.1

Tabla 5.1: Notación de Elementos del Modelo

$\langle \rangle_A$ es un Atributo único del paciente

$\langle \rangle_{AO}$ es un Atributo que corresponde a un ojo pudiendo ser diferente en el otro

$\langle \rangle_E$ es un Evento

$\langle \rangle_R$ es un Resultado

$\langle \rangle_{EN}$ es una Entidad

$\langle \rangle_{SE}$ es una subEntidad

$\langle \rangle_V$ es una Variable

Los elementos del modelo serán mencionados con sus nombres entre $\langle \rangle$ indicando en el subíndice el tipo de elemento

4.2.1 ENTIDADES

Generalmente, en una simulación clínica de una enfermedad, las entidades son los pacientes, pero, en este caso, cada paciente tendrá dos sub-entidades que serán sus ojos. Es decir, que las entidades que conforman el sistema son:

1. El paciente en su conjunto, $\langle \text{Paciente} \rangle_{EN}$, el cual posee dos sub-entidades que son:
2. el ojo 1 $\langle \text{Ojo1} \rangle_{SE}$,
3. el ojo 2 $\langle \text{Ojo2} \rangle_{SE}$,

Existen eventos tales como la $\langle \text{Muerte} \rangle_E$ o $\langle \text{Consultas} \rangle_E$ oftalmológicas que serán del $\langle \text{Paciente} \rangle_{EN}$, es decir, que afecta a ambas sub-entidades, mientras que, otros como las $\langle \text{Dosis Intravitreas} \rangle_E$ y las $\langle \text{Reactivaciones} \rangle_E$ de la lesión NVC, serán exclusivas de la sub-entidad ojo.

4.2.2 ATRIBUTOS

Los atributos del modelo diseñado pueden clasificarse en tres categorías:

- a) Atributos decididos por el operador,
- b) atributos propios del paciente (y comunes a ambas sub-entidades) y
- c) atributos relacionados con la sub-entidad ojo,

Los atributos correspondientes a cada categoría serán explicados en un apartado específico, siendo necesario un cuarto apartado para el atributo AV y las ecuaciones asociadas a su actualización.

4.2.2.1 Atributos decididos por el operador

El modelo desarrollado en esta tesis, pretendió ser una herramienta para evaluar a largo plazo y bajo diferentes escenarios, cuál de los fármacos anti-VEGF disponibles presenta mejor relación costo efectividad en el tratamiento de la DMAE-NV. Para hacer esto posible fueron definidos tres atributos que el operador del modelo puede controlar: a) El <Fármaco>, b) <esquema>, y c) El <Escenario>

A) <Fármaco>_A

El atributo <Fármaco>_A define que anti-VEGF será utilizado a lo largo del tratamiento del paciente. Puede adquirir tres valores: RNB, BVZ o AFB.

B) <Esquema>_A de tratamiento y <Frecuencia>_A de Consultas

El <Esquema>_A de tratamiento define la forma en que las dosis del fármaco escogido serán utilizadas. Se diferencian tanto por la frecuencia o distancia temporal entre los controles oftalmológicos, como según la periodicidad y los motivos por los que se aplican dosis intravítreas.

Teniendo en cuenta que se pueden generar variaciones dentro de un mismo esquema según la frecuencia de las consultas, la <Frecuencia>_A asociada a cada esquema es otra elección del operador.

ESQUEMA FIJO (EF): Es rutinario e implica inyecciones consecutivas, independientemente de los resultados obtenidos por el paciente. La frecuencia entre las consultas es fija, pudiendo ser definida como mensual, bimensual o trimestral. Es decir, que el esquema fijo puede asociarse a tres tipos de <Frecuencias>_A: mensual, bimensual o trimestral.

ESQUEMA PRN: Requiere de una <frecuencia> interconsulta “Mensual”, en las cuales, el paciente se somete a una exploración oftalmológica y a estudios de OCT, (si el mismo está disponible), para verificar el estado de LNV del paciente. Si la misma presenta signos de actividad, el paciente recibe una dosis intravítrea, de lo contrario, se programa una nueva dosis. Por lo tanto, en los esquemas PRN, las consultas de control o “programadas”, se combinan con visitas donde el paciente recibe dosis intravítreas exclusivamente, las cuales no pueden darse hasta tanto no se diagnostique una reactivación de lesión.

ESQUEMA TAE: En cada visita, al igual que en el esquema fijo, los pacientes son tratados independientemente de la actividad de la LNV, a una frecuencia fija pero individualizada para cada paciente. En los esquemas TAE que se han probado, el periodo entre inyecciones

se extendió hasta un máximo de 12 semanas (Spaide,; 2009; Spaide,; 2007; Oubraham, H y cols. 2011). Sin embargo, dado que no se encontró una justificación teórica a esta limitación, en el modelo se incluyen dos tipos de <frecuencias> para este esquema, una con un límite máximo de 12 semanas entre inyecciones y otra extendida, que permite que las inyecciones se separen hasta 6 meses entre sí.

C) <Escenario simulado>_A

El atributo <Escenario simulado>_A define las condiciones del contexto en el cual los pacientes serán tratados, siendo las opciones disponibles a) ECA o b) PC

A) ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO (ECA). Este escenario fue definido con el objeto de reproducir las condiciones en las que los pacientes son tratados en un ECA. En este escenario:

- a) La adherencia de los pacientes a los controles oftalmológicos se mantiene a lo largo del tiempo.
- b) La tecnología del OCT se encuentra disponible para su uso en cada una de las visitas control que el paciente realice.
- c) Los pacientes no presentan restricciones en el acceso a las dosis de los fármacos. Al inicio del tratamiento se establece, por protocolo, un tiempo máximo entre la firma del consentimiento, la confirmación diagnóstica y el inicio del tratamiento. En la fase de mantenimiento, cuando el esquema aplicado es un PRN, las dosis se aplican el mismo día que la reactivación de la lesión es diagnosticada.

B) PRACTICA CLÍNICA (PC). Este escenario fue definido con el objeto de reproducir las condiciones observadas en el contexto analizado en el capítulo 4 de la presente tesis, donde:

- a) La adherencia de los pacientes disminuye a lo largo del tiempo de tratamiento.
- b) Los estudios complementarios de OCT se utilizan en forma mínima, fundamentalmente para el diagnóstico, y en ocasiones, como método confirmatorio de una reactivación de la LNV. Es decir, que en la fase de mantenimiento, los diagnósticos se realizan con métodos estándar de control oftalmológico (medición de la AV, rejilla de Amsler y la exploración del fondo de ojo).
- c) Los pacientes están expuestos a retrasos en el acceso a las dosis, existiendo diferencias significativas sustanciales en los tiempos de acceso al tratamiento según que es fármaco elegido sea BVZ ($15,76 \pm 17,51$ días) o RNB ($129,77 \pm 67,85$). Según esta diferencia, se ha diferenciado el escenario en PC a y PC b para simular las condiciones de la vía de acceso al fármaco de RNB y BVZ, respectivamente.

Los atributos decididos por el operador se definen en forma previa al inicio de la simulación y se mantienen fijos a lo largo de la misma. El modelo cuenta con un tablero de comando, en el cual tres componentes del <escenario> (adherencia, disponibilidad de OCT, y

retraso en el Acceso a las dosis) fueron divididos para poder ser escogidos en forma independiente.

Como puede verse en el tablero de comando (tabla 5.2), el modelo permite simular hasta seis ramas de tratamientos, en seis escenarios diferentes. Esto quiere decir que, cada paciente que es generado en una simulación, es sextuplicado y tratado con cada una de las seis alternativas siendo, de esta forma, posible la realización de una comparación entre los resultados obtenidos con cada una de ellas.

Tabla 5.2 :Tablero de Comando del Operador del Modelo						
Escenario	Esc 1	Esc 2	Esc 3	Esc 4	Esc 5	Esc 6
<Esquemas>	EF M	PRN	TAE	PRN	PRN	TAE
<Farmaco>	RNB	BVZ	AFB	RNB	BVZ	AFB
<OCT>	SI	NO	NO	NO	NO	NO
<Adherencia Perfecta>	SI	NO	NO	NO	NO	NO
<Retraso en Acceso>	ECA	PC b	ECA	PC a	ECA	ECA

La tabla resume las variables que son decididas por quien opera el modelo de simulación. El resto de las variables y parámetros son sorteados en forma aleatoria.
 <Esquema>= Puede adoptar 3 valores: Esq. Dosis cada 4 semanas (FIJO), Esq. Pro Re Nata (PRN), Esq. *Treat and Extend* (TAE);
 <Fármaco>= Define que dosis se aplica cada vez que el paciente recibe una inyección intravitrea de anti-VEGF. Puede ser 0.5 mg de Ranibizumab (RNB), 1.25 mg de Bevacizumab (BVZ) o 2.0 mg de Aflibercept (AFB);
 <OCT>=Define si se utilizara o no la Tomografía de Coherencia Óptica en las consultas de seguimiento del paciente, pudiendo esto ser cierto (SI) o falso (NO);
 <Adherencia>=Este parámetro define si los pacientes disminuirán su adherencia con el paso del tiempo o la misma se mantendrá constante en 1.
 <Retraso en Acceso>= Este parámetro establece el tiempo que transcurre entre la indicación de una dosis intravitrea y su aplicación. Puede adoptar los valores de un ensayo clínico aleatorio (ECA) o los observados en la práctica clínica en la cohorte que utilizó Ranibizumab (PC a) o Bevacizumab (PC b).

4.2.2.2 Atributos por paciente

A) <Sexo>_A

El sexo del paciente, se sortea al inicio de la simulación según una distribución binomial y se mantiene fijo a lo largo de la misma. La distribución de la variable se obtuvo a partir de los resultados obtenidos en el MA descrito en esta tesis en el capítulo 3, donde se observó una frecuencia del sexo femenino de 58,5%.

B) <Edad>_A

El valor inicial de la variable edad se sortea según una distribución Normal y se actualiza cada 365 días simulados. Su distribución también se obtuvo del MA descrito en el capítulo 3, en el cual, se observó que los pacientes, al inicio de los estudios, presentaban una edad promedio de $77,55 \pm 7,6$ años. El valor actualizado de esta variable junto al sexo son determinantes para el cálculo del <Tiempo de Muerte> que cada paciente posee.

C) <Tipo de Paciente>_A

La variación en la respuesta individual a un fármaco es un fenómeno común de muchas enfermedades. Los pacientes con DMAE-NV han sido tradicionalmente clasificados según los

cambios funcionales (cambios en la AV) y morfológicos (cambios observados a nivel OCT) observados al finalizar la llamada fase de carga. Teniendo en cuenta que, las respuestas funcionales y morfológicas no siempre se correlacionan en forma directa y que el modelo apunta a predecir los cambios de AV de los pacientes, se simplificó el modelo, considerando solo la clasificación que se desprende de la respuesta funcional. A raíz de dicha respuesta, los pacientes fueron clasificados como “No Respondedores” o “Respondedores”

Este modelo simula a los «No respondedores» considerando que la lesión neovascular, que caracteriza la enfermedad y produce la pérdida de AV, no es sensible a cambiar de estado por las administraciones de las dosis intravítrea del fármaco anti-VEGF, es decir, que el fármaco no produce efecto en estos pacientes.

Al inicio de la simulación el modelo sortea el <Tipo de Paciente> a partir de un de acuerdo a la Ecuación 5.1

$$\begin{aligned} < \text{Tipo de Paciente} > &= SI(\text{BINOM. CRIT}(1; 0, \text{TNR}; \text{Funcion aleatorio}) && \mathbf{(5.1)} \\ &= 1; \text{"No respondedor"}; \text{"Respondedor"}) \end{aligned}$$

donde, *TNR* es la tasa de no respondedores, calculada en 13% (ANEXO)

La Ecuación 5.1 funciona como una probabilidad de éxito de la prueba binomial. La prueba arroja dos resultados: uno (éxito) o cero (fracaso). Si la misma da un valor igual a 1, entonces <Tipo de Paciente> será “No respondedor”, de lo contrario será “Respondedor”.

D) <Adherencia>_A

La <Adherencia>_A indica la probabilidad que el paciente se presente, es decir, acuda a una <Consulta> oftalmológica programada. Cuando el <Escenario>_A simulado es el correspondiente a un ECA, entonces, este atributo tendrá un valor constante e igual a uno. Cuando el escenario es la PC, este atributo intentara reproducir la adherencia a los controles oftalmológicos que tuvieron los pacientes observados en esta tesis.

En el capítulo 4, se describió que la adherencia de los pacientes a los controles disminuía a lo largo del tratamiento, hasta alcanzar un valor promedio de 37±16% a los 24 meses de seguimiento. A partir de ese valor observado, y de considerar que el cambio de la adherencia en función del tiempo <Adherencia>_t sigue una distribución exponencial, se decidió que el modelo calcule el valor de la adherencia en cada control según la Ecuación 5.2

$$< Adherencia >_t = e^{-TDA * \text{Tiempo} T} \quad \mathbf{(5.2)}$$

donde,

1. Tiempo T es la diferencia en días entre la <Fecha> del evento que se está simulando y la <Fecha de inicio> del tratamiento.

2. *TDA* es la tasa de disminución de la adherencia. La misma se calcula a partir de sortear, al inicio de la simulación, la adherencia a los 24 meses de seguimiento, la cual sigue una distribución Beta ($\alpha=3$; $\beta=5$) (Ver ANEXO sección 3.5).

Despejando la Ecuación 5.2, se obtiene la Ecuación 5.3, que se utiliza para calcular *TDA*:

$$TDA = \frac{\text{Ln} < Adherencia >_{24 \text{ meses}}}{24 \text{ meses}} \tag{5.3}$$

$$TDA = \frac{\text{Ln}(\text{DISTR. BETA. INV}(\text{funcion}_{\text{aleatorio}}; \text{alfa}; \text{beta}))}{720 \text{ dias}}$$

4.2.2.3 Atributos por ojo

A) <Estado LNV>_A

El <Estado LNV>_A define el estado “real” de los vasos neo vasculares que componen la lesión macular. Cuando dicha lesión es “Activa”, significa que los vasos anormales que componen la membrana neovascular se encuentran filtrando sangre o fluidos en el interior o debajo de la retina, hecho que produce la pérdida de AV del paciente.

La administración de un fármaco anti-VEGF, lo cual, en el modelo se define como un evento <Dosis Intravítrea>_E, produce la inhibición de los factores que estimulan el crecimiento de la membrana neovascular coroidea y producen la reducción en la permeabilidad del vaso. En el modelo esto se representa con el cambio de <Estado de LNV>_A de “Activo” a “Inactivo”. Este cambio no es definitivo, ya que, si bien, los fármacos anti-VEGF actúan bloqueando el exceso de VEGF presente, no resuelven la causa subyacente que, en definitiva, es la responsable de la producción excesiva de VEGF en el ojo afectado. De esta forma, cuando el fármaco, por cuestiones farmacocinéticas, deje de estar presente en el sitio de acción, el factor patológico estimulara a la producción de nuevos factores de crecimiento, que finalmente terminaran en exceso. Es decir que luego de un determinado tiempo (que varía según cada paciente), se producirá una nueva activación de la lesión preexistente o la aparición de una nueva lesión neovascular (Zhang y cols., 2014). Este evento, que en el modelo es denominado como <Reactivación>_E, produce el cambio de estado de “Inactivo” a “Activo” (Figura 5.1)

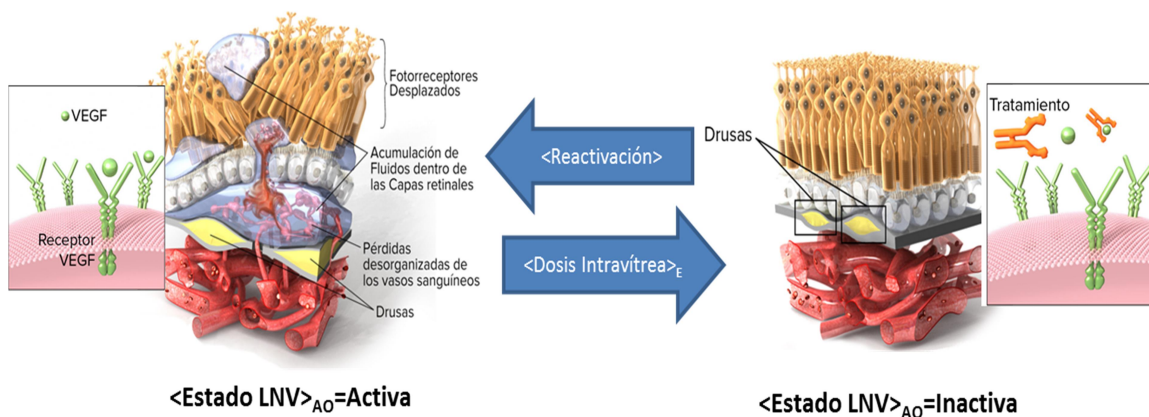


Figura 5.1: Se representa los diferentes valores que puede presentar el atributo <Estado LNV>, junto a los eventos que producen su cambio de estado (Reactivación y Dosis Intravítrea).

B) <Estado de LNV Dx>_A

El <Estado de LNV Dx>_A define el estado de la lesión neovascular según la perspectiva del médico simulado, que es, en el modelo, quien trata a ese paciente. Este médico es quien toma las decisiones clínicas de como iniciar un tratamiento anti-VEGF, aplicar una dosis de mantenimiento, extender una visita, etc. Estas acciones están fundadas solo en aquello que el mismo puede observar del paciente. En otras palabras, esta variable informa a los médicos del modelo como se encuentra la lesión neovascular y constituye el motor, a partir del cual, se programan ciertos eventos.

El <Estado de LNV Dx>_A dependerá, por lo tanto, del <Estado LNV>_A. Cuando este atributo es “Inactivo”, el <Estado de LNV Dx>_A será también “Inactiva”. Sin embargo, sí el <Estado LNV>_A es “Activo”, el paciente simulado y el medico del modelo deben encontrarse en un evento denominado <Consulta>_E para que el diagnóstico pueda ser realizado. Si en dicha consulta se realiza una OCT o se observa una perdida mayor a 5 letras de AV desde el ultimo control, entonces el paciente será diagnosticado y el <Estado de LNV Dx>_A será “Activo”. Si por el contrario, el paciente no ha perdido 5 letras y en la consulta solo se realizan pruebas de diagnóstico estándar, como medición de la AV, la rejilla de Amsler y la exploración del fondo de ojo del paciente, el cambio de estado de “Inactivo” a “Activo” tiene una probabilidad de ocurrencia de un 67,5%. Este dato se extrajo del estudio realizado por Hoerster y colaboradores (2011), que mediante el uso de métodos de detección estándares, se detectaron dos de cada tres reactivaciones morfológicas observadas mediante el uso OCT

En el modelo, el cambio del <Estado de LNV Dx>_A de “Inactivo” a “Activo” funciona como un condicionante suficiente para que el médico simulado indique una dosis intravítrea de anti-VEGF.

C) <Fase de Tratamiento>_{A0}

Las diferentes etapas que una sub-entidad ojo puede atravesar a lo largo del proceso terapéutico fueron introducidas en un atributo denominado <Fase de Tratamiento>_A, siendo “Fase Diagnostica”, “Fase de Carga”, “Fase de Mantenimiento” y “Muerte” los posibles estados que el mismo puede adoptar.

La <Fase de Tratamiento>_A se modifica en forma unidireccional y sin retorno a la fase anterior, es decir que, por ejemplo, un paciente que ha culminado su Fase de Carga, ya no volverá a la misma, siendo la Muerte o la Fase de Mantenimiento sus dos únicos estados posibles(Figura 5.2).

- La Fase Diagnóstica se inicia cuando el paciente acude a una Consulta Sospecha y finaliza ante la aplicación de la primera dosis intravítrea o cuando ocurre la Muerte.
- La Fase de Carga finaliza cuando al paciente se le administraron tres dosis intravítreas o cuando ocurre la Muerte.
- La Fase de Manteamiento se prolonga en el tiempo hasta la ocurrencia de la Muerte
- La Muerte es el evento absorbente que determina la finalización de la simulación.

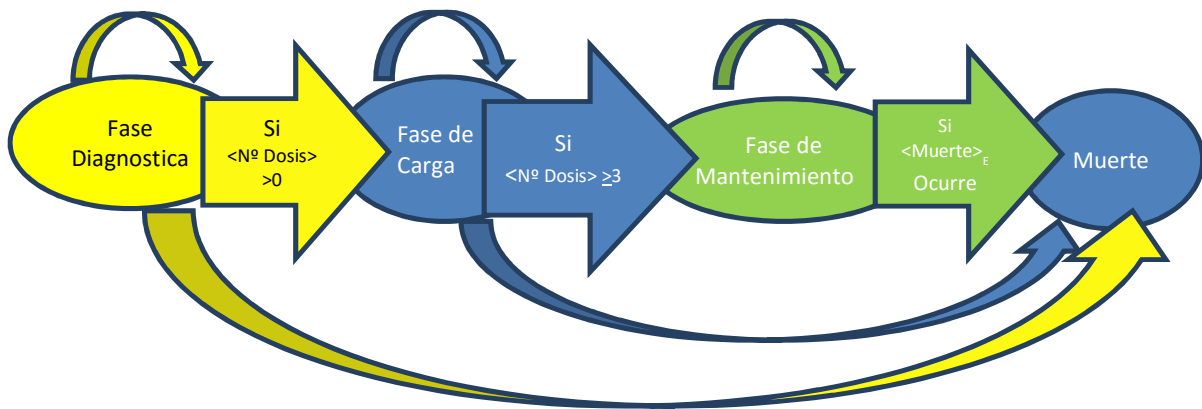


Figura 5.2: Representación de las fases de tratamiento de DMAE simuladas y relación entre las mismas.

4.2.2.4 $\langle AV \rangle_{AO}$ y ecuaciones de riesgo para su actualización

La AV es un atributo fundamental en el modelo ya que a partir del mismo se evalúa la efectividad de los tratamientos. En un paciente afectado por DMAE, la AV está condicionada al estado de su LNV y al tratamiento recibido. Cada vez que el $\langle \text{Estado de LNV} \rangle_A$ es "Activo", el paciente perderá AV. A su vez, cuando el paciente reciba dosis de un fármaco anti-VEGF podrá modificar su AV en forma positiva. La importancia de este atributo en el modelo es tal, que amerita definir varios atributos que se relacionan con su cambio y explicar su evolución a lo largo del proceso.

A) $\langle AV^\circ \text{ pre DMAE} \rangle$

La $\langle AV^\circ \text{ pre DMAE} \rangle_A$ es AV que presenta la entidad (el ojo) previo a desarrollar la patología. El valor de este atributo, se obtiene de sortear en forma aleatoria, una distribución triangular con un máximo de 85, una moda de 75 y un mínimo de 50. La utilización de esta se justifica en el desconocimiento de la variabilidad normal de los pacientes sanos a esta edad y en considerar la existencia de afecciones tales como las esclerosis nucleares, que pueden producir cierta disminución en la AV de los pacientes. Este valor fue utilizado por otros autores (Elshout M, 2014) y fue discutido con los médicos especialistas participantes del estudio observacional realizado en esta tesis.

B) $\langle AV^\circ \rangle$

La $\langle AV^\circ \rangle_A$ es aquella que el paciente presenta al inicio de la simulación cuando el $\langle \text{Estado de LNV} \rangle_A$ es "Activo". Para calcular el valor asignado a esta variable, se utilizó la información obtenida de los ECA en el MA realizado en esta tesis, en donde la AV promedio en la línea de base es de 57,4+13,6 letras ETDRS. Se considera que esta variable se distribuye en forma normal, aunque es necesario truncarla con el objetivo de no permitir que el modelo asigne valores superiores a 85 letras ETDRS (AV ideal) o menores a 20 letras ETDRS, para los cuales el tratamiento no está indicado. La $\langle AV \rangle$ se sortea en forma aleatoria, utilizando la Ecuación 5.4

$$AV^{\circ} = (\text{MAX}(21; \text{MIN}(\text{DISTR. NORM. INV}(\text{ALEATORIO}()); 57,4; 13,7); 83))) \quad (5.4)$$

Si el <Estado de LNV>_A es “Activo”, la <AV°> es igual a <AV° pre enfermedad>

C) Evolución de la AV en el tiempo cuando LNV está activa

Como se explica en el ANEXO sección 4.1, el estudio del cambio de la AV cuando la lesión NVC está activa, ha demostrado que la misma se modifica en el tiempo siguiendo un comportamiento asintótico y desacelerado (Shah y Del Priore, 2007). La cantidad de AV que un paciente pierde por su lesión neovascular activa, solo depende del tiempo transcurrido, siendo esto cierto tanto en la fase de inicio como posterior a una reactivación (Real JP y cols., 2015).

Se utilizó la Ecuación 5.5, propuesta por Shah y Del Priore, para simular el cambio de la AV, según el tiempo, cuando el <Estado de LNV>_A se encuentra “Activo”,

$$\langle AV \rangle = \langle AV \text{ pre } A \rangle - \frac{P_{MAX} * \text{Tiempo } A}{K_{mp} + \text{Tiempo } A} \quad (5.5)$$

donde,

1) <AV pre A>_{EST} (AV pre Activación): es la AV de la entidad, previo al cambio de <Estado LNV>, de Inactiva a Activa. Al inicio de la simulación, este acumulador estadístico, es igual a la <AV pre DMAE>, actualizándose luego cada vez que cambio de <Estado LNV> de Inactiva a Activa, adoptando el valor de la última AV donde el <Estado LNV> estuvo “Inactivo”.

2) <P_{MAX}>_{AO} (Pérdida Máxima): es un atributo que se calcula cada vez que el <Estado de LNV>_A pasa de Inactivo a Activo, manteniéndose constante hasta que el estado de la lesión vuelva a ser Inactivo. El mismo representa la cantidad de letras máximas que el paciente puede perder como consecuencia de la enfermedad y se calcula según la Ecuación 5.6:

$$\langle P_{MAX} \rangle = \langle AV \text{ pre } DMAE \rangle - \langle AV \text{ asintótica} \rangle \quad (5.6)$$

donde, <AV asintótica>_{AO} es la AV mínima que los pacientes con DMAE tienden a tener, si a lo largo del tiempo nunca reciben tratamiento. El valor específico que adopta AV asintótica se sortea al inicio de la simulación se mantendrá fijo a lo largo de la misma. El mismo se genera en forma aleatoria según una distribución uniforme, con sus extremos entre 10 y 20, valores que fueron acordado en reuniones multidisciplinarias con los expertos en DMAE.

3) <Kmp>_{AO} (Km de Pérdida): es una constante que representa el tiempo que debe transcurrir para que un paciente pierda una cantidad de letras equivalentes al 50% de la pérdida máxima posible (<PMAX>_{AO}). Cada paciente posee una <Kmp>_{AO} intrínseca que se calcula al inicio de la simulación utilizando una distribución probabilística Normal (300;30) (Shah AR y Del Priore LV; 2009).

A fin de que el cambio de AV, en función del tiempo, sea independiente de la AV al inicio de las reactivaciones, se estimó un atributo denominado <Kmp ajustado> que se calculó según la siguiente Ecuación 5.7:

$$Km \text{ ajustada} = Km \text{ intrinseca} * \frac{PMAX}{75 \text{ letras ETDRS}} \quad (5.7)$$

4) Finalmente, el <Tiempo A> representa la cantidad de días transcurridos por el paciente con su <Estado de LNV>_A “Activa”. Se calculó a partir de la Ecuación 5.8

$$\langle \text{Tiempo A} \rangle = \langle \text{Fecha} \rangle - \langle \text{Fecha A} \rangle \quad (5.8)$$

donde, <Fecha> es la fecha actual de la simulación y <fecha A> es la fecha en que se produce el cambio de <Estado de LNV>_A de “Inactivo” a “Activo”.

En la fase de mantenimiento, este cambio de estado se produce en una <Reactivación>_E y la fecha se denomina Fecha de reactivación funcional o <Fecha RF>_A. Al inicio de la enfermedad, esta <fecha A> será igual a la <Fecha de Inicio de DMAE>, la cual el modelo calcula a partir del uso de las dos AV estimadas al inicio de la simulación: la <AV pre DMAE>_A y la <AV^o>_{AE}. Conociendo ambos valores, se puede conocer el valor de la <ΔAV>=(AV pre DMAE-AV^o).

De la Ecuación 5.5, se puede despejar el <Tiempo A>, y de esta forma, calcular, por medio de la Ecuación 5.9, la Fecha de Inicio DMAE>.

$$\langle \text{Tiempo A} \rangle = \frac{Kmp * \Delta AV}{Pmax - \Delta AV} \quad (5.9)$$

$$\langle \text{Fecha de Inicio DMAE} \rangle = \langle \text{Fecha inicio de simulacion} \rangle - \frac{Kmp * \Delta AV}{Pmax - \Delta AV}$$

D) Evolución de la AV en la Fase de Carga del tratamiento

La ocurrencia del evento <Dosis Intravítrea>_E en el modelo, produce el cambio de <Estado de LNV>_{AO} de “Activo” a “Inactivo, junto modificaciones en la AV de la entidad simulada. La Ecuación 5.10, se utiliza para modelar el cambio a lo largo de la “Fase de Carga” del tratamiento.

$$\langle AV \rangle = \langle AV \text{ inicio} \rangle + \frac{RMAX * \text{Tiempo } T}{KmMAX + \text{Tiempo } T} \quad (5.10)$$

donde,

- **<Tiempo T>** es la diferencia entre la <Fecha> del evento que se está simulando y la <Fecha de inicio>_{AE}, que es un acumulador estadístico que almacena la fecha en que se inicia el tratamiento (Ecuación 5.11)

$$\langle \text{Tiempo } T \rangle = \langle \text{Fecha} \rangle - \langle \text{Fecha de inicio} \rangle \quad (5.11)$$

- **<RMax>_A** es la máxima ganancia en letras que un paciente puede obtener como resultado de la aplicación del tratamiento. Se calcula a partir de un porcentaje de recuperación de la AV perdida (<PRAP>_A) en forma previa a iniciar el tratamiento. Es decir, de la diferencia entre <AV pre enfermedad> y la <AV inicio>. Como se encuentra detallado en el ANEXO sección 4.2 C , la <PRAP>_A depende de la <AV inicio>_{AE}. Los valores particulares de cada subgrupo, fueron investigados a partir de los datos recabados de los pacientes incluidos en el estudio de EE (capítulo 4) y de un sub-análisis publicado del estudio CATT (2013). El porcentaje promedio de recuperación de cada subgrupo de pacientes (divididos según la AV inicio) y los valores de los parámetros de la distribución *Beta* utilizado para aleatorizar el valor de cada paciente al inicio de la simulación se detallan en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3: Porcentaje de recuperación de AV perdida y parámetros de la Distribución Beta, según grupo de AV al inicio de tratamiento			
AV al inicio de tratamiento	Promedio	Alfa estimado	Beta Estimado
20/20-20/40	63%	1,00	0,59
20/50-20/80	42%	0,99	1,35
20/100-20/160	45%	1,34	1,63
20/200-20/320 o peor	19%	0,55	2,32

Finalmente, **<RMax>_A** se calculó al inicio del tratamiento, de acuerdo a la Ecuación 5.12 , como un producto de la AV perdida hasta ese momento y el PRAP calculado para ese paciente. El mismo se mantiene fijo a lo largo de toda la simulación.

$$\langle RMax \rangle = (\langle AV \text{ pre DMAE} \rangle - \langle AV \text{ inicio} \rangle) * \langle PRAP \rangle \quad (5.12)$$

- **El <KmMAX>**: es el tiempo necesario para que el paciente alcance el 50% de la <RMax>. Se calcula a partir de una distribución de probabilidad Uniforme (25;40).

Cabe destacar en este punto que no se fijaron diferencias en la RMax alcanzada por los pacientes en función del <Fármaco> utilizado. Este supuesto del modelo se justifica en la falta de estudios que demuestren diferencias significativas en la cantidad de letras ganadas por los pacientes cuando los fármacos se administran en forma fija y continua (CATT, 2011; CATT, 2012; Heier y cols., 2013; Schmidt y cols., 2014).

E) Evolución de la AV en la fase de Mantenimiento

A lo largo de la fase de mantenimiento los pacientes se encuentran expuestos a sufrir reactivaciones y pérdida de la AV. Luego de que un paciente pierda AV como consecuencia de una reactivación, el mismo podrá recuperar solo parte de esa AV perdida. Algunos autores que estudiaron esta recuperación, demostraron que la misma no es completa y depende del tiempo transcurrido y la cantidad de letras de AV perdidas (SUSTAIN, 2011; Gerding y cols., 2011).

Cuanto mayor es el tiempo que el paciente pase en la fase de reactivación, menor será el porcentaje de recuperación. Gerding y cols (2011) midieron y publicaron los porcentajes de AV recuperada en función del tiempo transcurrido (figura 5.3).

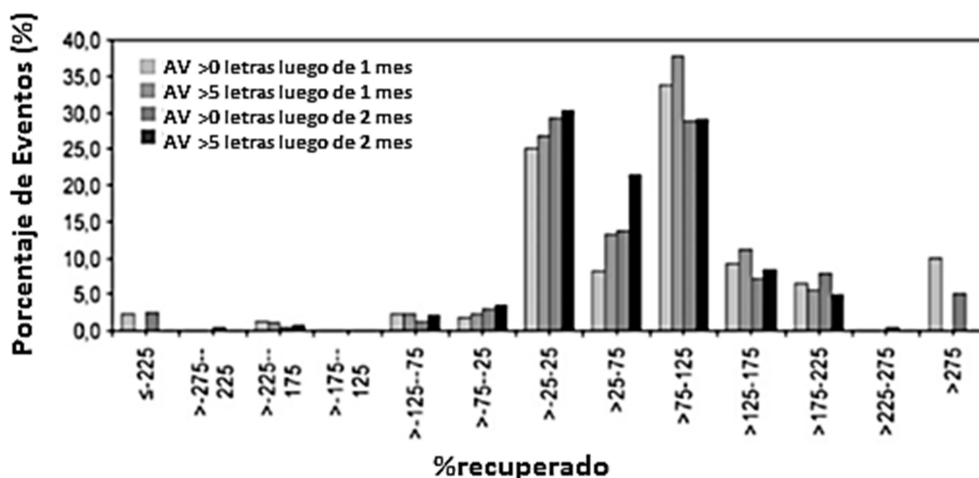


Figura 5.3: Figura obtenida y traducida de Gerding y cols., (2011). Distribución de la AV recuperada luego de un evento reactivación y dosis de mantenimiento.

Teniendo en cuenta la forma del histograma mostrado, se estimó que la variable porcentaje de recuperación de AV (PRAV), en la fase de mantenimiento, se distribuye en forma Normal.

Los promedios de < PRAV > obtenidos fueron, 74% en pacientes que recibieron las dosis del fármaco correspondiente dentro de los 30 días desde la reactivación y 54%, en caso de hacerlo luego de más tiempo. Los desvíos estándar fueron supuestos en 75% en ambos casos. Es decir:

- Si <Tiempo A> es menor a 30, el <PRAV > se calcula a partir de una Distribución Normal (74;75)
- Si en cambio, <Tiempo A> es mayor a 30, el <PRAV > se calcula a partir de una Distribución Normal (54;75)

Lo curioso de estas distribuciones, es que incluyen valores inferiores a 0%. Es decir, que hubo pacientes que luego de recibir las dosis perdieron AV. También incluye valores por encima de 100%, es decir, los paciente recuperaban más letras que las pérdidas en la reactivación, por lo tanto ganaron AV. En el primer caso, se puede suponer que la dosis no

produjo el cambio de <Estado LNV>A, de manera que, el paciente sigue perdiendo AV hasta recibir otra dosis. En el segundo caso, puede pensarse que el paciente no ha alcanzado la cantidad de letras máximas que puede obtener como resultado del tratamiento, lo que en el modelo se llama <RMAX>. Por lo tanto, en la Fase de Mantenimiento, el cambio de la AV estará condicionado al valor adoptado por <PRAV>. El mismo adoptará un valor de 1, cuando el <Estado LNV> es "Inactivo" y será calculado de acuerdo a las distribuciones Normales antes mencionadas, cada vez que el <Estado LNV> sea "Activo". El cambio de la AV posterior a una <Dosis de Mantenimiento> podrá variar según las siguientes tres situaciones:

A) <PRAV> con un valor entre 0 y 1

Cuando el <PRAV> adquiera un valor entre 0 y 1, la AV se actualiza a partir de la <Ultima AV>_{EST}, (acumulador estadístico que es igual a la AV previo a la aplicación de la <Dosis Intravítrea>), y la <AV pre A>, que es la AV previa a la aparición de la reactivación.

La diferencia entre ambas otorga las ΔAV perdidas en la reactivación de la enfermedad, de la cual se recupera un determinado porcentaje. Es decir, que la AV se calcula según la Ecuación 5.13

$$\langle AV \rangle = \langle Ultima AV \rangle + [\langle AV pre A \rangle - \langle Ultima AV \rangle] * \langle PRAV \rangle \quad (5.13)$$

B) <PRAV> menor a 0

La segunda posibilidad es que el <PRAV> sea menor a 0, lo cual simula la posibilidad de que no se haya podido alterar el <Estado LNV>A, de manera que, el paciente sigue perdiendo AV hasta recibir otra dosis. Es decir, si la <PRAV> es menor a 0 entonces, la AV se calcula según la Ecuación 5.5 antes mencionada.

C) Si <PRAV> es mayor o igual a 1

Si el <PRAV> es mayor o igual a 1, se produce un incremento de la AV respecto a la última AV previo a la reactivación. Para el cálculo de dicho incremento, debe tenerse en cuenta que, a lo largo de la fase de mantenimiento, el paciente puede experimentar reactivaciones y no recuperar el 100% de la AV perdida (situación 1 antes descripta). Para incorporar esta posibilidad se introdujo en el modelo un acumulador estadístico denominado <ΔAV no recuperada>_{EST}, el cual representa el número total de letras perdidas y no recuperadas a lo largo de la fase de mantenimiento. Se calcula según la Ecuación 5.14

$$\langle \Delta AV \text{ no recuperada} \rangle = \langle AV MAX \rangle - \langle AV pre A \rangle \quad 5.14$$

donde, <AV pre A>_{EST} es la AV previa a la aparición de la reactivación y <AVMAX> representa la AV que alcanzaría el paciente con las dosis administradas hasta el momento previo a la reactivación, si el paciente nunca hubiese sufrido una pérdidas de AV desde el inicio del tratamiento. La Ecuación 5.15, describe el cálculo de AVMAX

$$\langle AVMAX \rangle = \langle AV inicio \rangle + \frac{RMAX * Tiempo T(ULTIMA DOSIS)}{KmMAX + Tiempo T(ULTIMA DOSIS)} \quad 5.15$$

donde, en este caso, el Tiempo T (ultima dosis) es el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y la fecha de la última dosis intravítrea.

Por lo tanto, en la fase de mantenimiento, cuando $\langle PRAV \rangle$ es mayor o igual a uno, la AV se actualiza según la Ecuación 5.16, la cual es igual a la 5.10 de la fase de carga pero incorpora el $\langle \Delta AV no recuperada \rangle_{EST}$.

$$\langle AV \rangle = \langle AV inicio \rangle + \frac{RMAX * Tiempo T}{KmMAX + Tiempo T} - \Delta AV no recuperada \quad (5.16)$$

$$\langle AV \rangle = \langle AV inicio \rangle + \frac{RMAX * Tiempo T}{KmMAX + Tiempo T} - (\langle AVMAX \rangle - \langle AV preA \rangle)$$

Si no han ocurrido reactivaciones (o en todas el valor de $\langle PRAP \rangle$ fue mayor o igual a 1), la $\langle AV pre A \rangle$ es igual a $\langle AVMAX \rangle$ y, por tanto, la $\langle \Delta AV no recuperada \rangle$ es cero.

4.2.3 EVENTOS Y TIEMPOS ASOCIADOS A SU OCURRENCIA

4.2.3.1) <Inicio de Simulación>, <Consulta Sospecha> e <Inicio de DMAE>

En todo MSED, el evento <inicio de la simulación> implica acciones como inicializar el reloj de simulación, calcular las variables de estado iniciales, planificar el calendario de eventos e iniciar los acumuladores estadísticos.

La <Fecha de Inicio de Simulación> se definió en el modelo desarrollado como 1/1/2015. Para el caso de la sub-entidad $\langle Ojo1 \rangle_{SE}$, el evento <Inicio de Simulación>_E, coincide con la <Consulta Sospecha>_E, que se corresponde con aquella consulta en donde el paciente expresa al médico tratante los síntomas compatibles con DMAE. En este caso, la <Fecha de Inicio de DMAE>, es decir, la fecha en que ocurre el evento <Inicio de DMAE>, ocurre en el pasado y se calculó a partir de la Ecuación 5.17, definida anteriormente.

$$\langle Fecha de Inicio DMAE \rangle = \langle Fecha inicio de simulacion \rangle - \frac{Kmp * \Delta AV}{Pmax - \Delta AV} \quad (5.17)$$

Para el caso de la sub-entidad $\langle Ojo2 \rangle$, el modelo fue construido considerando que existe un porcentaje de pacientes que, en la primera visita al médico oftalmólogo, presentan ambos ojos afectados. Según los datos aportados por el estudio observacional de esta tesis (capítulo 4), el 11% de los pacientes acudieron a su primera visita con ambos ojos afectados con DMAE. Este valor se introdujo en el modelo en forma de una variable denominada porcentaje de bilateralidad o $\langle PB \rangle_v$. El modelo, al inicio de la simulación, sortea en forma aleatoria el <Estado de LNV>_{AO} del ojo 2 según la Ecuación 5.18 (Anexo 3.6)

$$\langle \text{Estado de LNV} \rangle = (SI(\text{BINOM. CRIT}(1; 0, \text{PB}; \text{Funcion aleatorio}) = 1; \text{"Activa"}; \text{"Inactiva"})) \quad (5.18)$$

donde, $\langle \text{PB} \rangle_V$ es el porcentaje de bilateralidad, que funciona, en este caso, como probabilidad de éxito de la prueba binomial. La prueba arroja dos resultados: 1 (éxito) o 0 (fracaso). Si la misma da un valor igual a 1, entonces, el $\langle \text{Estado de LNV} \rangle_{AO2}$ será "Activo", de lo contrario, será "Inactivo". Esto quiere decir, que al igual que en la sub-entidad $\langle \text{Ojo 1} \rangle$, la $\langle \text{Fecha de la Consulta Sospecha} \rangle$ es igual a la de Inicio de simulación.

En caso que no exista bilateralidad, es decir, que el $\langle \text{Estado de LNV} \rangle$ del ojo 2 es "Inactivo" al inicio de la simulación, la entidad quedará expuesta a sufrir el cambio de "Inactivo" a "Activo" en cualquier momento a lo largo de la simulación. El evento que produce el cambio de estado se denominó $\langle \text{Inicio de DMAE} \rangle_{EO2}$, y el tiempo para su ocurrencia del mismo se calculó según la Ecuación 5.19, que depende de la tasa Riesgo de Bilateralidad $\langle \text{TRB} \rangle_V$,

$$\langle \text{Tiempo para Inicio de DMAE} \rangle = \frac{\text{Ln}(\text{ALEATORIO})}{\text{TRB}} \quad (5.19)$$

donde, $\langle \text{TRB} \rangle_V$ es la tasa diaria de ocurrencia de bilateralidad obtenida del MA realizado por Wong y cols (Wong y cols.,2008), quienes reportaron que la incidencia anual de desarrollar DMAE-NV, en el ojo contralateral, en pacientes diagnosticados era de 8,1 (95% CI, 4,9 –11,9).

La $\langle \text{Fecha para Inicio de DMAE} \rangle$ será igual a la suma de la $\langle \text{Fecha Inicio simulación} \rangle$ y el $\langle \text{Tiempo para inicio DMAE} \rangle$. Cuando la $\langle \text{Fecha} \rangle$ simulada coincide con esta fecha, el $\langle \text{Estado de LNV} \rangle$ del ojo 2 cambia de "Inactivo" a "Activo" y la $\langle \text{Consulta} \rangle$ es denominada $\langle \text{Consulta Sospecha} \rangle$.

4.2.3.2) Consulta $\langle \text{Confirmación Diagnóstica} \rangle_E$

En la denominada $\langle \text{Consulta Sospecha} \rangle_E$, si bien el $\langle \text{Estado de LNV} \rangle_A$ es "Activa", el medico oftalmólogo requiere constatar que los síntomas que el paciente presenta, concuerde clínicamente con el diagnostico de DMAE-NV. Para hacer esto, el clínico (y también el modelo) solicita la realización de los estudios complementarios (OCT y RFG) y programa una consulta, que en el modelo se llamará consulta de $\langle \text{Confirmación de Diagnostica} \rangle_E$.

Según las observaciones realizadas a partir de la muestra de pacientes estudiada, el cálculo del $\langle \text{Tiempo para Confirmación Diagnóstica} \rangle_E$, es independiente del $\langle \text{Fármaco} \rangle_A$ que se utilice, pero puede variar según el $\langle \text{Escenario} \rangle_A$ simulado.

Cuando el $\langle \text{Escenario} \rangle$ es el de la PC, la información del $\langle \text{Tiempo para Confirmación Diagnóstica} \rangle_E$ se obtuvo del estudio observacional realizado en este trabajo de tesis descrito en el capítulo 4. En el mismo se observó que las cohortes analizadas no presentaban diferencias significativas entre si y que, el tiempo promedio, desde la primera consulta del paciente hasta la confirmación diagnóstica de la enfermedad, era de 23 ± 17 días.

Como se detalla en el ANEXO sección 3.1, la distribución seleccionada para simular el tiempo de ocurrencia es Weibull de parámetros $\lambda=0,0155$; $\gamma=1,3$. La Ecuación 5.20, deducida a partir del método de la TTI, es la utilizada por el modelo para calcular los tiempos con distribución Weibull (Ecuación 5.20).

$$Tiempo\ para\ xxx_{WEIBULL} = \left(-\frac{\ln(funcion_{ALEATORIO()})}{\lambda} \right)^{1/\gamma} \quad 5.20$$

Donde, λ es el parámetro de forma y γ el parámetro de escala de la distribución.

Cuando el escenario simulado es la idealidad de un “Ensayo clínico” (ECA), es necesario considerar que los centros que participan en dichos estudios tienen la obligación (por exigencia del patrocinante) de contar con las tecnologías para la confirmación diagnóstica (RFG y OCT) disponibles y que, los protocolos fijan un periodo máximo de 7 días, desde la firma del consentimiento informado hasta el envío de las imágenes, que derivara en la confirmación diagnóstica e inclusión (o no) del paciente en el estudio. Por lo tanto, en este caso, el <Tiempo para Confirmación Diagnóstica> puede simularse suponiendo que existe igual probabilidad de ocurrencia, en cualquier día, dentro de un intervalo de 1 a 7. Esto es equivalente a decir que, la variable posee en este escenario, una distribución uniforme entre (1 y 7), siendo la Ecuación 5.21 la utilizada, según el método de la TTI.

$$Tiempo\ para\ xxx_{UNIFORME} = a + (b - a) * funcion_{ALEATORIO()} \quad 5.21$$

Siendo a y b , los extremos del intervalo de la distribución uniforme en cuestión.

Cuando ocurre la consulta denominada **<Confirmación Diagnóstica>_E**, el **<Estado de LNV Diagnóstica>_A** cambia de “Inactivo” a “Activo”.

4.2.3.3) <Inicio de Tratamiento>_E

El inicio de Tratamiento, es un evento que representa, en el modelo, el final de la Fase de Diagnostica y el Inicio de la denominada Fase de Carga. Por definición, este evento solo ocurre en forma posterior a la <Confirmación Diagnóstica>_E. El cambio de <Estado de LNV Dx >_A de “Inactivo” a “Activo” y el acumulador estadístico <N° de dosis> igual a 0, produce que la rutina de tiempos programe el <Inicio de Tratamiento> dentro del calendario de eventos. La ocurrencia de este cambio en el valor del atributo, funciona, a lo largo de todo la simulación, como un condicionante suficiente para que el evento <Dosis Intravítrea>_E de anti-VEGF se indique. En esta fase en particular, lo que se está indicando es el Inicio del Tratamiento.

El tiempo transcurrido para que se administre la primera dosis del fármaco anti-VEGF, difiere dependiendo del <Escenario>_A y el <Fármaco>_A escogido para simular.

En el caso que, la simulación se corresponda con el <Escenario>_A ideal de un Ensayo clínico, no existirán diferencias entre los posibles fármacos y el evento ocurrirá como máximo a los 7 días después de la <Confirmación Diagnóstica>. El tiempo para su ocurrencia se calcula con la misma Ecuación 5.21.

Cuando el <Escenario>_A simulado es la “Práctica clínica” (PC), como se ha descrito en el capítulo 4 de esta tesis, existen diferencias significativas sustanciales en los tiempos de acceso al tratamiento, según el fármaco elegido sea BVZ (15,76 ± 17,51 días) o RNB (129,77 ± 67,85).

Siguiendo la metodología detallada en el Anexo (sección 3.2) y a partir de la información recabada en el estudio observacional de esta tesis, se obtuvieron las distribuciones para caracterizar a los <Tiempos para Dosis Intravítrea> según el fármaco escogido.

En pacientes tratados con BVZ, se observó que dichos tiempos seguían una distribución exponencial, con parámetro $\lambda=0.0635$. La Ecuación 5.22 se utilizó para calcular tiempos asociados a distribuciones exponenciales:

$$T_{\text{tiempo para xxx}_{EXPONENCIAL}} = \left(-\frac{\ln(\text{funcion}_{ALEATORIO}())}{\lambda} \right) \quad (5.22)$$

donde, λ es el parámetro de la función exponencial en cuestión.

Por otra parte, la distribución que logró el ajuste correcto para los pacientes tratados con RNB, fue una Weibull ($\lambda=0,00008$, $\gamma=1,9$). La elección de esta distribución para los casos de RNB, resulta lógico si se considera que, debido a los trámites administrativos y burocráticos que el paciente debe realizar para obtener su fármaco, la probabilidad que lo obtenga, en tiempos próximos al diagnóstico, es muy baja.

No se contó con una muestra de los tiempos de espera para el acceso a AFB. Sin embargo, teniendo en cuenta este fármaco, al igual que el RNB, tiene un costo elevado y depende de la seguridad social para su acceso, se supone que su vía de acceso sería similar. Es decir se puede asumir que los tiempos de demora en el acceso a AFB son equivalentes a RNB.

4.2.3.4) <Reactivación>_E

En el modelo, la <Reactivación>_E determina el cambio de <Estado de LNV>_A de “Inactivo” a “Activo”. La fecha de ocurrencia de este evento, es decir, la fecha para la reactivación funcional de la enfermedad, <Fecha RF>_A, depende de la <Fecha de la Última Dosis>_{AE}, del <fármaco>_A utilizado y de un tiempo de reactivación intrínseco <TRI>_A que cada paciente presenta.

Como ha sido definido anteriormente, la <Reactivación>_E se produce luego de que los <Fármacos> anti-VEGF dejan de suprimir o bloquear el VEGF patológico. La duración de

acción de los tres fármacos se introdujo en el modelo por medio de un atributo denominado Tiempo de supresión del VEGF, $\langle VTS \rangle_A$, el cual se sortea en forma aleatoria según una distribución Normal propia de cada fármaco (Tabla 5.6) (ANEXO SECCION 3.7). A partir de ese momento, comienzan a producirse mecanismos, que finalmente, conllevan a la pérdida de la AV (reactivación funcional).

El tiempo para que se observen síntomas funcionales $\langle TSF \rangle_A$, es diferente en cada paciente e independiente del fármaco. El mismo se estimó en el modelo a partir de una distribución exponencial. (ANEXO SECCION 3.7).

Los tiempos $\langle VTS \rangle$ y $\langle TSF \rangle_A$, se sortean y se suman al inicio de la simulación, dando lugar al tiempo de reactivación intrínseco $\langle TRI \rangle$ de cada paciente, cuyo valor se mantiene constante para ese paciente. A partir de este atributo, se calcula el tiempo de cada reactivación, es decir, el Tiempo para Reactivación Funcional $\langle TRF \rangle$, el cual se sortea según una distribución Normal, cuyo promedio es $\langle TRI \rangle$ días y su desvío estándar es 7 días. Este último valor, se obtiene de observaciones que indican que las reactivaciones presentan una variación intra-paciente de tan solo 7 días (Mantel y cols., 2013).

La fecha de la próxima reactivación, $\langle \text{Fecha RF} \rangle$, se calcula a partir del $\langle TPR \rangle$ y la última fecha registrada donde se administró una $\langle \text{Dosis Intravítrea} \rangle$, de acuerdo a la Ecuación N°5.23.

$$\langle \text{Fecha RF} \rangle = \langle \text{Fecha de la Ultima Dosis} \rangle + \langle TPR \rangle \quad (5.23)$$

La fecha de reactivación funcional, es aquella en que el paciente comienza a perder AV. Previo a la misma, los pacientes sufren lo que se conoce como reactivación morfológica, que es el inicio de las alteraciones a nivel histoanatómico que, finalmente, producirán la pérdida de AV. Estas alteraciones pueden ser observadas por un clínico, pero sobretodo, por medio del estudio OCT. Muether y cols (2012), estudiaron el tiempo de ocurrencia de dicha reactivación, observando que la misma se producía 21 días antes de la reactivación funcional. La fecha de reactivación morfológica, $\langle \text{Fecha RM} \rangle$ se calculó según la Ecuación 5.24.

$$\langle \text{Fecha RM} \rangle = \langle \text{Fecha RF} \rangle - 21 \quad (5.24)$$

4.2.3.5) $\langle \text{Consultas} \rangle$ Oftalmológicas y $\langle \text{Dosis Intravítreas} \rangle$

En las $\langle \text{Consultas} \rangle$ oftalmológicas, el paciente es examinado clínicamente, pudiendo además someterse a un estudio de OCT o también recibir una $\langle \text{Dosis Intravítrea} \rangle$. La frecuencia entre las $\langle \text{Consultas} \rangle$ al oftalmólogo, el tipo de examen que el paciente recibe y la periodicidad y los motivos por los que se aplican dosis intravítreas, varían según el $\langle \text{Escenario} \rangle_A$ y el $\langle \text{Esquema de Tratamiento} \rangle_A$ que se está simulando, así como también, según la $\langle \text{Fase de Tratamiento} \rangle$.

En la Fase de Carga, independientemente del <Escenario>_A , el <fármaco> o el <Esquema de Tratamiento>_A que se utilice, el curso de acción de los pacientes es el mismo, tres consultas consecutivas, separadas 28 días entre sí, en las cuales el paciente recibe dosis intravítreas del fármaco seleccionado. Es decir, que a lo largo de esta fase, no se toman decisiones clínicas y la secuencia de eventos y recursos que se consumen serán los mismos en todos los casos.

En la Fase de mantenimiento, la longitud del intervalo de tiempo entre dos visitas depende de dos atributos:

1. El tipo de <Frecuencias>_A elegido por el operador, y
2. El <Nº de visitas sin reactivación>_{AE}, que es un acumulador estadístico calculado automáticamente por el modelo (Tabla 5.4).

Tabla 5.4: Periodo entre visitas <Frecuencias>						
<Nº de visitas sin reactivación> _R	Tipo de <Frecuencia>					
	Mensual	Bimensual	Trimestral	TAE (tradicional)	TAE (extendido)	
0	29	56	84	28	28	
1	29	56	84	28	28	
2	29	56	84	42	42	
3	29	56	84	56	56	
4	29	56	84	70	70	
5	29	56	84	84	84	
6	29	56	84	84	98	
7	29	56	84	84	112	
8	29	56	84	84	126	
9	29	56	84	84	140	
10	29	56	84	84	154	
>10	29	56	84	84	168	

El <Nº de visitas sin reactivación>_{AE} es un acumulador estadístico que se calcula desde el inicio de la “Fase de Mantenimiento” hasta que se produce el evento <Reactivación>_E. Este acumulador, inicia en 0 y suma una unidad por cada vez que el paciente acude a una <Consulta>_A con su <Estado LNV> “Inactivo”. Al presentarse el paciente a una <Consulta>_A con su <Estado LNV> “Activo”, el <Nº de visitas sin reactivación>_R resta una unidad y se acumula como resultado fijo y no vuelve actualizarse.

Si bien se establece una frecuencia entre la <Consulta>_E, a partir de la cual se calcula el <Tiempo para Consulta>, el evento solo ocurrirá, en tanto y en cuanto, el paciente adhiera a la consulta. Cada vez que la rutina de tiempos determine que el próximo evento a suceder es una <Consulta>, el modelo sortea si el paciente adhiere o no a la consulta según la siguiente “función SI”:

Si($\text{funcion}_{\text{ALEATORIO}} < \text{Adherencia}_t$; Adhiere; Reprograma)

Si la función resulta cierta, entonces el evento <Consulta>_E programado para dicha <Fecha>, ocurre. e lo contrario, la rutina de tiempos actualiza el calendario de eventos sumando a la fecha asignada a la <Consulta> un tiempo denominado <Tiempo de Reprogramación>, que tiene un valor fijo de 15 días (es controlado por el operador) y avanza el reloj hasta el próximo evento. La rutina de tiempos avanza el tiempo hasta esa fecha (si es la más próxima) y el modelo vuelve a sortear aleatoriamente para saber si el paciente adhiere o no a dicha fecha. Este proceso se repetirá constantemente hasta que el paciente adhiera o se produzca un deterioro de la AV que sea perceptible por el paciente, lo cual, produce que la adherencia vuelva a ser del 100%. El punto de percepción de deterioro visual fue sugerido por los oftalmólogos especialistas en retina, siendo de 10 la cantidad de letras ETDRS fijada para este parámetro.

4.2.3.6) <Dosis de Mantenimiento>_E

En la “Fase de Mantenimiento”, las <Consultas> de control o “programadas”, se combinan con visitas, denominadas <Dosis de Mantenimiento>_E, donde el paciente recibe dosis intravítreas del fármaco exclusivamente. Este evento no se programa dentro del calendario de eventos sin que primero no ocurra una <Consulta> de control.

En los <Esquemas> TAE y Fijo, el evento <Dosis de Mantenimiento>_E se produce en forma inmediata a la ocurrencia de la consulta. En los <Esquemas> PRN, no se produce hasta tanto el <Estado de LNV Dx>_A cambie de “Inactivo” a “Activo”, es decir, hasta tanto no se diagnostique la reactivación.

Para una LNV sea diagnosticada como “Activa”, es necesario que se cumplan ciertos criterios específicos, a partir de los cuales, se determina la necesidad, o no, de una nueva <Dosis Intravítrea>_R. La pérdida de 5 letras ETDRS y el <Estado LNV >, son los dos factores que el modelo evalúa: Si el paciente presenta una pérdida de 5 o más letras, será diagnosticado con seguridad. En caso contrario, la detección de la reactivación depende de que el médico observe cambios morfológicos. Esto puede lograrse mediante la exploración del fondo de ojo del paciente pero, fundamentalmente, por medio del OCT.

- Si la <Fecha> simulada es posterior a la <Fecha RM> y, si en la consulta se realiza una prueba de OCT, entonces, el <Estado LNV Dx> pasará de “Inactiva” a “Activa”.
- Cuando el OCT no se utiliza, la probabilidad de detectar una LNV Activa será del 67,5% (Hoerster R y cols., 2011).

Si en dicha <Consulta>_E, el <Estado de LNV Dx>_A pasa de “Inactiva” a “Activa”, el modelo “programa” la visita de <Dosis de Mantenimiento> _E, lo cual implica que se calcule el <Tiempo hasta la Dosis de Mantenimiento>. Este tiempo depende del <Escenario>_A que se esté utilizando.

- En el <Escenario>A ideal de un ensayo clínico, escenario ECA, la dosis se aplica al día siguiente, o el mismo día, en que se detecta la reactivación, independientemente de cual fuese el <Fármaco>A utilizado.
- En el <Escenario>A de la PC, no se contó con datos fiables que permitan calcular el tiempo para la aplicación del fármaco. De esta forma, se decidió asumir que el tiempo de retraso, en esta fase, es menor al de la fase inicial, debido a que se conoce la importancia de su aplicación. En los paciente tratados con BVZ (PC b) se aplicó una distribución exponencial, con un tiempo promedio de 10 días, es decir $\lambda=0,1$, mientras que para el AFB y RNB, (PC a), se utilizó un retraso de 15 días, lo que arrojó un $\lambda=0,065$.

La tabla 5.5 resume los diferentes tiempos para la ocurrencia de la dosis de mantenimiento.

Tabla N°5.5 Cálculo de <Tiempo para Dosis Mantenimiento>			
Esquema	Escenario	Fármaco	Distribución
FIJO o TAE	ECA o PC	BVZ, RNB o AFB	mismo día
PRN	ECA	BVZ, RNB o AFB	Valor fijo (1 día)
	PC	BVZ	Exponencial (0,1)
		RNB o AFB	Exponencial (0,065)

4.2.3.7) <Muerte>

La <Muerte> es un evento común a las sub-entidades, que puede ocurrir en cualquier momento de la simulación, y que determina su finalización. El tiempo para su ocurrencia se calcula según la ecuación 5.25, que depende de la Tasa de Mortalidad por <Sexo> y <Edad>, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Tiempo\ para\ Muerte = \left(-\frac{\ln(funcion_{ALEATORIO})}{Tm} \right) \tag{5.25}$$

Donde, Tm es la tasa de mortalidad por sexo y edad publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC, 2014); y la función *ALEATORIO* es la utilizada por EXCEL para la generación de números aleatorios.

Este tiempo se calcula cada vez que se actualice la edad del paciente, pudiendo ocurrir desde el inicio de la simulación, en cualquier momento o en la fase del tratamiento. La <Fecha para la Muerte> se obtiene de sumar el <Tiempo para Muerte> y la fecha de actualización de la edad que ocurre cada 365 días desde el 1/1/2015.

4.2.4 VARIABLES

Las variables son especificaciones que se mantienen constantes a lo largo del modelo, son consistentes para todas las entidades y definen el entorno de la simulación afectándolo a lo largo de todo el proceso.

4.2.4.1 <Utilidad>_v o Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS)

En la DMAE, la calidad de vida está condicionada a la AV del mejor ojo del paciente, de manera tal que, aquellos tratamientos que permitan mejorar y/o conservar la AV por mayor tiempo, registrarán mayor cantidad de AVAC.

Para el calcular los AVAC acumulados de cada paciente, el modelo incorpora la variable <Utilidad>, la cual adopta diferentes valores según el nivel de la mejor AV del paciente. Los valores de la variable fueron obtenidos de las estimaciones de las preferencias de pacientes con DMAE medidas por Brown y colaboradores (2003). Los mismos se resumen en la Tabla 5.6.

Tabla 5.6 Valores de Calidad de Vida Relacionados con la AV (Utilidad) en el mejor ojo del Paciente

Nivel de AV	AV mejor Ojo	Utilidad
1	20/20-20/25	0,92
2	20/25-20/40	0,84
3	20/50-20/80	0,76
4	20/100-20/160	0,66
5	20/200-20/400	0,61

Fuente: Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J (2003) Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol*;48:204–23.

4.2.4.2 <Tm>Tasa de Mortalidad por Sexo y Edad

La Tasa de Mortalidad se obtiene a partir de la base de datos del INDEC (INDEC; 2015) y se utiliza año a año para calcular la probabilidad de supervivencia del paciente (Tabla 5.7).

Tabla 5.7 Tasa de Mortalidad por sexo y Edad Argentina

Edad	Tasa Masculina	Tasa Femenina
50-54	0,00760	0,00412
55-59	0,01223	0,00629
60-64	0,01869	0,00930
65-69	0,02858	0,01410
70-74	0,04282	0,02228
75-79	0,06745	0,03812
80-84	0,11049	0,07289
85-89	0,16344	0,12060
90-94	0,22677	0,18347
95-99	0,31279	0,27452
100 o mas	0,37800	0,34754

Instituto Nacional de Estadística y Censos[INDEC] (2014) Proyecciones y estimaciones / Tablas de mortalidad 2008-2010. Recuperado en Junio de 2015 de http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=24&id_tema_3=86

4.2.4.3) <Horizonte Temporal>

El horizonte temporal debe ser lo suficientemente largo para poder captar todas las diferencias significativas en los costes y en los resultados entre el tratamiento y las alternativas.

En general, en el caso de estados crónicos, que son la mayoría, se recomienda considerar un horizonte temporal que extienda hasta la muerte del paciente. El modelo diseñado simula la evolución de los pacientes hasta la muerte de los mismos, pero se ha fijado un tiempo máximo de 10 años. Es decir, el horizonte temporal de observación puede ser controlado por el operador fijando un máximo de 2 años, 5 años o 10 años.

4.2.4.4) <Tasa de Descuentos>

Cuando el horizonte temporal es superior al año, es necesario incorporar y decidir sobre una tasa de descuento que permita ajustar los costos y los beneficios obtenidos en el futuro al valor presente, ya que, no es lo mismo ganar un año de vida al final de la misma, que hacerlo en la inmediatez, así como tampoco, es lo mismo pagar un costo en la actualidad que hacerlo en 5 años. Los costos y los beneficios se ajustan al Valor Actual Neto de acuerdo a la ecuación 5.26

$$VAc = \sum_{t=1}^n VF/(1+r)^t \quad (5.26)$$

Donde, VAc y VF son el valor actual y el valor futuro de lo que se está actualizando (Costo o AVAC), t el número del año del valor futuro, n el horizonte temporal y r la tasa de descuento.

Las directrices para la evaluación económica de tecnologías sanitarias del MERCOSUR (MERCOSUR, 2009), recomiendan estandarizar las tasas de descuento al 3% o 5%, y utilizando la misma tasa de descuento para los beneficios y los costos. Teniendo en cuenta esto, se consideró una tasa de descuento de un 3%, tanto para los costos como para los beneficios.

4.2.4.5) <PB> Porcentaje de bilateralidad y <TRB> Tasa Riesgo de Bilateralidad

El Porcentaje de bilateralidad (PB) y la Tasa de Riesgo de Bilateralidad (TRB), se utilizan para calcular el momento en el que la sub-entidad < ojo2 > inicia la enfermedad. El cálculo de las mismas es explicado en el ANEXO (sección 3.6),

El <PB> fue definido en un 11% a partir de lo observado en el contexto analizado en el capítulo 4. Por su parte, el valor de la <TRB> (8.1% anual (95% CI, 4.9 –11.9) fue extraído de un metaanálisis realizado por Wong y cols (2008).

4.2.4.6) Tasa de No Respondedores, <TNR>

Como se detalla en el ANEXO (sección 4.2 B), 13% es el porcentaje de pacientes no respondedores a los tratamientos anti-VEGF. Este valor fue obtenido a partir de 9 estudios extraídos de una revisión respecto del tema y es utilizado como tasa de éxito de la prueba

binomial que se utiliza al inicio de la simulación para definir el <Tipo de Paciente>_A que será simulado.

4.2.4.7) <Valor monetario>_v de cada Recurso

A la hora de medir los costos asociados a un tratamiento, es necesario cumplir con tres etapas:

1. Identificar los costos,
2. Cuantificar los mismos en unidades físicas o naturales (no monetarias), como número de visitas, número de pruebas diagnósticas, etc.
3. Asignarle un valor a cada unidad, siendo el precio de mercado el que, por lo general, mejor refleja el costo oportunidad de este recurso.

El modelo fue construido desde la perspectiva del financiador, es decir, solo considerando los costos médicos directos relacionados al tratamiento. Se cuantificó la cantidad de recursos consumidos, es decir: < N° Consultas>_R, < N° Dosis Intravítreas>_R, < N° OCT>_R, y el < N° RFG>_R siendo, finalmente, dichos valores multiplicados por un valor monetario. Las unidades calculadas del modelo se multiplican por los mismos valores monetarios obtenidos en el capítulo anterior, solo que convertidos en dólares (tabla 5.8), aplicando una cotización promedio de 14 pesos argentinos por dólar (US\$) según datos del Banco Nación Argentina (<http://www.bna.com.ar>) a enero de 2016.

Tabla 5.8 Valor monetario por unidad consumida de los diferentes costos sanitarios directos identificados para la realización de la EE.

Costo Médicos Identificado	Costo en Pesos	Costo en Dólares	Fuente
1) CONSULTAS MEDICAS			
Consulta sin estudio oftalmológico ¹	\$ 448	\$ 35	(CAO, 2016)
2) ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS			
RFG bilateral ²	\$ 2.190	\$ 150	(CAO, 2016)
OCT-SD ³	\$ 2.971	\$ 200	(CAO, 2016)
3) Inyección intravítrea en quirofano⁴	\$ 6.122	\$ 430	(CAO, 2016)
4) Tratamiento Antibiótico Profiláctico⁵	\$ 116	\$ 10	(www.alfabeta.net) (http://ar.kairosweb.com)
5) Dosis de los Fármacos			
Ranibizumab	\$ 27.000	\$ 1.900	(www.alfabeta.net) (http://ar.kairosweb.com)
Bevacizumab ⁶	\$ 500	\$ 40	(http://www.delsud.com.ar/ ; Horsley, 2009)
Aflibercept ⁷	\$ 19000	\$ 1.360	(Mengarelli y cols., 2015)
4)5) Tasa de Descuento⁸		3%	(MERCOSUR, 2009)

Referencias: 1) Las visitas sin control no están programadas en el modelo; 2) RetinoFluoresceinoGrafía computarizada bilateral; 3) Tomografías de Coherencia Óptica unilateral; 4) No incluye las drogas o fármacos. Incluye la aplicación de las drogas o fármacos correspondientes en quirofano como Lidocaina subconjuntiva e iodopovidona al 5%, personal de apoyo, materiales: bleferostato, etc.; 5) Promedio de los precios de marcas comerciales de antibióticos recetados durante el seguimiento a enero de 2016; 6) el precio de dosis unitario de BVZ se obtiene de dividir el valor de un vial de 4 ml de AVASTIN por 30 dosis y agregar un costo asociado al fraccionamiento. 7) El costo de AFB en dólares se extrajo de un estudio realizado por Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), por no encontrarse disponible el precio de su forma comercial EYLEA en las bases de datos consultadas. *se utilizó una cotización del dólar de 14 pesos (<http://www.bna.com.ar>)

4.2.5 RESULTADOS Y ACUMULADORES ESTADÍSTICOS

Los resultados, son variables que acumulan la información de lo que ha pasado sin participar en la simulación. A lo largo de la simulación, existen también resultados intermedios denominados acumuladores estadísticos, que se usan para obtener el resultado final del modelo.

En este caso en particular, teniendo en cuenta que el modelo fue diseñado con el objetivo de comparar clínica y farmacoeconómicamente las intervenciones asociadas al tratamiento de la DMAE, todos los resultados y acumuladores estadísticos tienen como finalidad estimar la efectividad y los costos asociados a cada tratamiento.

4.2.5.1) Resultados Clínicos

La efectividad clínica de los tratamientos será medida utilizando las mismas variables que se describieron en el capítulo 4 de esa tesis. Es decir, el cambio medio de AV (ΔAV) de los pacientes medido en letras ETDRS, junto a la proporción de pacientes que ganaron 15 o más letras ETDRS ($P_{\geq 15}$), y la proporción que no perdieron 15 letras ETDRS o más ($P_{< 15}$). Los cambios de la AV serán analizados en relación a la $\langle AV^{\circ} \rangle$, es decir, desde la $\langle \text{Consulta Sospecha} \rangle_E$.

Los puntos en el tiempo para evaluar la efectividad serán los mismos que en el capítulo 4, $\langle AV \rangle_{DX}$, $\langle AV \rangle_0$, $\langle AV \rangle_{90}$, $\langle AV \rangle_{180}$, $\langle AV \rangle_{360}$, $\langle AV \rangle_{540}$, $\langle AV \rangle_{720}$, seguido de una valoración cada 6 meses, es decir, 180 días $\langle AV \rangle_{900}$, $\langle AV \rangle_{1080}$, etc, hasta la muerte del paciente o la finalización del horizonte temporal, fijado en un máximo de 10 años.

4.2.5.2) AVAC

El otro resultado de interés, será los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC o QALY en inglés), variable que integra la calidad y la duración de vida de los pacientes. Esta variable se construye a partir de la CVRS o "Utilidad".

El modelo calcula los AVAC a partir de multiplicar el valor de $\langle \text{Utilidad} \rangle_v$ de cada nivel de AV por el tiempo que el paciente se encuentra en dicho estado. Por esta razón, el modelo incorpora un reloj para medir el tiempo de simulación que el paciente se encuentra en cada nivel de mejor AV (Tiempo MAV). La ecuación 5.27 es la utilizada por el modelo para calcular los AVAC acumulados de cada paciente.

$$AVAC = \sum_{i=1}^5 Utilidad_i * TiempoMAV_i \quad (5.27)$$

Donde, $TiempoMAV_i$ es el tiempo que el paciente se encuentra con una AV en el nivel i expresado en años. $Utilidad_i$ es el valor de CVRS asociado al nivel i de AV.

Por ejemplo, un paciente cursa tres meses con su mejor AV entre 20/50-20/80, 9 meses entre 20/100-20/160 y 2 años entre 20/200-20/400. Este paciente habrá acumulado

0,76x (3meses/12meses) más 0,66x (9meses/12meses) más 0,61x (24meses/12 meses), es decir, 1,905 AVAC tras 3 años de tratamiento.

4.2.5.3) <Costos>_R

Para la cuantificación de los recursos consumidos, se generó un acumulador estadístico: < N° Consultas>_R, < N° Dosis Intravítreas>_R, < N° OCT>_R, y el < N° RFG>_R, que inicia en 0 y suma unidades a lo largo del proceso.

A partir de ellos y, por intermedio de valores monetarios relacionados, el modelo calcula el costo implicado en cada paciente simulado según la ecuación 5.28:

$$Costo = \sum_i Recurso_i * Valor Monetario_i \quad (5.28)$$

donde, <Recurso>_i es el número de veces que fue utilizado el recurso *i* y <Valor Monetario>_i es el valor asociado a dicho recurso.

4.2.5.4) Razón Costo Efectividad Incremental o <RCEI>

A partir del valor de los Costos y los AVAC calculados para las diferentes alternativas, se podrá estimar la razón o cociente costo efectividad incremental (RCEI), obtenido de dividir el incremento de los costos por el incremento de los efectos sobre la salud, de dos alternativas analizadas (Ecuación 5.29).

$$RCEI = \frac{Costo Tratamiento A - Costo Tratamiento B}{Efectividad Tratamiento A - Efectividad Tratamiento B} \quad (5.29)$$

4.3 Descripción del Funcionamiento del Modelo:

Una de las características más atractivas del MSED, es su capacidad para imitar las decisiones de tratamiento, y permitir ajustar la estrategia según el análisis de la evolución del paciente. En el modelo propuesto en esta tesis, Ésto se logra mediante la definición de un conjunto específico de relaciones entre los componentes anteriormente definidos, que representan "reglas de decisión".

Las reglas de decisión son relaciones lógicas, compuestas, en su mayor parte, de funciones "si-entonces", que siguen un diagrama de flujo según la fase de tratamiento, la evolución del paciente y las condiciones simuladas. Estas relaciones se describen a continuación, con el fin de explicar la organización lógica utilizada para representar el problema de salud específico y los procesos terapéuticos que pretenden simularse.

4.3.1 <Inicio de Simulación>

El modelo de simulación propuesto se inicia con el evento <Inicio de Simulación>_E. La ocurrencia de este evento produce el inicio del reloj de simulación (t_0) y el cálculo de las variables de estado iniciales para el <paciente> y sus sub-entidades <ojos>.

A nivel del paciente, el modelo asigna un único valor de <Edad>_A, <Sexo>_A, <TDA>_A (a partir de la cual se calculara la Adherencia) y clasifica al paciente como “Respondedor” o “No respondedor”. A excepción de la <Edad>, que se actualizara cada 365 días sumando una unidad, el resto de los atributos mencionados se mantendrán constantes a lo largo de toda la simulación.

En lo que respecta al <ojo 1>_{SE}, el modelo asigna por definición un <Estado de LNV>_A “Activo”, lo cual define que su <AV> sea igual a <AV°>, que se calcula según la distribución Normal ($57,4 \pm 13,6$ días). La <AV pre DMAE> se calcula según la distribución Triangular (50;75;85).

En el ojo 2, como se ha explicado anteriormente, el modelo sortea en forma aleatoria el <Estado de LNV>_A. Si el <Estado de LNV> es “Activo”, el modelo realiza las mismas acciones que en el <ojo 1>. Si es “Inactivo”, el valor de <AV> será igual al valor de <AV pre DMAE>, calculado según la distribución triangular. Luego el modelo calcula la <Fecha de Inicio de DMAE> que es introducida en el calendario de eventos.

El modelo también asigna a cada sub-entidad un valor de <AV asintótica>_A y <Km intrínseca>_A, independientemente del <Estado de LNV>_A. Dichos valores se mantendrán constantes a lo largo de la simulación.

El evento <Inicio de Simulación>_E finaliza sextuplicando el paciente simulado, asignando a cada replica el <Esquema de Tratamiento>, <Frecuencia> entre consultas, el <Fármaco> y el <Escenario> que el operador del modelo ha decidido simular en cada rama de tratamiento.

El <inicio de la simulación> es un evento exclusivo del modelo que no ocurre en la vida real, con la finalización del mismo, el modelo comienza a simular la evolución de los pacientes a lo largo del proceso terapéutico, el cual como se ha mencionado anteriormente, se divide en tres Fases (“Fase Diagnostica”, “Fase de Carga” y “Fase de Mantenimiento”) más la Muerte como evento absorbente.

4.3.2 Fase Diagnostica

A) <Consulta Sospecha>

Finalizado el <Inicio de Simulación>_E, la rutina de tiempos inicia el siguiente evento denominado <Consulta Sospecha>_E, donde el paciente es examinado por el médico tratante, quien solicita la realización de los OCT y la RFG y programa una consulta, que en el modelo se llamará consulta de <Confirmación Diagnóstica>_E. Es decir, que el modelo calcula el

<Tiempo para Confirmación Diagnóstica>_E, siendo la ecuación utilizada dependiente del el <Escenario>_A simulado. Las ecuaciones utilizadas en uno u otro escenario, y cuyo razonamiento se detallan en el ANEXO sección 3.1, se resumen en la tabla 5.9.

Tabla 5.9: Ecuaciones para el Cálculo de <Tiempo para Confirmación Dx>(dx=Diagnostico)

Dependencias	Distribuciones		Ecuaciones N°
f(Escenario Simulado)	<Escenario>=PC	W (0,016;1,3)	N°20 $= \left(-\frac{\ln(\text{funcion}_{ALEATORIO}())}{\lambda} \right)^{1/7}$
	<Escenario>=ECA	U (1;7)	N°21 = a + (b - a) * <i>funcion</i> _{ALEATORIO} ()

Como ya se ha explicado, si el <Escenario> que se simula es el ideal de un ECA, el tiempo máximo de demora es de 7 días, mientras que, en el escenario de la PC, el retraso promedio será de 23±17 días. El modelo además calcula el <Tiempo para Muerte>, el único evento alternativo capaz de ocurrir.

Las fechas de ocurrencias de ambos eventos (<Fecha> simulada+<Tiempo para xxx>) se añaden al calendario de eventos, para que la rutina de tiempos avance el reloj de simulación hasta el más próximo evento.

En los ojos con <Estado LNV> “Activo” (siempre al menos ojo 1), el modelo, como parte de las acciones de la ocurrencia del evento <Consulta Sospecha>, acumula el valor de <AV°>_{AE} necesaria para estimar la efectividad de los tratamientos, y se calculan los atributos asociados a la Ecuación N°5.5

$$\langle AV \rangle = \langle AV \text{ pre } A \rangle - \frac{P_{MAX} * \text{Tiempo } A}{K_{mp} + \text{Tiempo } A} \quad (5.5)$$

donde:

- AV pre A será igual a <AV pre DMAE>
- <P_{MAX}> es <AV pre DMAE> - <AV asintótica>
- Km ajustada = Km intrínseca * $\frac{P_{MAX}}{75 \text{ letras ETDRS}}$
- Tiempo A= <Fecha>-<Fecha A>
- $\text{Fecha } A = \text{Fecha de Inicio DMAE} = \text{Fecha inicio de simulacion} - \frac{K_{mp} * \Delta AV}{P_{max} - \Delta AV}$

La Ecuación 5.5 será utilizada por el modelo para actualizar la <AV> hasta que el <Estado LNV> pase de “Activo” a “Inactivo”. Mientras esto no suceda, los valores antes mencionados, a excepción de Tiempo A, se mantendrán constantes.

El <Tiempo A>_A, representa el tiempo transcurrido con la lesión activa, el cual en este caso, inicia con la enfermedad y finaliza con la aplicación de una dosis, si el paciente es “Respondedor”.

Finalizados los cálculos correspondientes, la rutina de tiempos avanza el reloj al evento más próximo en el calendario de eventos.

B) <Confirmación Diagnóstica>

La ocurrencia de la <Confirmación Diagnóstica>_E determina el cambio del <Estado LNV Dx> de “Inactivo” a “Activo”, lo cual, dentro del modelo de simulación, funciona como un condicionante suficiente para que el evento <Inicio del tratamiento>_A anti-VEGF se indique, es decir, para que el <Tiempo para Inicio de Tratamiento> se calcule.

Las ecuaciones utilizadas para dicho cálculo dependerán del <Escenario> y del <Fármaco> utilizado. La Tabla 5.10 resume las diferentes ecuaciones utilizadas en el cálculo del <Tiempo para Inicio de Tratamiento> y su cálculo se detalla en la sección 3.2 del anexo.

Tabla 5.10 Ecuaciones utilizadas por el modelo de simulación para el Cálculo de <Tiempo para Inicio de Tratamiento>, dependencia según Fase de tratamiento, Escenario y Fármaco.

Fase	Escenario	Fármaco	Distribución	Ecuación
Fase Diagnostica	ECA	BVZ, RNB o AFB	Uniforme (1;7)	N°21 $= a + (b - a) * \text{funcion}_{ALEATORIO()}$
	PCH	BVZ	Exponencial (0.0635)	N°22 $= \left(- \frac{\ln(\text{funcion}_{ALEATORIO()})}{\lambda} \right)$
		RNB o AFB	Weibull (0,00008;1,9)	N°20 $= \left(- \frac{\ln(\text{funcion}_{ALEATORIO()})}{\lambda} \right)^{1/\gamma}$

En el caso de que la simulación se corresponda con el <Escenario>_A ideal de un ECA, no existirán diferencias entre los posibles fármacos, y el evento ocurrirá como máximo a los 7 días.

Cuando el <Escenario>_A simulado es la PC, existen diferencias significativas sustanciales en los tiempos de acceso al tratamiento según qué el fármaco elegido sea BVZ (15,76±17,51 días) o RNB (129,77 ± 67,85).

Estas vías de acceso diferentes se introdujeron en el modelo para poder ser modificadas por el operador. De esta forma, se podrá utilizar los mismos tiempos de retraso en el inicio del tratamiento para el fármaco AFB, que aquellos obtenidos para RNB o BVZ y a su vez, se podrá simular a RNB con un retraso similar a BVZ.

Previo a avanzar el reloj de simulación hasta el siguiente evento, el modelo actualiza los acumuladores estadísticos <N° de OCT>, <N° RFG> y <N° Consultas> adicionando una unidad a cada uno. El <N° Consultas> también recibirá una unidad en la consulta sospecha.

4.3.3 <Inicio de Tratamiento>E y Fase de Carga

Cuando ocurre el evento <Inicio de Tratamiento>_E, la <Fase del Tratamiento>_A del paciente cambia de “Diagnostica” a “Fase de Carga”. Independientemente del <Tipo de Paciente>_A, <Escenario> o el <fármaco> que se utilice, el curso de acción de los pacientes a los largo de la “Fase de Carga” es el mismo, tres consultas consecutivas separadas 28 días entre sí en las cuales el paciente recibe <Dosis Intravítrea>_R del fármaco seleccionado. Es

decir, que a lo largo de esta fase, no se toman decisiones clínicas y la secuencia de eventos y recursos que se consumen será la misma en todos los casos. (Figura 5.4)

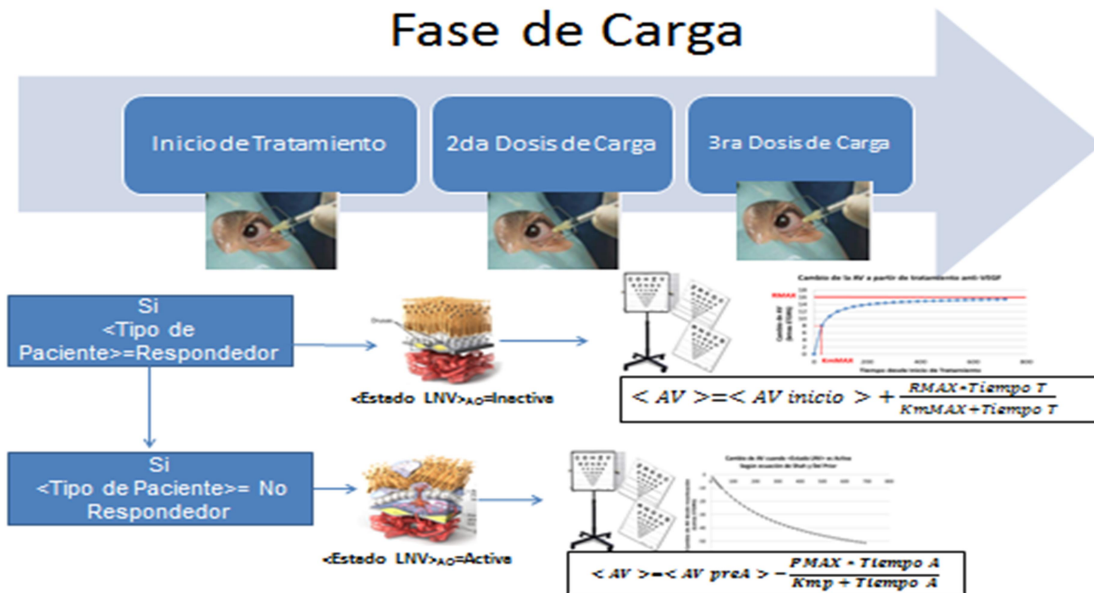


Figura 5.4: <Estado de LNV> y evolución de la <AV> a lo largo de la Fase de Carga según el <Tipo de Paciente>

La diferencia en esta fase estará dada en la evolución de la AV y el <Estado de la LNV> según el <Tipo de Paciente>_A simulado:

A) Pacientes “No respondedores”

En los <Tipo de Paciente>_A “No respondedores”, el <Estado de LNV> y el <Estado de LNV Dx>, serán siempre “Activa” y la AV se actualizará como si el paciente no estuviese recibiendo tratamiento. Es decir, se calculara con la misma ecuación 5.5 ($\langle AV \rangle = \langle AV_{preA} \rangle - \frac{PMAX \cdot Tiempo A}{Kmp + Tiempo A}$) que se utilizó en la “Fase Diagnostica”.

B) Pacientes “Respondedores”

En los pacientes “Respondedores”, por el contrario, el <Estado de LNV>_{AO} y el <Estado de LNV Dx>_{AO}, cambian de “Activo” a “Inactivo” ante la administración de la primera dosis de anti-VEGF.

Como parte del evento <Inicio de Tratamiento>, el modelo calcula los atributos necesarios para la actualización de la AV a lo largo de la “Fase de Carga”. En ellos, la AV se actualiza en cada una de las <Consultas>_E de esta fase utilizando la ecuación antes mencionada °5.10:

$$\langle AV \rangle = \langle AV_{inicio} \rangle + \frac{RMAX \cdot Tiempo T}{KmMAX + Tiempo T} \tag{5.10}$$

donde,

- **<AV inicio>** es la AV que presenta el ojo a ser tratado en el evento <Inicio de Tratamiento>. El modelo acumula este resultado, el cual también, será utilizado para calcular las medidas de efectividad o resultados clínicos (ΔAV , $P \geq 15$, $P < 15$), en los diferentes tiempos de evaluación (Tiempo 0, 90 días, 180 días, 360 días, 540 días, 720 días, 900 días, etc).
- **<RMAX>** se calculará de acuerdo a la ecuación 5.12 ($\langle RMax \rangle = (\langle AV \text{ pre DMAE} \rangle - \langle AV \text{ inicio} \rangle) * \langle PRAP \rangle_A$). El valor específico que adopte $\langle PRAP \rangle_A$, será sorteado mediante una distribución beta, con parámetros alfa y beta que dependen del valor de $\langle AV \text{ inicio} \rangle$ (Tabla 5.2)
- **<Tiempo T>**: En el <Inicio de Tratamiento>_E, el modelo acumula la fecha como <Fecha de inicio>_{AE} necesaria para el cálculo del Tiempo T (Ecuación 5.11 $\langle Tiempo T \rangle = \langle Fecha \rangle - \langle Fecha \text{ de inicio} \rangle$).

A excepción del Tiempo T, que se actualizara en cada consulta, el resto de los valores se mantendrán constantes a lo largo del tiempo.

Una vez finalizados los cálculos mencionados, y actualizado los acumuladores estadísticos <N° Consultas> y <N° de Dosis> (que adicionan una unidad a cada uno), el modelo avanza el reloj de simulación hasta el siguiente evento, que si no ocurre la <Muerte>_E, será una <Consulta>_E oftalmológica programada a los 28 días.

El modelo, independientemente del <Fármaco>, <Escenario> y <Esquema>, avanzará el tiempo en la Fase de Carga de <Consulta> en <Consulta>, hasta que el acumulador estadístico <N° de dosis> sea igual a 3. Al ocurrir esto, el modelo actualiza el valor de <Fase de Tratamiento> cambiando de “Fase de Carga” a “Fase de Mantenimiento”.

4.3.4 Fase de Mantenimiento

En esta Fase también se establecen diferencias según el <Tipo de Pacientes>_A simulado:

A) Pacientes “No respondedores”

En pacientes “No respondedores”, la lesión se mantiene “Activa” a lo largo de la fase de Carga y continuará como tal en la Fase de Mantenimiento. De esta forma, la AV de estos pacientes se continuará actualizando según la ecuación 5.5 antes mencionada ($\langle AV \rangle = \langle AV \text{ pre A} \rangle - (P_{MAX} * \text{Tiempo A}) / (K_{mp} + \text{Tiempo A})$).

La diferencia en esta <Fase de Tratamiento>, es que los pacientes son diagnosticados como “No respondedores”, razón por la cual, independientemente del <Fármaco> o <Esquema> escogidos para simular, no recibirán más dosis intravítreas y la frecuencia entre

consultas será cada 6 meses, con objeto de registrar la evolución del paciente y controlar la aparición de la enfermedad en el ojo contralateral.

B) Pacientes “Respondedores”

Por su parte, los pacientes “Respondedores”, en la Fase de Mantenimiento, se encuentran expuestos a sufrir el evento que se denomina <Reactivación>_E, el cual determina el cambio de <Estado de LNV>_A de “Inactiva” a “Activa”.

El tiempo para la ocurrencia de este evento <TRF>_A, depende de un <TRI>_A que cada ojo presenta, el cual depende del <Fármaco> utilizado y de un tiempo intrínseco <TSF>_A para que los síntomas funcionales se observen. Tabla 5.11 resume los diferentes tiempos implicados en una reactivación.

Tabla5.11: Ecuaciones para el cálculo de los tiempos de reactivación de la lesión.

Tiempo	Dependencia	Distribución o Ecuación de Calculo.
<VTS> _A	RNB	Dist. Normal (36,4±6,4)
	BVZ	Dist. Normal (27,4±6,4)
	AFB	Dist. Normal (70±18)
<TSF>	Independiente del Fármaco	$= \left(- \frac{\ln(\text{funcion ALEATORIO}(\cdot))}{0,0142} \right)$
<TRI>	Depende de VTS y TSF	<VTS>+<TSF>
<TRF>	Funcion de <TRI>	Distr.Normal (Media:TRI; SD=7)

<VTS>=Tiempo de supresión del VEGF; <TSF>=Tiempo para la aparición de síntomas funcionales; <TRI>=Tiempo para reactivación intrínseco; <TRF>=Tiempo para reactivación funcional.

La fecha exacta en que ocurre del evento <Reactivación>_E (fecha de reactivación funcional o <Fecha RF>), se actualiza cada vez que el paciente recibe una dosis Intravítrea, acumulándose en el modelo, en un acumulador estadístico denominado <Fecha de la Ultima Dosis>_{AE}. Es decir, que la <Fecha RF> se calcula según la Ecuación N°5.30.

$$\langle \text{Fecha RF} \rangle = \langle \text{Fecha de la Ultima Dosis} \rangle + \langle \text{TPR} \rangle \tag{5.30}$$

Cabe aclarar, que, la ocurrencia del evento <Reactivación>_E, no compite con el evento <Consulta>_E, e incluso, ambos eventos pueden suceder en forma simultánea. El evento <Consulta>_E, tampoco compite con el evento <Dosis de Mantenimiento>, sino que, este último evento, es una consecuencia del anterior. Es decir, que la <Dosis de Manteniendo> no sucede hasta que, en una <Consulta> programada, se lo indique.

Si bien, la <Consulta> y la <Dosis de Mantenimiento> pueden suceder el mismo día (en algunos esquemas), se han programado por separado para facilitar la actualización de los atributos y los eventos futuros, lo que depende de la historia y la evolución del paciente.

A) <Consultas>

En la <Consulta> oftalmológica, los pacientes son examinados, y los valores del <Estado LNV>, la <AV> y el <Estado LNV Dx>, se actualizan en función de la relación temporal entre la <Fecha> simulada (fecha en que sucede la consulta) y las <Fecha RF> y <Fecha RM> (Figuras 5.5 y 5.6) , siendo esta última, aquella fecha a partir de la cual pueden observarse cambios a nivel morfológico con el OCT o con exploraciones oftalmológicas estándar que conduzcan al diagnóstico de la LNV.

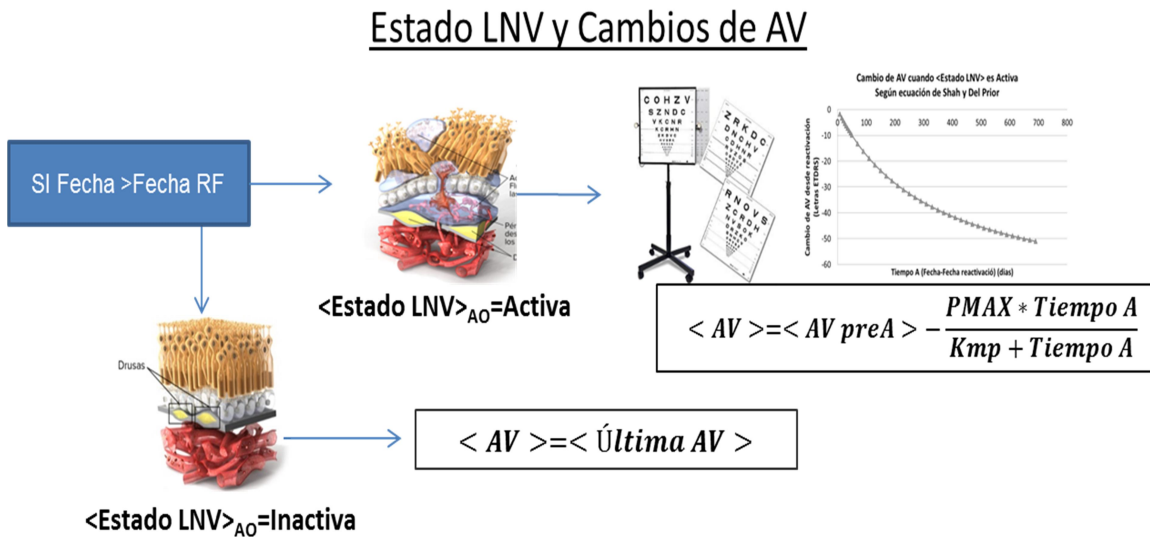


Figura 5.5: Las reglas de decisión que efectúa el modelo para actualizar los valores de <Estados LNV>, y <AV> en cada consulta.

Finalizados los cálculos de actualización, que incluye los acumuladores estadísticos <Nº consultas> y <Nº OCT> (si se usa en el escenario simulado), el modelo programa el siguiente evento, el cual puede ser una <Dosis de Mantenimiento> u otra <Consulta>, siendo por supuesto, la <Muerte> otra posibilidad.

El <Tiempo para Consulta>, en la fase de Mantenimiento, depende del <Esquema> de Tratamiento y de la <Frecuencia> escogidos para simular, así como también, del acumulador estadístico <Nº de visitas sin reactivación>_{AE} y de la <Adherencia> del paciente en ese momento específico del tratamiento.

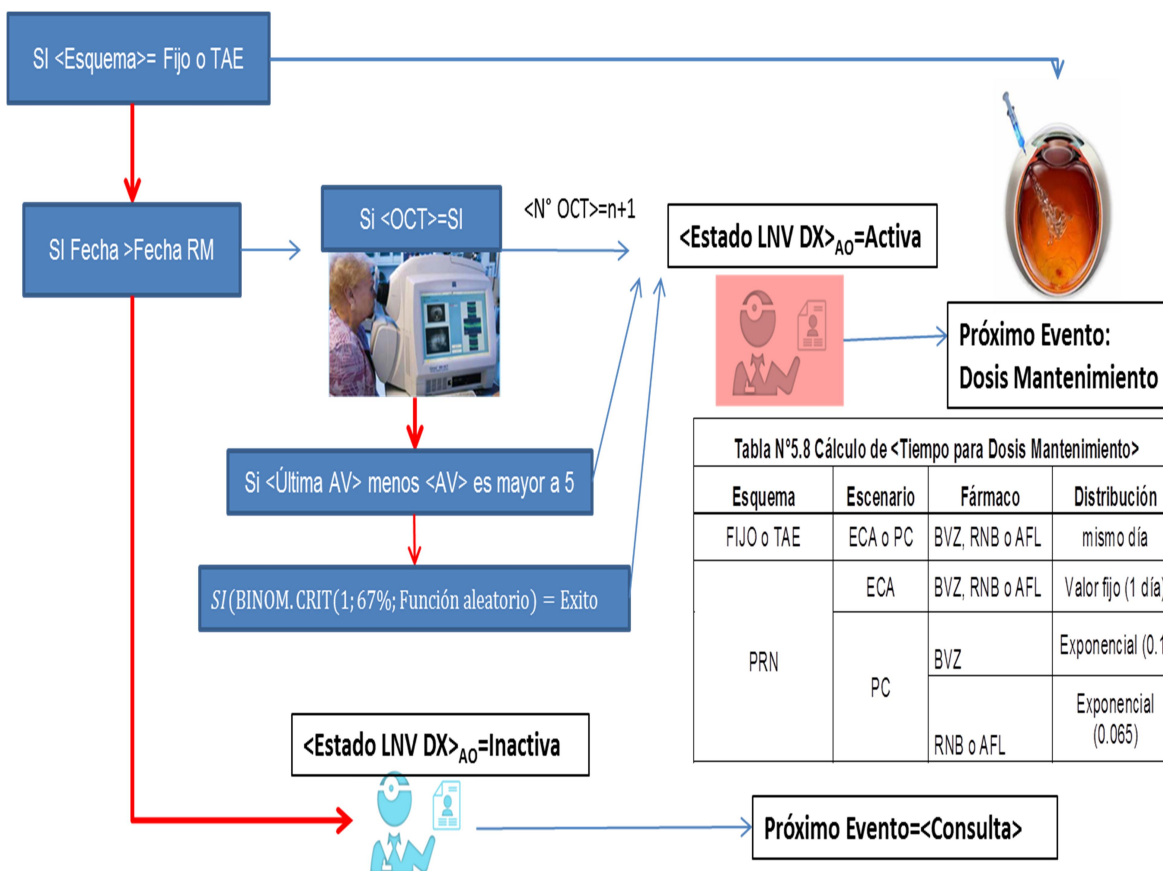


Figura 5.6: Las reglas de decisión que efectúa el modelo al programar eventos futuros, cada vez que ocurre una Consulta.

B) <Dosis de Mantenimiento>

Para que el evento <Dosis de Mantenimiento> sea posible, el <Tiempo para Dosis de Mantenimiento> debe haber sido calculado en una <Consulta>_E anterior.

En los <Esquemas> de tratamiento, que establecen que por cada <Consulta>_E se administre una dosis, el <Tiempo para Dosis de Mantenimiento> vale 0, es decir, sucede en forma instantánea a la finalización de la <Consulta>.

En el <Esquema> PRN, el <Tiempo para Dosis de Mantenimiento>, se calcula si en la <Consulta>_E anterior el <Estado LNV Dx> pasa de “Inactivo” a “Activo”. En el evento <Dosis de Mantenimiento>, los valores del <Estado LNV>, el <Estado LNV Dx>, la <AV>, la <Fecha RF> y la <Fecha RM>, se actualizan dependiendo del valor de <PRAP>_A (Figura 5.7).

Estado LNV y Cambios de AV

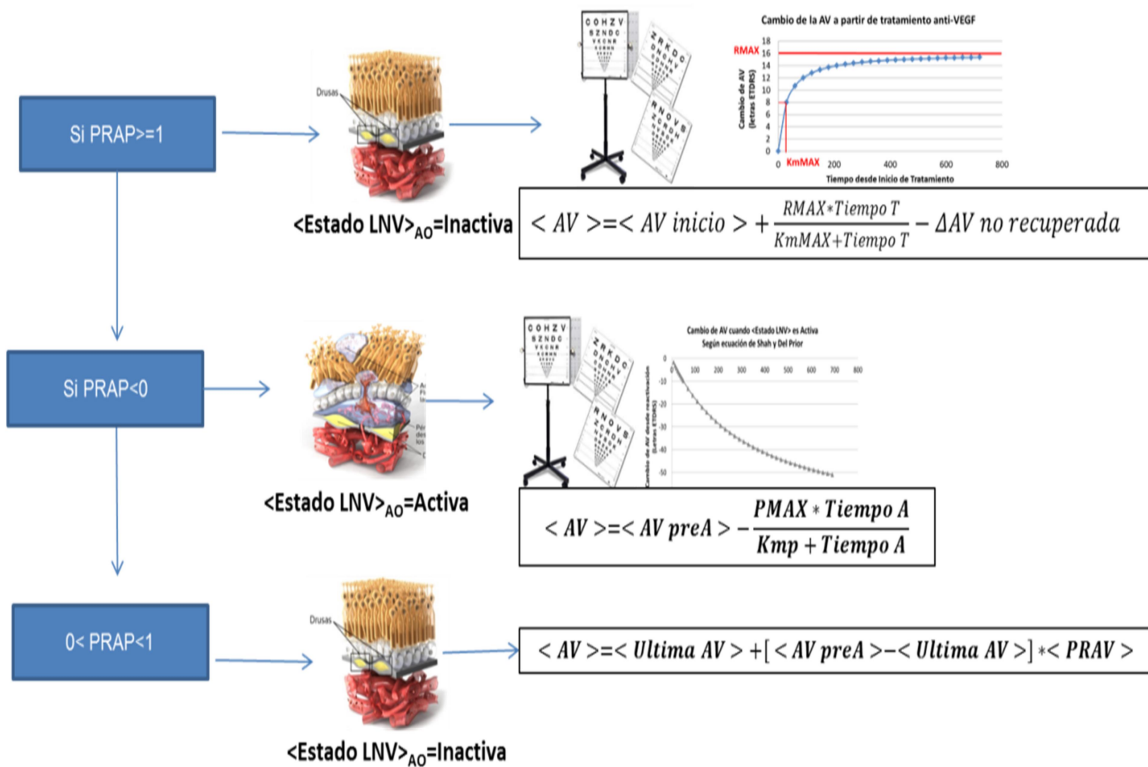


Figura 5.7 Reglas de decisión que efectúa el modelo para actualizar valores de <Estados LNV> y <AV>, cada vez que ocurre una Dosis de Manteniendo.

Si este valor es menor a 0, el valor de <Estado LNV>, <Estado LNV Dx>, <Fecha RF> y <Fecha RM>, mantienen los mismos valores, y la AV se calcula según la ecuación de pérdida (N°5.5: $\langle AV \rangle = \langle AV \text{ preA} \rangle - (PMAX * \text{Tiempo } A) / (Kmp + \text{Tiempo } A)$).

Si por el contrario, el valor de PRAP es mayor o igual a 1, ya sea porque, la fecha simulada es anterior a la Fecha RF, o porque se ha asignado ese valor aleatorio, entonces, la AV se incrementa según la ecuación N° 5.16 ($\langle AV \rangle = \langle AV \text{ inicio} \rangle + (RMAX * \text{Tiempo } T) / (KmMAX + \text{Tiempo } T) - \Delta AV \text{ no recuperada}$).

Si finalmente, el valor de PRAP presenta un valor entre 0 y 1, entonces, la AV se actualiza según la ecuación N°5.13 ($\langle AV \rangle = \langle \text{Ultima AV} \rangle + [\langle AV \text{ preA} \rangle - \langle \text{Ultima AV} \rangle] * PRAV$)

En todos los casos que <PRAP> sea mayor a 0, el <Estado LNV> y el <Estado LNV Dx>, cambiarán de “Activo” a “Inactivos” y las <Fechas RF> y <Fecha RM>, se actualizarán (Figura 5.7).

A los fines de facilitar los cálculos matemáticos, cuando un paciente se inyecta con una dosis del fármaco anti-VEGF, la AV del ojo se actualiza en forma instantánea a la aplicación.

El modelo avanza a lo largo de la “fase de Mantenimiento”, alternando los valores de: <Consultas>_E, <Dosis de Mantenimiento>_E y <Reactivaciones>_E, hasta la aparición de la Muerte, o que el tiempo de tratamiento alcance el Horizonte temporal simulado (Figura N°5.8).

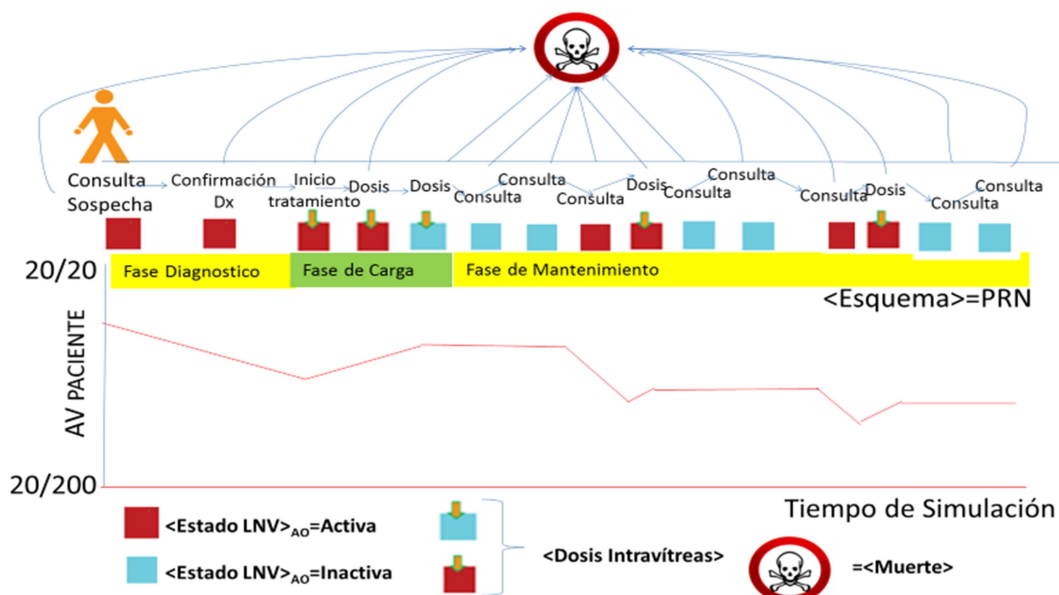


Figura 5.8: Representación de la evolución de un paciente a lo largo de la simulación.

El paciente, como consecuencia de sufrir cambios negativos en su <AV>A ante las reactivaciones y no recuperar en un 100% la AV luego la dosis de mantenimiento, puede evolucionar perdiendo AV a lo largo del tiempo, lo cual lleva, a una disminución de su Calidad de Vida.

Cuanto menor sea el número de reactivaciones, y menor sea el tiempo que el paciente transcurra con el <Estado de LNV >A en estado “Activo”, mayor será la <AV>A y mayor será su <Calidad de Vida>A .

4.3.4 Muerte o Finalización de la Simulación

El evento <Muerte>, funciona en el modelo como “Finalización de la Simulación”. Cuando este evento se ejecuta, lo cual quiere decir, que el <Tiempo para muerte> es el más próximo dentro del calendario de eventos, el programa transfiere el control a una rutina llamada “Generador de Informes”, calculando todos los resultados de interés, es decir:

1. El N° de Recursos Consumidos: < N° Consultas>_R, < N° Dosis Intravítreas>_R, < N° OCT>_R, y el < N° RFG>_R, por medio de los cuales, se calcularán los <Costos del Tratamiento>_R, usando la Ecuación N°5.28
2. A partir de las <AV> acumuladas en los los tiempos de referencia:<AV>_{Dx}, <AV>₀, <AV>₉₀, <AV>₁₈₀, <AV>₃₆₀, <AV>₇₂₀ etc, el modelo calcula los ΔAV , <%P_{≥15}>, <%P_{≤15}>, en dichos tiempos.
3. Se detienen los relojes asociados a cada nivel de mejor AV (Tiempo MAV) y se aplica la ecuación N°5.27 para el cálculo de los AVAC asociados al tratamiento.

Los costos y los AVAC de cada año se actualizan según la tasa de descuento, aplicando la ecuacion N°5.26.

El modelo está diseñado en Microsoft Excel 2010 para poder realizar la simulación de un paciente, a la vez, en las 6 combinaciones de esquemas y fármacos definidos por el operador. Por medio de Microsoft Visual Basic 6.0, se realizan bucles, de manera que, cuando finaliza la simulación con un paciente, se acumulan sus resultados y se inicia la simulación de un nuevo paciente. El proceso se repite hasta completar el número de pacientes definidos a simular. (Figura 5.9).

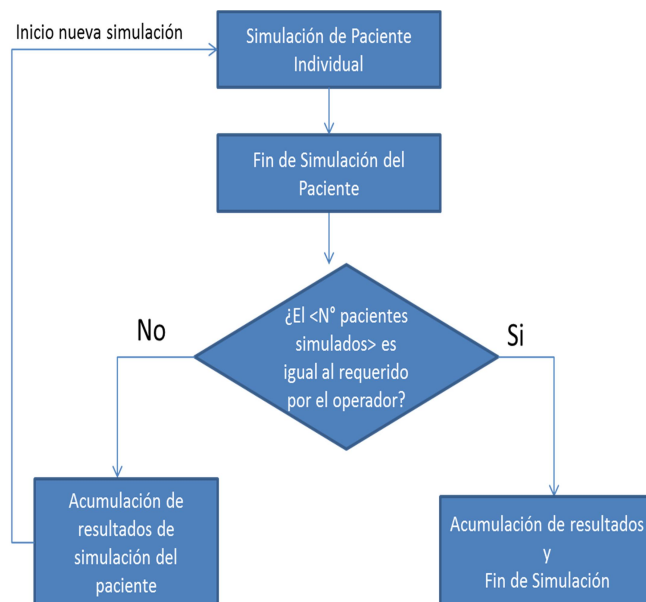


Figura 5.9: Bucles por Visual Basic.

Finalmente, cuando todos los pacientes han sido simulados, a partir de los Costos y los AVAC promedios calculados para las diferentes alternativas, se podrá estimar el RCEI, obtenido de dividir el incremento de los costos por el incremento de los efectos sobre la salud, de dos alternativas analizadas (Ecuación N°5.29).

A partir de los valores obtenidos de Efectividad, Costo y RCEI se podrá decidir cuál es la alternativa terapéutica, en el contexto analizado, que presenta la mejor relación costo-efectividad, y que como tal, debería recomendarse para su uso.

4.4 Validación del Modelo

Una vez que se ha descrito la estructura general del modelo y su funcionamiento, se desarrollarán, en este apartado, las actividades realizadas y los resultados relacionados a la validación interna y externa del mismo.

4.4.1 Validez interna del modelo: Estructura y Datos

El desarrollo del concepto del modelo y las decisiones, respecto a las distribuciones, los parámetros o los comportamientos de las variables, se discutieron en reuniones con expertos en DMAE. Durante dichas reuniones, no se proporcionó información sobre los resultados que arrojaban las simulaciones, para evitar sesgar los resultados hacia alguno más deseable.

La programación del modelo, en las hojas de cálculo de Microsoft Excel, permite que puedan revisarse los atributos, los eventos y el historial completo de un paciente a lo largo de la simulación.

Esta característica permitió, observar la evolución individual de varios pacientes (Figura N°5.10) y evaluar, si el modelo "tomaba" decisiones adecuadas según el caso, y si los resultados se correspondían con los eventos experimentados por el paciente.

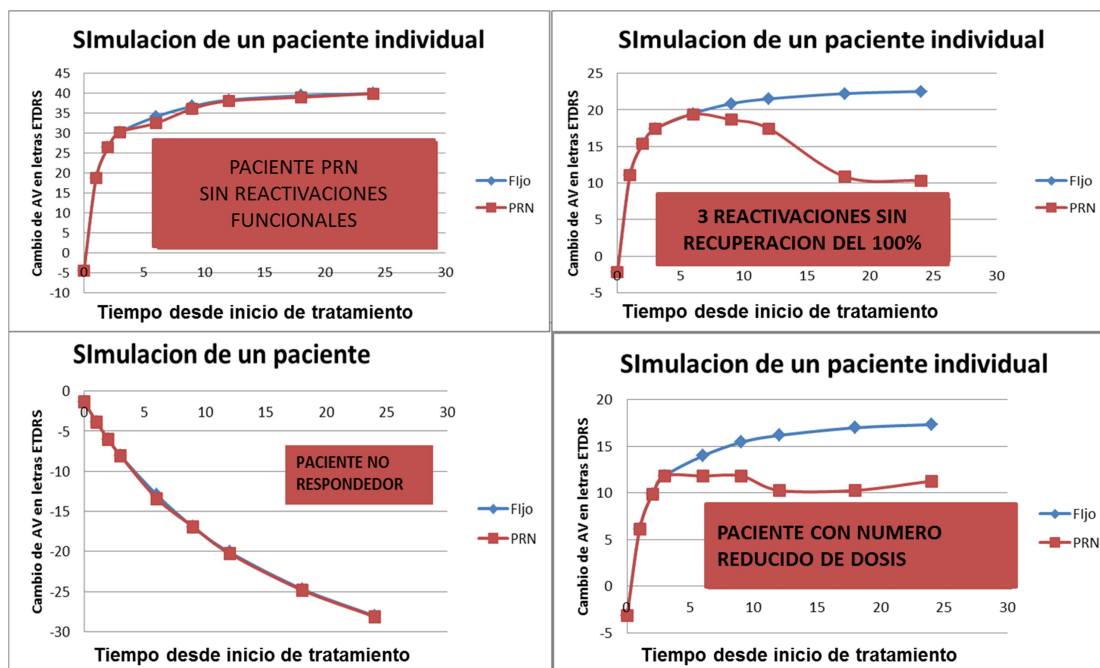


Figura 5.10: Evolución de Pacientes simulados y tratados durante 2 años con dosis de RNB, en esquema Fijo y PRN.

Además, el modelo se ejecutó en una serie de simulaciones, con escenarios de prueba diferentes, con el fin de comprobar si los resultados de las poblaciones de pacientes fueron los esperados. Por ejemplo, se utilizó un escenario donde todos los pacientes eran “no respondedores”, y se comparó su evolución con una cohorte que no recibió tratamiento. Se encontró que los pacientes evolucionaron en forma semejante. A su vez, se comprobó que, como era de esperar, el aumento de la respuesta máxima terapéutica de los fármacos condujo a mejores resultados de salud, y que, el aumento de los costos de los recursos produjo mayores costos del tratamiento.

Por otro lado, a fin de brindar transparencia a la identificación, análisis e incorporación de los datos utilizados para la construcción del modelo, se incorporó un ANEXO al contenido del capítulo.

4.3.2 Validación externa del Modelo

La validación externa, se refiere a la capacidad del modelo de reproducir resultados similares a los observados, en pacientes reales, bajo circunstancias de tratamiento comparables. La misma se evaluó en función de tres criterios de validación clínicos: el cambio medio de la AV (ΔAV), la proporción de pacientes que ganaron 15 letras ETDRS ($P \geq 15$) y la proporción de pacientes que no perdieron más de 15 letras ETDRS ($P \geq 15$)

P<15). El número de dosis recibidas por los pacientes, también fue un criterio de validación utilizado en este estudio.

Una cohorte de 5000 pacientes con DMAE-NV se simuló por sextuplicado, en donde el tratamiento recibido, por cada réplica, se describen en la Tabla N°5.12

Tabla 5.12: Tablero de Comando de Simulación 1						
Escenario	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	Cohorte 5	Cohorte 6
<Esquemas>	Fijo	PRN	PRN	PRN	PRN	TAE
<Frecuencia>	Mensual	Mensual	Mensual	Mensual	Mensual	Mensual
<Fármaco>	RNB	RNB	RNB	BVZ	BVZ	BVZ
<OCT>	SI	SI	NO	SI	SI	NO
<Adherencia Perfecta>	SI	SI	NO	SI	SI	NO
<Retraso en Acceso>	ECA	ECA	PC a	ECA	ECA	PC b
<Esquema>= Fijo: Esq. Dosis cada 4 semanas, PRN=Esq. Pro Re Nata (PRN), <Frecuencia> el tiempo interconsulta, en fase de mantenimiento, es de 30 días. <Fármaco>: RNB= 0.5 mg de Ranibizumab , BVZ= 1.25 mg de Bevacizumab. <OCT>=Define si se utilizara o no la Tomografía de Coherencia Óptica en las consultas de seguimiento. <Adherencia>= Define si los pacientes disminuirán o no su adherencia con el paso del tiempo <Retraso en Acceso>= Puede adoptar los valores de un ensayo clínico aleatorio (ECA), o los observados en la práctica clínica, en la cohorte que utilizó RNB (PC b) o BVZ(PCH a).						

Como puede observarse (tabla N 5.11), 4 de las 6 réplicas de la cohorte simulada fueron tratadas en un escenario ideal, 2 de ellas utilizando RNB, una en un esquema fijo y otra en un esquema PRN. Las otras dos réplicas utilizaron BVZ, en un esquema Fijo y PRN, respectivamente. Estos tratamientos coinciden con aquellos que fueron utilizados en el estudio CATT (CATT, 2012; CATT;2013), el cual, constituye una referencia de relevancia cuando se aborda el tema de la comparación de la efectividad y seguridad entre BVZ y RNB. Se seleccionó a este estudio, como la alternativa más adecuada para comparar, y de esta forma y validar los resultados obtenidos, luego de 2 años de tratamiento simulado con estos esquemas.

Las restantes dos réplicas de la cohorte simulada, se trataron utilizando BVZ y RNB, en un esquema PRN. En este caso, el escenario utilizado, se definió como el correspondiente a la PC, es decir, con restricciones en el acceso a los fármacos, disminución de la adherencia de los pacientes a los controles y con un uso restringido del OCT. Los resultados obtenidos se compararon con aquellos encontrados en el capítulo 4 de la presente tesis.

Los resultados clínicos, obtenidos por el modelo, en condiciones ideales (ECA) y su comparación con los observados en el estudio CATT, se resumen en las Figuras N°5.11 y N°5.12.

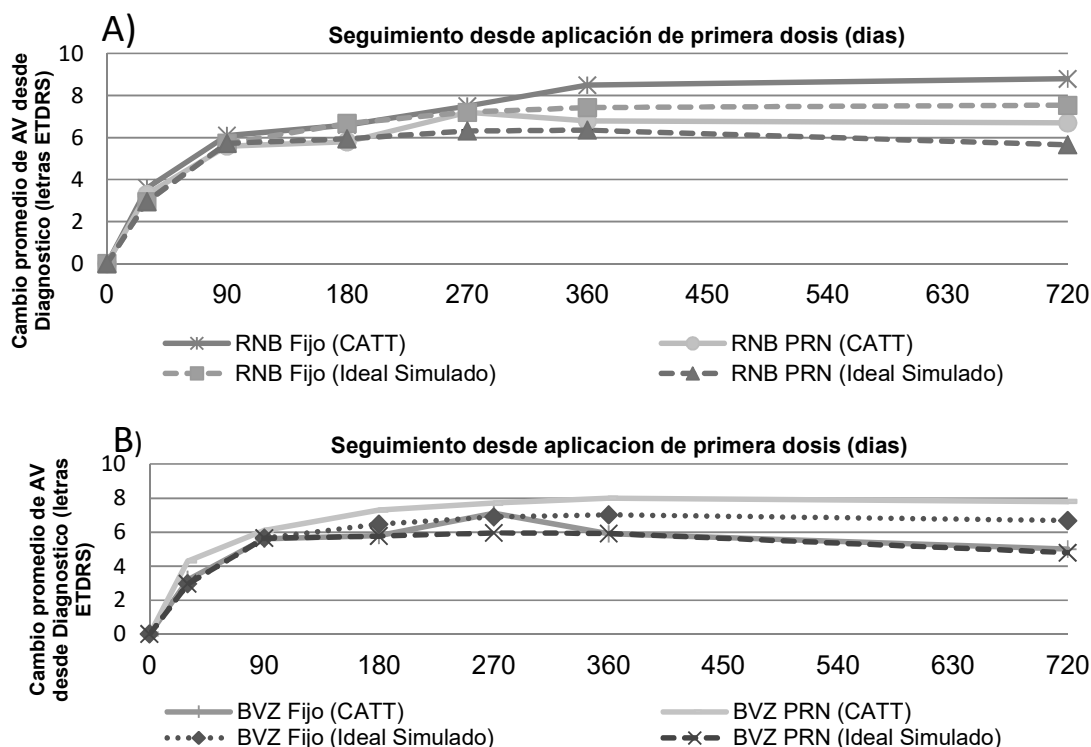
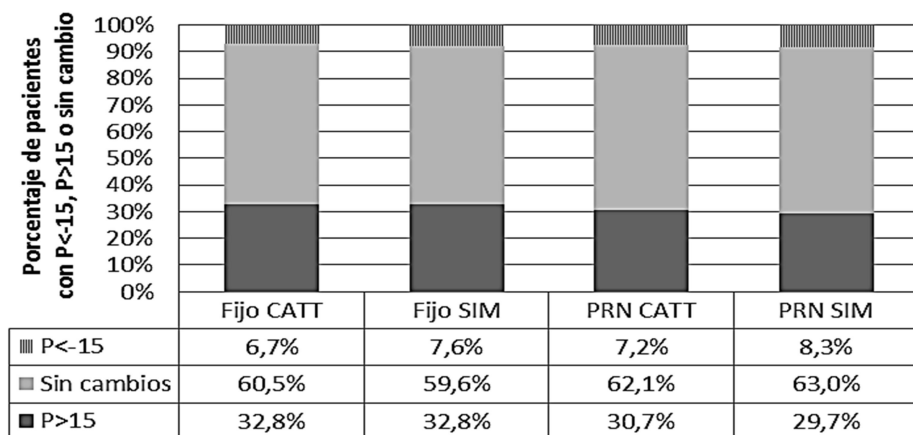


Figura 5.11: Evolución del cambio de la AV en los pacientes simulados, en función del tiempo de tratamiento, en relación a los resultados obtenidos en el estudio CATT, en escenarios similares. A) Cohortes tratadas con Ranibizumab 0.5 mg (RNB), en esquema Fijo y PRN, en condiciones ideales. B) Cohortes tratadas con Bevacizumab 1.25 mg (BVZ), en esquema Fijo y PRN, en condiciones ideales.

Como puede observarse en las figuras 5.11 y 5.12, los pacientes simulados y tratados en condiciones ideales, obtuvieron resultados muy similares a los observados en el estudio CATT.

A) Resultados de cohortes tratadas con RNB



B) Resultados de cohortes tratadas con BVZ

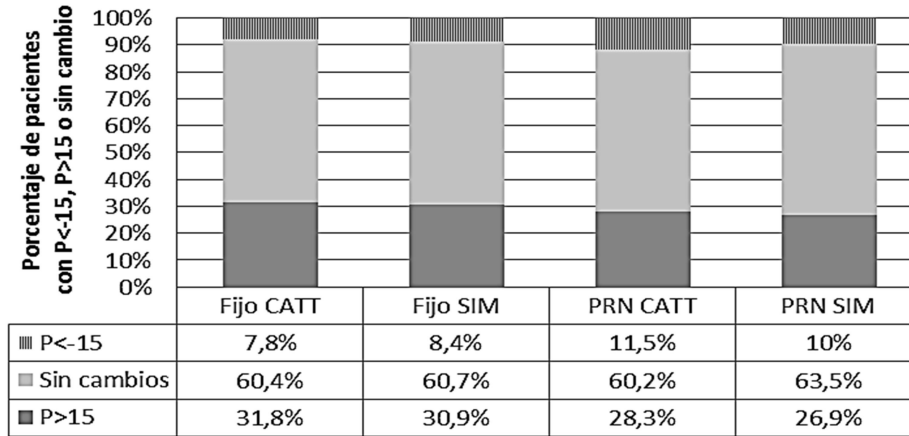


Figura 5.12: Se informa la proporción de pacientes que, luego de 2 años de tratamiento, ganaron (P>15), perdieron (P<-15) o no modificaron su AV (sin cambios) en 15 o mas letras ETDRS. La parte A, representa las cohortes simuladas (SIM) y observadas en CATT tratadas con Ranibizumab (RNB) y la parte B), las cohortes tratadas con Bevecizumab (BVZ).

Las diferencias entre las cohortes que utilizaron exactamente el mismo tratamiento (fármaco y esquema), se encuentran dentro de un rango de 2 letras ETDRS de cambio promedio de AV, y dentro de un rango de un 2% cuando se habla de proporciones de pacientes que experimentaron ganancias o pérdidas, al cabo de dos años de tratamiento.

En lo que respecta a la variable número de dosis recibidas, en la figura 5.13, se puede observar una comparación entre la cantidad promedio de dosis recibidas por las cohortes simuladas, y las tratadas en el estudio CATT, al cabo de 1 y 2 años de tratamiento PRN. El número promedio de dosis recibidas, por las cohortes tratadas con RNB y BVZ, en condiciones ideales, fueron similares a las observadas en el estudio CATT.

Comparación de N° de dosis recibidas entre cohorte simulada y CATT

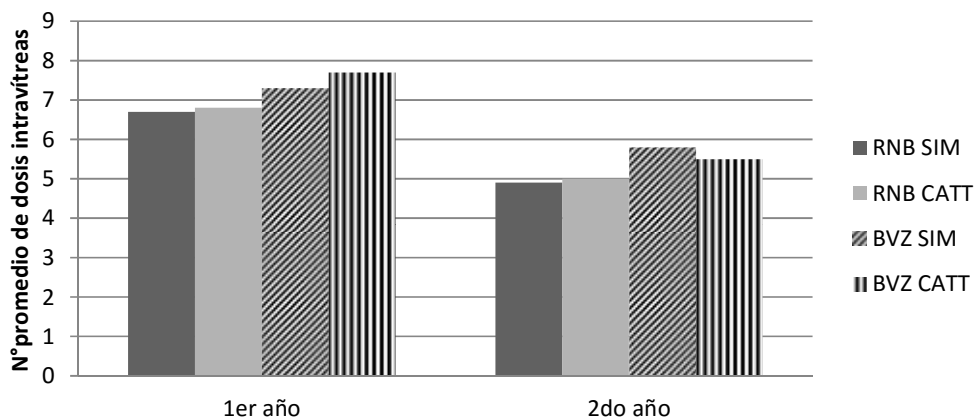


Figura 5.13: Comparación en el número promedio de dosis recibidas, a 1 y 2 años de tratamiento, con dosis a demanda (PRN), entre cohorte simuladas, tratadas con Ranibizumab (RNB) y Bevacizumab (BVZ), con los resultados de las cohortes que recibieron igual tratamiento en el estudio CATT(2011,2012).

Como prueba adicional, se encontró similitud en el porcentaje de pacientes simulados, agrupados según el número de dosis de RNB recibidas, al cabo de dos años de tratamiento, bajo un esquema PRN, con los porcentajes informados en el estudio PRONTO (Fung y cols., 2007) (Figura 5.14).

Esto indica, en forma indirecta, la capacidad del modelo en reproducir los tiempos de reactivación de los pacientes.

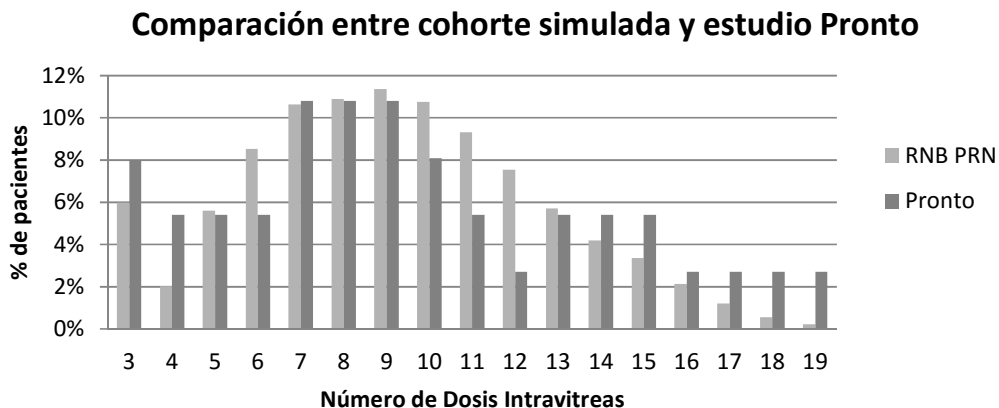


Figura 5.14: El gráfico de barras muestra la distribución de los pacientes que reciben un determinado número de inyecciones de Ranibizumab 0.5 mg, luego de 24 meses de tratamiento, con un esquema PRN. Las cohorte de pacientes simulados se compara con los resultados obtenidos en el estudio Pronto (Fung y cols., 2007).

Los resultados clínicos, obtenidos por el modelo, en condiciones de práctica clínica (PC), y su comparación con los resultados observados en el capítulo 4 de esta tesis, se resumen en las Figuras N°5.15 y N5.16.

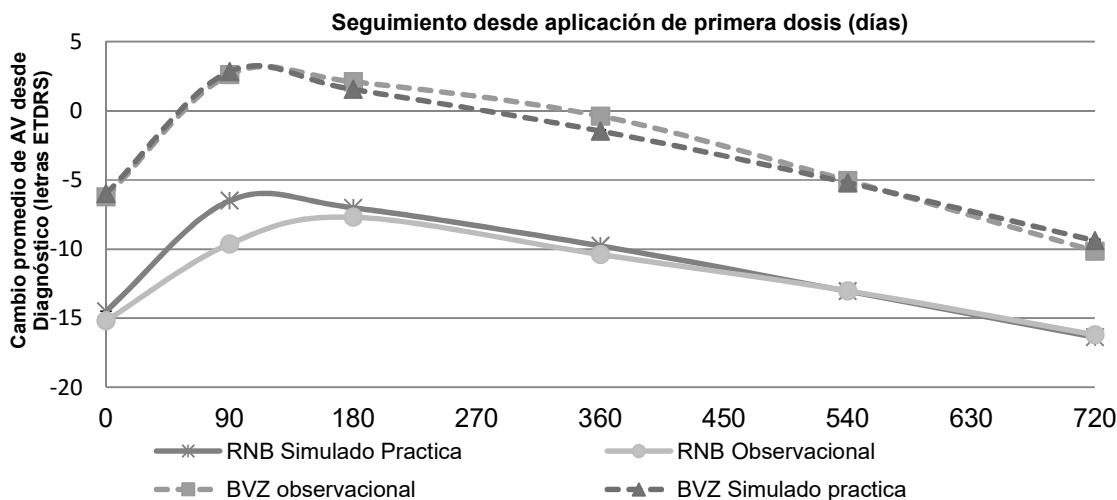


Figura 5.15: Evolución del cambio de la AV de los pacientes simulados, en función del tiempo de tratamiento, en relación a los resultados obtenidos por las cohortes observadas y descritas en el capítulo 4 de esta tesis.

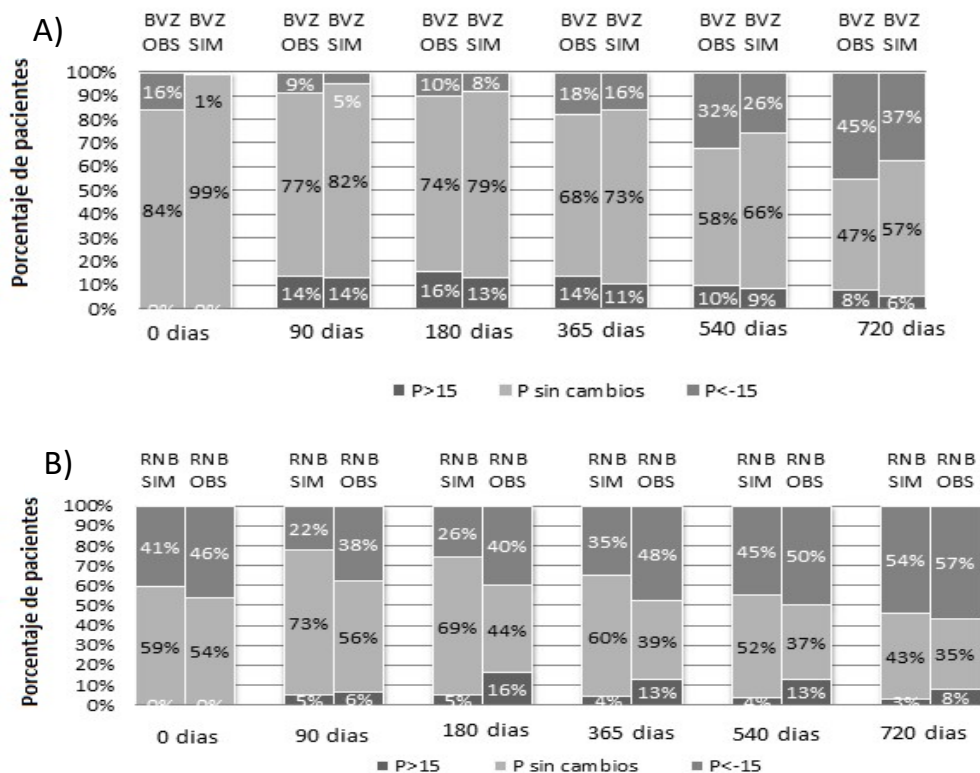


Figura 5.4: Proporción de pacientes que ganaron ($P > 15$) y perdieron ($P < -15$) 15 o más letras de AV, utilizando Ranibizumab (A) y Bevacizumab (B), observados en la práctica clínica relevada en el capítulo 4 de esta tesis (RNB OBS y BVZ OBS), en relación a los mismos resultados obtenidos en las cohortes simuladas bajo las condiciones de práctica clínica (RNB SIM y BVZ SIM).

Al igual que en condiciones ideales, los pacientes simulados, bajo condiciones de PC, obtuvieron resultados muy similares a los observados en pacientes reales, tratados en las mismas condiciones.

Los tiempos de espera que experimentaron los pacientes simulados, entre la consulta sospecha y el inicio del tratamiento, fueron idénticos a aquellos observados en el capítulo 4 de esta tesis (37 días en cohorte tratada con BVZ y 156 días en RNB). Esto era esperable, ya que, dichos tiempos se calcularon, precisamente, a partir de los datos extraídos de ese capítulo.

Fue necesario validar la capacidad del modelo en reproducir el cambio de la AV experimentado por los pacientes como consecuencia de dicha espera. La similitud en los resultados observados, entre las cohortes comparables al día 0 de tratamiento, validó la capacidad de la Ecuación 5.5 utilizada para describir dicho cambio.

Las diferencias más notorias entre las cohortes comparadas, se observaron a los 90 días de tratamiento (fin de fase de carga), en aquellas que utilizaron RNB (Figura 5.15). La cohorte simulada, mostró un incremento de la AV superior a la cohorte observada (8 letras ETDRS ganadas por la cohorte simulada vs 5,5 letras ETDRS, en cohorte observada). Esta diferencia se podría explicar, debido a que, en la cohorte simulada, no se tuvo en cuenta la posibilidad que los pacientes desarrollen alteraciones en su retina (fibrosis o atrofia

geográfica), que pueden condicionar la respuesta terapéutica. El largo tiempo de espera, al que se exponen los pacientes que deben utilizar RNB en la práctica clínica, hace posible que muchos puedan desarrollar este tipo de alteraciones previo al inicio del tratamiento. A su vez, la ecuación utilizada en el modelo, para simular el incremento de la AV, en la fase de carga, se construyó a partir de los datos obtenidos de los ECAs, que excluyeron a los pacientes con AV inferiores a 20/320. Es probable que, los resultados de este modelo, sean menos extrapolables a ese tipo de pacientes, los cuales, representaban el 15% de la cohorte observada en el capítulo 4.

5.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La flexibilidad de los MSED, permitió desarrollar un modelo que simula la evolución del tratamiento de DMAE-NV, a partir de la introducción de variables relevantes de los pacientes afectados, de los fármacos y de los esquemas de tratamiento disponibles.

La estructura del modelo MSED desarrollado presenta la ventaja adicional de poder ser ajustado en forma fácil a preguntas de investigación futuras, nuevas opciones de tratamiento (esquemas o fármacos), o nueva evidencia científica relacionada a los fármacos.

El modelo requiere, para cada análisis, una gran cantidad de tiempo, debido a que desarrolla una microsimulación, es decir, que los pacientes son simulados en forma individual y no como cohortes. Para realizar esto, recalcula las características de cada paciente y actualiza los atributos y acumuladores estadísticos en cada evento. Por cada paciente simulado, el modelo consume un segundo, donde lleva adelante millones de cálculos. Por ejemplo, la simulación de 5000 pacientes requiere entre dos y tres horas.

El análisis final de los resultados promedios de las cohortes se realizó en una hoja de cálculo de Excel independiente. Esto evita que la hoja de cálculo, que lleva adelante la microsimulación, recalculé los valores promedios continuamente, economizando el tiempo de simulación. Estos tiempos podrían acortarse mediante la utilización de programas más eficientes, como “software” especializados en MSED o lenguaje de programación, accesibles solo a especialistas en la temática.

El modelo logró reproducir decisiones clínicas, en función de los diferentes esquemas y tipos de pacientes. A su vez, arrojó resultados similares a los observados en pacientes reales, tanto si, el escenario simulado fue el ideal de un ECA, como si, el contexto definido fuera el correspondiente a la práctica clínica. Esto confirma la capacidad del mismo de representar la evolución de los pacientes, pudiendo utilizarse para extrapolar los resultados de escenarios ya conocidos, por mayor tiempo, o comparar tratamientos que aún no han sido comparados.

En conclusión, se ha construido un modelo que simula la progresión de pacientes con DMAE-NV, y que es capaz de imitar y simular las diferentes opciones terapéuticas, arrojando resultados válidos y consistentes con lo observado en la vida real.

CAPITULO 6

EVALUACION ECONÓMICA BASADA EN UN MODELO DE EVENTOS DISCRETOS

USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-VEGF EN LA TERAPIA DE LA DMAE:

1. INTRODUCCION

La DMAE es una de las principales causas de ceguera no reversible en el mundo, la cual se asocia a considerables costos sociales y económicos. En la actualidad los tratamientos basados en la aplicación de dosis de un fármaco anti-VEGF son considerados de primera elección en el tratamiento de la DMAE-NV. Desde la aprobación del fármaco RNB para su uso en DMAE-NV, se ha discutido mucho respecto a que fármaco anti-VEGF debía utilizarse, si RNB aprobado y avalado por las autoridades sanitarias, o BVZ utilizado en forma *off label*, pero con un costo significativamente menor.

La comparaciones realizadas entre ambos fármacos, incluyendo las informados en capítulos anteriores de esta tesis, demuestran que BVZ sería el fármaco por el cual debería optarse, por no haberse demostrado diferencias significativas de efectividad en condiciones ideales, por estar favorecido en su acceso y ser más efectivo en la práctica clínica (PC), y por sobre todo, por ser mucho menos costoso. Sin embargo, estas conclusiones se realizan a partir de los resultados de dos años de tratamiento y bajo un análisis unilateral, es decir, considerando que el ojo afectado es quien determina la AV del paciente, no siendo esto cierto.

Por otra parte, las diferencias observadas en el número de dosis requeridas por uno y otro fármaco en un esquema PRN, sumado a las diferencias farmacocinéticas y de afinidad por el VEGF, indicarían que RNB presentaría un efecto más duradero que BVZ. Este hecho, a

largo plazo, implicaría un menor número de dosis aplicadas en el paciente, pero fundamentalmente un menor número de reactivaciones de la LNV. Es decir, que las pequeñas diferencias, no significativas, que se observaron a dos años de tratamiento, podrían incrementarse a favor de RNB cuando el horizonte temporal analizado sea más prolongado.

Por otro lado, AFB fue aprobado recientemente como un nuevo fármaco en el tratamiento de la DMAE-NV (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT], 2013). AFB, administrado cada dos meses, ha demostrado tener una efectividad similar al RNB cuando se lo administra siguiendo un esquema de tratamiento FM (Heier y cols., 2013). Su precio por vial es comparable al de RNB, pero se considera costo efectivo debido a la menor frecuencia de inyección requerida en comparación con la administración mensual de RNB. Sin embargo, se requiere comparar el uso de este fármaco en relación a los resultados obtenidos con RNB en otros esquemas, como PRN y TAE, y también comprobar si el uso de AFB resulta costo efectivo cuando el comparador es BVZ.

En el capítulo 4 de esta tesis, se mostró como las condiciones del contexto en que el paciente es tratado pueden influir en la efectividad de los tratamientos, siendo los tiempos de retrasos en el acceso a las dosis, la disminución de la adherencia y la realización de controles sin OCT, tres diferencias claras entre la PC analizada y los ECA que compararon los fármacos en forma directa. En función del fármaco o el esquema que se utilice, la efectividad en la PC puede estar más o menos afectada respecto a la observada en los ECA. De esta forma, un determinado tratamiento puede resultar el más indicado en un contexto no siendo recomendado en otro.

Resulta conveniente evaluar las diferentes alternativas disponibles en el tratamiento de la DMAE-NV, tanto en un contexto ECA como en el contexto actual de la ciudad de Córdoba, determinando cual tratamiento resulta el más costo efectivo en cada contexto y si el uso de las condiciones ideales de ECA resulta costo efectivo si se considera un costo adicional por su aplicación.

2. OBJETIVOS

Determinar mediante un estudio de costo efectividad basado en un MSED, cuál de las alternativas terapéuticas disponibles en el tratamiento de la DMAE-NV presenta, a largo plazo y en diferentes contextos clínicos, la mejor relación costo efectividad.

3. METODOLOGIA

En el capítulo 5 de la presente tesis, se ha explicado en detalle el MSED desarrollado para simular la evolución de los pacientes con DMAE-NV tratados con antiangiogénicos. Este fue utilizado en este capítulo como herramienta para comparar las diferentes alternativas disponibles en el tratamiento de la DMAE-NV. Este modelo diseñado en Microsoft Excel y

Visual Basic, realiza simulaciones individuales por paciente, en donde la AV evoluciona a lo largo del proceso en función de características del propio paciente, del fármaco y del esquema utilizado. Al finalizar la simulación de cada uno de los 1000, 5000 o el número de pacientes que el operador defina, el modelo informa los resultados clínicos subrogados, como el cambio de la AV en los diferentes tiempos y los resultados finales como los AVAC. Para el cálculo de estos últimos fueron considerados los valores de CVRS informados por Brown y cols. (Brown y cols., 2003).

El modelo ha sido diseñado para calcular los costos sanitarios directos relacionados al tratamiento anti-VEGF, que incluyen: 1) los costes asociados al diagnóstico con estudios de retino-fluoresceínografía (RFG); tomografía de coherencia óptica (OCT); y exploración de fondo de ojo 2) los costos asociados a los tratamientos: los costos de las dosis de los fármacos; los costos de administración de las inyecciones intravítreas y de los tratamientos antibióticos profilácticos asociados; y los 3) Los costes de las consultas de seguimiento: que pueden incluir un OCT.

El modelo cuantifica cada uno de los recursos a través de acumuladores estadísticos, diseñados para tal fin y que se denominan <N° de consultas>, <N° OCT>, <N° RFG> y <N° de Dosis>.

No se han considerado costos directos no sanitarios, como el traslado del paciente, ni aquellos asociados a los cuidados informales de los pacientes. Es decir, que el análisis farmacoeconómico se realiza desde la perspectiva del financiador, siendo sus conclusiones validas solo desde esta perspectiva.

Los valores monetarios asociados a cada recursos son los detallados en la Tabla 5.8 del capítulo anterior, que fueron actualizados en Enero de 2016 con un valor de dólar aproximado de U\$14 según datos del Banco Nación Argentina (<http://www.bna.com.ar>).

Considerando las directrices para los estudios de coste efectividad del Mercosur, la tasa de descuento utilizada fue de un 3%, tanto para los costos como para los beneficios (MERCOSUR, 2009).

Los resultados de cada simulación se analizaron de manera diferenciada, pudiendo extraerse conclusiones a partir de considerar la evolución de un solo ojo, el denominado <ojo1> (análisis unilateral) o considerando la evolución de ambos ojos (análisis bilateral); considerando un horizonte temporal de 5 ó 10 años de tratamiento, y también pudiéndose variar el costo asociado a algún recurso (por ejemplo, las dosis de un fármaco o el costo de las consultas) según la necesidad del análisis.

Por otro lado, el modelo realiza un análisis probabilístico de manera que, el valor de las variables relacionadas al paciente y al tiempo de ocurrencia de los eventos se actualiza en forma aleatoria, y no controlada por el operador, en función de los parámetros de las distribuciones incluidas. A mayor número de pacientes simulados, mayor será el número de combinaciones de distribuciones posibles realizadas. El modelo permite comparar hasta seis

alternativas diferentes por simulación. Esto es controlado mediante el tablero de comando del operador quien define el <Fármaco> anti VEGF a utilizarse, el <Esquema> de tratamiento y la <Frecuencia> entre controles, así como también, las condiciones del contexto como la disponibilidad del <OCT> en las consultas, la existencia de <Retrasos en el Acceso> a los fármacos y la posibilidad de que la adherencia disminuya o no a lo largo del tiempo.

Teniendo en cuenta que las comparaciones necesarias que son requeridas para dar cumplimiento a los objetivos son mayores a 6, se realizaron 3 simulaciones de 5000 pacientes cada una, organizadas en la siguiente secuencia:

- 1) RNB vs BVZ en esquema Fijo y PRN;
- 2) RNB vs BVZ vs AFB en esquemas PRN y TAE en las condiciones ECA;
- 3) RNB vs BVZ vs AFB en esquemas PRN y TAE en las condiciones de PC del contexto analizado en capítulo 4.

El umbral de CE de US\$ 44.000, definido según la recomendaciones de la OMS (2002), fue utilizado para determinar si las alternativas podrían considerarse costo-efectivas respecto a su comparador.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Simulación 1: RNB vs BVZ-Esquema Fijo vs PRN

Se realizó una simulación del uso de BVZ y RNB utilizando los esquemas FMy PRN en condiciones ideales, repitiéndose la simulación del uso de los farmacos con el esquema PRN, pero en condiciones de la PC.

La simulación tenía por objetivo extrapolar los escenarios conocidos, que fueron utilizados para la validación del modelo, y evaluar, en un horizonte temporal ampliado, cuál de los fármacos, y bajo que esquema terapéutico, presentaba la mejor relación costo efectividad. Además, se deseaba comparar si las condiciones de los ensayos clínicos resultaban costo efectivas en relación a las condiciones actuales analizadas en el capítulo 4.

La Tabla 6.1 describe el tablero de comando utilizado para esta simulación.

Escenario	C1	C2	C3	C4	C5	C6
<Esquemas>	Fijo	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
<Frecuencia>	Mensual	Mensual	Mensual	Mensual	Mensual	Mensual
<Fármaco>	RNB	RNB	RNB	BVZ	BVZ	BVZ
<OCT>	SI	SI	NO	SI	SI	NO
<Adherencia Perfecta>	SI	SI	NO	SI	SI	NO
<Retraso en Acceso>	ECA	ECA	PC a	ECA	ECA	PC b

La tabla resume las variables que fueron decididas por el operador del modelo en la simulación. <Esquema>= Fijo: Esq. Dosis cada 4 semanas, PRN=Esq. Pro Re Nata (PRN), <Frecuencia> el tiempo interconsulta en fase de mantenimiento es de 30 días <Fármaco>: RNB= 0.5 mg de Ranibizumab, BVZ= 1.25 mg de Bevacizumab <OCT>=Define si se utilizará o no la Tomografía de Coherencia Óptica en las consultas de seguimiento <Adherencia>=Este parámetro define si los pacientes disminuirán su adherencia con el paso del tiempo o la misma se mantendrá constante en 1. <Retraso en Acceso>= Puede adoptar los valores de un ensayo clínico aleatorio (ECA) o los observados en la práctica clínica en la cohorte que utilizó RNB (PC b) o BVZ(PCH a). C1,2,3,4,5 y 6, representa las cada una de las 6 réplicas de la cohorte simulada

La figura 6.5 describe el cambio promedio de la AV en función del tiempo, observado en las diferentes cohortes, en los 10 años de simulación. Se puede observar que los resultados en condiciones de un ECA, difieren en forma considerable de aquellos que se alcanzan en el contexto de la PC analizada. El cambio promedio de la AV, cuando los fármacos son utilizados en un esquema PRN, son siempre negativos al final del seguimiento, pero la diferencia entre los resultados obtenidos, en uno y otro contexto, supera las 30 letras ETDRS. (-0,5, -2,5, -36 y -35 letras ETDRS fue el cambio de las cohortes RNB-PRN-ECA, BVZ-PRN-ECA, RNB-PRN-PC, BVZ-PRN-PC, respectivamente).

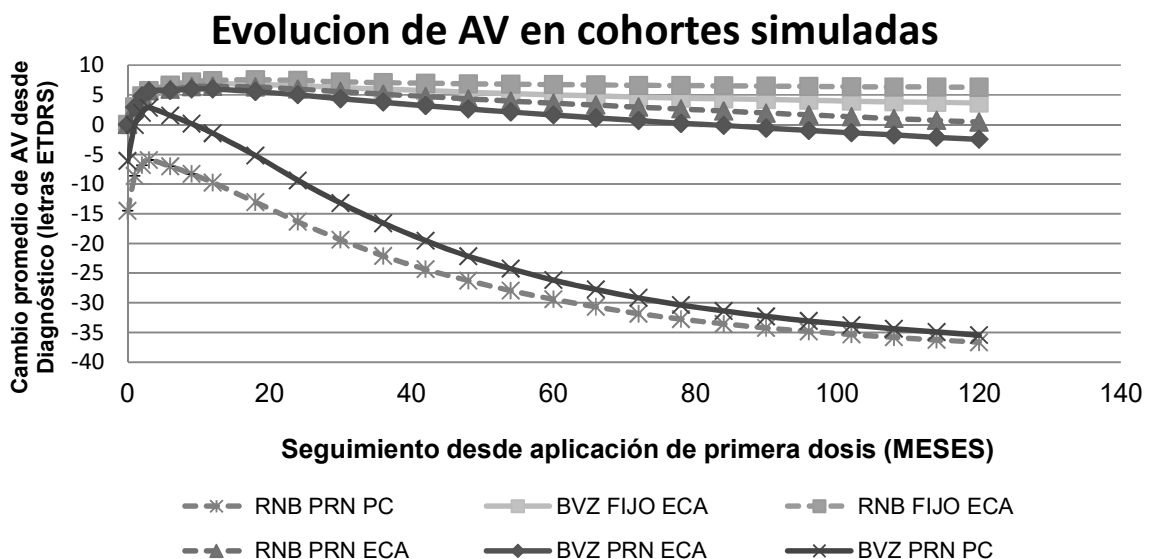


Figura 6.5: Evolución del cambio de AV desde el diagnóstico en función del tiempo en tratamiento observado en las diferentes cohortes tratadas en la simulación.

La Tabla 6.2 resume los costos y las efectividades terapéuticas (expresadas en unidades finales de AVAC) asociadas a cada una de las diferentes alternativas terapéuticas, analizadas en esta simulación, al cabo de 5 y 10 años de tratamiento.

Resultados de Efectividad y Costos de los Diferentes Escenarios Simulados							
Análisis Unilateral		Condiciones Ideales ECA				Contexto PC	
Horizonte temporal	Unidad de Resultado	RNB-Fijo	RNB-PRN	BVZ-Fijo	BVZ-PRN	RNB-PRN	BVZ-PRN
5 años	Efectividad (AVAC)	3,10	3,06	3,08	3,04	2,50	2,64
	Costos (US\$)	\$ 116.271	\$ 64.026	\$ 28.131	\$ 25.630	\$ 38.953	\$ 12.186
10 años	Efectividad (AVAC)	4,81	4,71	4,76	4,65	3,67	3,85
	Costos (US\$)	\$ 177.635	\$ 95.501	\$ 41.946	\$ 38.165	\$ 54.613	\$ 17.244
Análisis Bilateral		RNB-Fijo	RNB-PRN	BVZ-Fijo	BVZ-PRN	RNB-PRN	BVZ-PRN
5 años	Efectividad (AVAC)	3,13	3,09	3,11	3,07	2,58	2,72
	Costos (US\$)	\$ 145.040	\$ 79.633	\$ 34.192	\$ 31.255	\$ 48.203	\$ 14.400
10 años	Efectividad (AVAC)	4,84	4,74	4,79	4,69	3,75	3,92
	Costos (US\$)	\$ 236.070	\$ 126.216	\$ 55.142	\$ 49.443	\$ 68.236	\$ 20.533

Tabla 6.2: Años de Vida Ajustados por Calidad y Costos por Cohorte en un horizonte temporal de cinco y diez años de tratamiento. BVZ=Bevacizumab 1.25 mg RNB=Ranibizumab 0.5 mg; PRN=Esquema Pro Re Nata; Fijo=Esquema de dosis mensuales consecutivas; ECA=Condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio controlado; PC= Práctica Clínica del capítulo 4.

Puede observarse en la Tabla 6.2, que, en condiciones ideales, el tratamiento de RNB, en un esquema Fijo, es la alternativa que ofrece a los pacientes la mayor cantidad de AVAC independientemente del horizonte temporal analizado, o si se realiza un análisis uni o bilateral. En el extremo contrario, se ubica el tratamiento con BVZ en un esquema PRN, el cual otorga los peores resultados en términos de efectividad, pero resulta ser la alternativa menos costosa.

En condiciones de PC, los pacientes (sin OCT, con retrasos en el acceso a los fármacos y con disminución de la adherencia) sufren una sustancial pérdida en AVAC en relación a los resultados que podrían haberse obtenido en condiciones ideales (4,74 vs 3,75 AVAC, luego de 10 años de tratamiento con RNB en E. PRN, en condiciones ECA y PC, respectivamente).

Al igual que se había concluido en el capítulo 4 de esta tesis, de las dos opciones comparadas bajo el escenario de la PC, el BVZ, en un esquema PRN, resultó ser dominante respecto al uso de RNB-PRN, es decir, es más efectivo (3,92 vs 3,75 AVAC) y al mismo tiempo, menos costoso (US\$20.533 vs US\$ 68236).

Las RCEI entre las diferentes alternativas se analizan en la tabla 6.3. La comparación de los RCEI con el umbral de CE definido por la OMS (US\$ 44.000), permiten definir si una alternativa terapéutica puede considerarse CE en relación a otra que se muestra menos efectiva, pero a la vez menos costosa.

Resumen de los RCEI calculados para las diferentes comparaciones					
Comparacion		Analisis unilateral (1 ojo)		Analisis bilateral (2 ojos)	
		RCEI (US\$/AVAC)		RCEI (US\$/AVAC)	
		5 años	10 años	5 años	10 años
Tratamiento en condiciones ideales Vs BVZ-PRN (ECA)	RNB Fijo vs BVZ PRN	\$ 1.510.683	\$ 871.688	\$ 1.896.417	\$ 1.244.180
	RNB PRN vs BVZ PRN	\$ 1.919.800	\$ 955.600	\$ 2.418.900	\$ 1.535.460
	BVZ Fijo vs BVZ PRN	\$ 62.525	\$ 34.373	\$ 73.425	\$ 56.990
Condiciones Ideales vs Condiciones PC	RNB-PRN(ECA) vs RNB-PRN (PC)	\$ 44.773	\$ 39.315	\$ 61.627	\$ 58.566
	BVZ-PRN(ECA) vs BVZ-PRN (PC)	\$ 33.610	\$ 26.151	\$ 48.157	\$ 37.545

Tabla 6.3: Razón Costo Efectividad Incremental (RCEI) expresados en dólares por años de vida ajustado por calidad (US\$/AVAC) de las diferentes comparaciones realizada mediante la simulación. Cuando el RCEI es menor a \$44.000 US\$/AVAC, la alternativa más efectiva, pero mas costosa, puede considerarse costo efectiva.

Los tratamientos en condiciones ideales fueron comparados con la alternativa menos efectiva y menos costosa en dicho escenario, es decir, BVZ en esquema PRN. Se puede observar que si bien en el análisis unilateral, el tratamiento de pacientes en un esquema FM con BVZ podría considerarse costo efectivo respecto al uso de este fármaco en esquema PRN (RCEI= 34.000 US\$/AVAC), esto no es cierto cuando se considera la evolución de ambos ojos, a pesar que una cantidad significativa de pacientes (54%) desarrolló bilateralidad en algún momento de los 10 años de tratamiento.

El tratamiento con RNB nunca resultó ser costo efectivo, bajo ningún tipo de análisis u horizonte temporal. En conclusión, de los tratamientos analizados en condiciones ideales, el uso de BVZ, en un esquema PRN, es el que debiera recomendarse, siempre que las condiciones en las que el paciente sea tratado se asemejen a las que han sido descritas como ideales en este modelo.

Cuando se compara, desde un punto de vista farmacoeconómico, los resultados obtenidos en la PC con aquellos que podrían haberse obtenido si las condiciones fueran las ideales, se observó que el costo adicional de utilizar el OCT en todas las consultas y aplicar mayor cantidad de dosis se justifica, siempre y cuando, el fármaco utilizado fue BVZ.

Cuando se analizan los resultados de RNB, las condiciones ideales resultaron costo efectivas en el análisis unilateral, siendo el valor de RCEI cercano pero superior al valor de la OMS. Como se ha mencionado anteriormente, en este estudio no se han considerado los costos de los cuidados informales de los pacientes que sufran pérdidas de su AV. Cuando estos costos se han evaluado, se ha observado que los mismos representan una buena parte del costo total de la enfermedad y aumentan en función que la mejor AV del paciente disminuye. (Lotery, Zlatava y Loftus, 2007; Cruess y cols., 2008). Sería de esperar que la

inclusión de estos costos en el análisis produzca que las condiciones de idealidad resultaran costo efectivas, en relación a las condiciones de la práctica clínica, aun siendo el RNB el fármaco analizado.

Queda claro que para que las condiciones de un ECA puedan reproducirse, es necesario aplicar un sistema de seguimiento personalizado (SSP) de los pacientes. Estos sistemas son llevados a cabo por una o más personas del centro donde el paciente es tratado. Las tareas de esta/s personas son:

- a) Coordinar los controles oftalmológicos con el paciente y los familiares,
- b) Gestionar las acciones para que las dosis y los estudios de OCT estén disponibles en tiempo y forma,
- c) Optimizar el manejo de los recursos (médicos y tiempos sobre todo) para poder brindar atención de calidad a los pacientes con DMAE y demás pacientes del centro medico.

En los ensayos clínicos estas acciones son llevadas adelante por el coordinador del estudio, quien funciona en el centro de investigación, como mano derecha administrativa del investigador principal. La implementación de un sistema de este tipo, implica un costo adicional al tratamiento, lo cual no fue considerado en forma previa en el marco de la simulación. Sin embargo por medio de la ecuación 6.1, es posible calcular el costo máximo que podría pagarse por este sistema para que el tratamiento continúe considerándose costo efectivo:

$$\text{Costo de SSP} = \text{Umbral CE OMS} * \Delta\text{Efectividad} - \Delta\text{Costo} \quad (6.1)$$

donde, $\Delta\text{Efectividad}$ y ΔCosto son las diferencias entre las efectividades y los costos, relacionados al uso del fármaco en condiciones ideales y en la PC, y Umbral CE OMS es el umbral de costo efectividad de la OMS.

A partir de la Ecuación 6.1, se obtuvo que cuando el fármaco utilizado es el BVZ, el uso de un SSP sería costo efectivo, si el mismo no implicara un costo superior a los US\$5000, por paciente, al cabo de 10 años de tratamiento. Es decir, sería recomendable, desde un punto de vista farmacoeconómico, la implementación de un SSP de los pacientes con DMAE-NV, si el mismo costase menos de U\$500 dólares al año o \$600 (pesos) mensuales.

En conclusión, el BVZ, en un esquema PRN con monitoreo mensual continuo con el uso del OCT es, de las opciones hasta aquí evaluadas, la opción más eficiente en términos de costo efectividad, siendo aquella que debería recomendarse, tanto a las autoridades de las obras sociales como a los médicos tratantes. El financiamiento de un SSP puede considerarse costo efectivo, si el mismo no implica costos superiores a \$600 por pacientes con DMAE-NV.

4.2. Simulación 2: AFB vs RNB vs BVZ-Esquema PRN vs TAE (Condiciones ideales)

En la RS realizada y comentada en el capítulo 3 de esta tesis, no se encontraron estudios que comparasen en forma directa la efectividad de los tres fármacos disponibles en el tratamiento de la DMAE-NV. Es decir RNB vs BVZ vs AFB. Tampoco se encontraron ECA que comparasen el esquema PRN con el nuevo esquema propuesto TAE. Teniendo en cuenta esto, se investigó, por intermedio del MSED propuesto, las efectividades y los costos asociados al uso de las 6 combinaciones posibles de tratamiento (cada fármaco utilizado en un esquema diferente, ver tabla 6.4) para poder inferir cuál de las mismas podría ser el tratamiento más eficiente en términos farmacoeconómicos.

Tabla 6.4: Tablero de Comando de Simulación 2						
Escenario	Esc 1	Esc 2	Esc 3	Esc 4	Esc 5	Esc 6
<Esquemas>	TAE	PRN	TAE	PRN	TAE	PRN
<Frecuencia>	TAE	Mensual	TAE	Mensual	TAE	Mensual
<Fármaco>	RNB	RNB	AFB	AFB	BVZ	BVZ
<OCT>	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<Adherencia Perfecta>	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<Retraso en Acceso>	ECA	ECA	ECA	ECA	ECA	ECA

La tabla resume las variables que fueron decididas por el operador del modelo en la simulación 2. <Esquema>= Esq. Pro Re Nata (PRN), Esq. *Treat and Extend* (TAE); <Frecuencia> Mensual: el tiempo interconsulta en fase de mantenimiento es de 30 días; TAE: el plazo entre inyecciones puede extenderse hasta 24 semanas según lo observado en cada paciente. <Fármaco>: RNB= 0,5 mg de Ranibizumab , BVZ= 1,25 mg de Bevacizumab; 2,0 Aflibercept (AFB)<OCT>=Define si se utilizara o no la Tomografía de Coherencia Óptica en las consultas de seguimiento<Adherencia>=Este parámetro define si los pacientes disminuirán su adherencia con el paso del tiempo o la misma se mantendrá constante en 1. <Retraso en Acceso>= valores de un ensayo clínico aleatorio (ECA), de 1 a 7 días.

Los resultados terapéuticos obtenidos por RNB y BVZ, utilizando un esquema TAE dentro de los 2 primeros años de tratamiento, fueron comparados con aquellos descritos por el estudio LUCAS (Berg K, et 2015), que comparó la efectividad de RNB y BVZ, bajo un esquema de tratamiento TAE, durante 2 años.

Esto se realizó con el objetivo de profundizar la validación del modelo y observar la capacidad del mismo en reproducir dicho escenario. Como puede observarse en las Figuras 6.2 y 6.3, el modelo produjo resultados muy cercanos a aquellos reportados en el estudio LUCAS, tanto en la variable cambio de la AV en función del tiempo (Figura 6.2), como en la variable porcentaje de pacientes agrupados en función de la frecuencia con la que fueron reinyectados a lo largo del tratamiento TAE (Figura 6.3).

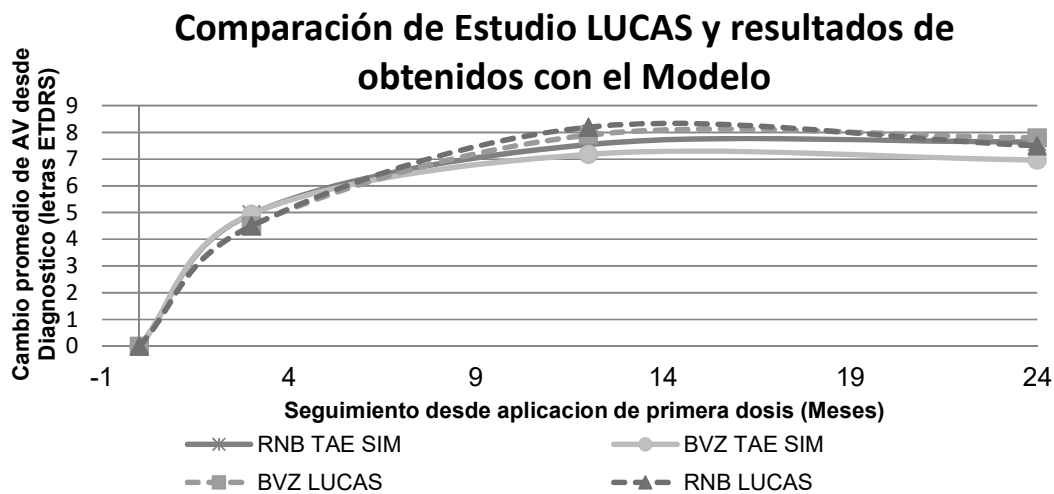


Figura 6.2: Evolución del cambio de la AV de los pacientes simulados y tratados con RNB y BVZ en esquema PRN respecto a los resultados observados por las cohortes respectivas en estudio LUCAS (Berg K, y cols., 2015)

La similitud observada entre los resultados del modelo y los informados en el estudio LUCAS, constituye una prueba más de la capacidad del modelo en reproducir el periodo de tiempo necesario para la reactivación de las LNV, en pacientes con DMAE-NV tratados con BVZ o RNB.

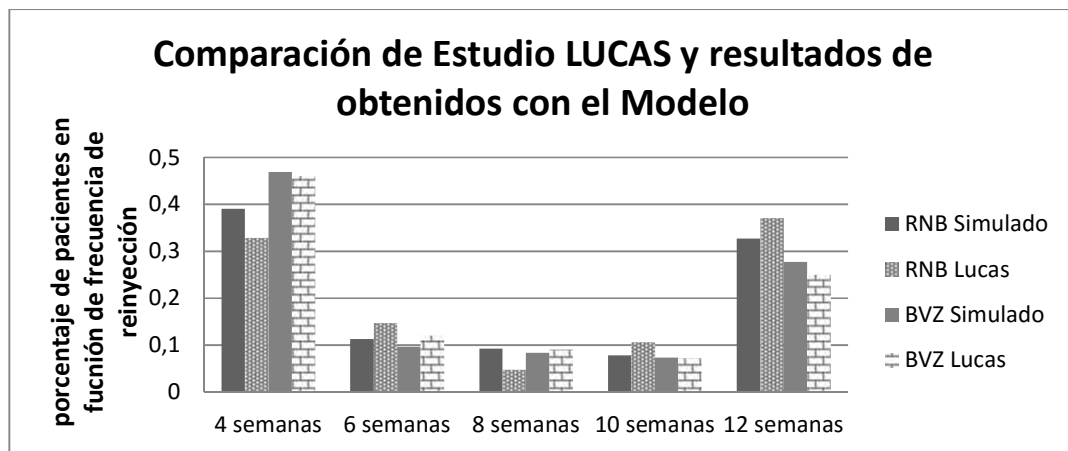


Figura 6.3: El gráfico de barras muestra la distribución de los pacientes según la frecuencia en que fueron inyectados en el esquema Tratar y Extender (TAE).

La figura 6.4 describe el cambio promedio de la AV en función del tiempo, que fue observado en las diferentes cohortes, en los primeros 5 años de simulación. Puede observarse que a 5 años de tratamiento, en un esquema TAE, los pacientes mejoraron en 7.32, 7.08 y 5.6 letras ETDRS, cuando el fármaco utilizado fue AFB, RNB y BVZ, respectivamente. El uso del esquema PRN, condujo a cambios promedio de la AV de 4.5, 3.05 y 1,1 letras ETDRS, con AFB, RNB y BVZ, respectivamente.

Es decir que, independientemente del fármaco utilizado (BVZ, RNB o AFB), los pacientes tratados bajo el esquema TAE obtienen, en todos los casos, resultados superiores a los alcanzados por los pacientes tratados con uno PRN.

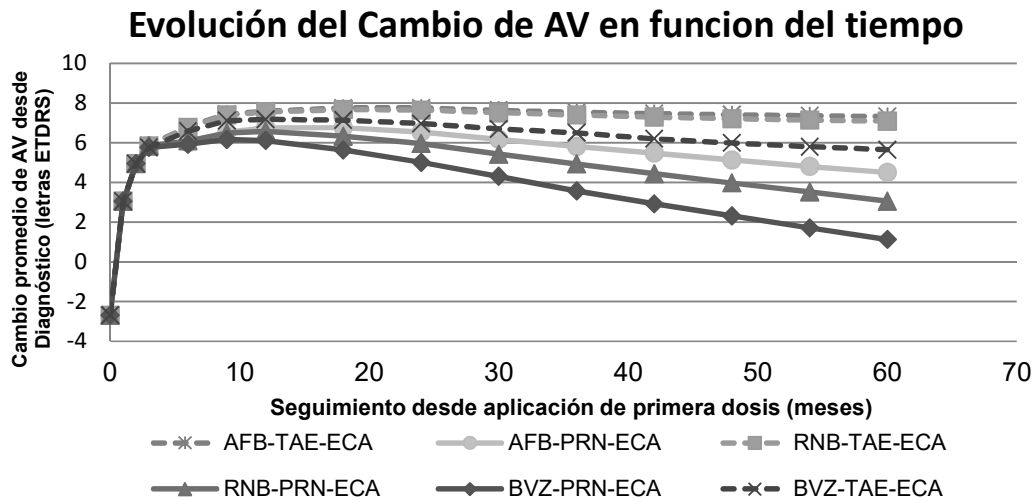


Figura 6.4: Evolución del cambio de la AV, desde el diagnóstico, en función del tiempo de tratamiento.

RNB= 0.5 mg de Ranibizumab , BVZ= 1.25 mg de Bevacizumab; 2.0 Aflibercept (AFB); Esq. Pro Re Nata (PRN), Esq. *Treat and Extend* (TAE);; ECA=Condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio controlado, adherencia perfecta y sin retrasos en acceso a las dosis.

Las diferencias entre el esquema TAE y PRN provienen de la definición del objetivo por el cual se utilizan las dosis intravítreas de los fármacos anti-VEGF. El primero (TAE), utiliza las dosis del fármaco con el objetivo de prevenir la aparición de posibles reactivaciones de las lesiones de la enfermedad, mientras que el segundo (PRN), utiliza las dosis del fármaco para controlar las consecuencias de una reactivación de la lesión ya diagnosticada. En este último caso muchos pacientes pueden perder AV, la cual podría recuperarse completamente mediante la aplicación de una nueva dosis del fármaco. Se podría decir entonces, que el esquema TAE intenta adelantarse o anticiparse a las reactivaciones, mientras el esquema PRN va por detrás de la evolución de la enfermedad. La prevención de este proceso de pérdida y recuperación de la AV del paciente es lo que explicaría los mejores resultados que se observaron en el esquema terapéutico TAE.

En relación a los costos, el uso de las dosis del anti-VEGF cuando el paciente no presenta signos de actividad de la lesión, originó que el número de dosis que se administran en un esquema TAE, sea mayor que en un esquema PRN. A mayor número de dosis, mayores costos de tratamiento. Este incremento, sin embargo, podría compensarse a través de una reducción en el número de consultas oftalmológicas y estudios de OCT, que se produce en aquellos pacientes cuyas frecuencias interconsultas son superiores a las cuatro semanas establecidas por el esquema PRN.

Los costos y efectividades terapéuticas (expresada en unidades finales de AVAC) asociadas a cada una de las diferentes alternativas terapéuticas analizadas en esta

simulación, al cabo de 5 y 10 años de tratamiento, se resumen en la Tabla 6.5. En la misma también se informan los valores de RCEI obtenidos de la comparación de los resultados de la utilización cada fármaco, en un esquema TAE, respecto al uso bajo el esquema PRN.

Tabla 6.5: Años de Vida Ajustados por Calidad y Costos por Cohorte en un horizonte temporal de cinco y diez años de tratamiento.

TIPO DE ANALISIS	Horizonte temporal	Unidad de Resultado	Ranibizumab		Aflibercept		Bevacizumab	
			TAE-ECA	PRN-ECA	TAE-ECA	PRN-ECA	TAE-ECA	PRN-ECA
ANALISIS UNILATERAL	5 años	AVAC	3,10	3,05	3,10	3,06	3,08	3,02
		Costos	\$ 79.510	\$ 63.150	\$ 44.509	\$ 39.404	\$ 22.047	\$ 25.229
		RCEI TAE vs PRN	\$ 327.200		\$ 127.625		Dominate	
	10 años	AVAC	4,80	4,68	4,81	4,72	4,76	4,62
		Costos	\$ 116.683	\$ 94.240	\$ 62.276	\$ 58.004	\$ 31.653	\$ 37.724
		RCEI TAE vs PRN	\$ 187.025		\$ 47.466,67		Dominate	
ANALISIS BILATERAL	5 años	AVAC	3,12	3,08	3,13	3,09	3,11	3,06
		Costos	\$ 97.154	\$ 79.011	\$ 54.165	\$ 49.093	\$ 26.564	\$ 30.917
		RCEI TAE vs PRN	\$ 453.575		\$ 126.800		Dominate	
	10 años	AVAC	4,83	4,71	4,83	4,75	4,79	4,66
		Costos	\$ 149.722	\$ 125.199	\$ 79.283	\$ 76.658	\$ 40.098	\$ 49.091
		RCEI TAE vs PRN	\$ 204.358		\$ 32.812,50		Dominate	

RCEI: Razón Costo Efectividad Incremental entre esquema TAE y PRN del mismo fármaco; BVZ=Bevacizumab 1.25 mg RNB=Ranibizumab 0.5 mg, AFB= Aflibercept; PRN=Esquema Pro Re Nata; TAE= Esquema Tratar y Extender; ECA=Condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio controlado; Costos en Dólares (US\$); RCEI en US\$/AVAC

En el análisis del uso de BVZ, se puede observar que el esquema terapéutico TAE no produjo mejores resultados terapéuticos, que con el uso del esquema PRN (a 10 años de tratamiento en el análisis bilateral los pacientes ganan 4,79 AVAC con esquema TAE y 4,66 AVAC con esquema PRN), sino que se obtienen a un menor costo (US\$40.000 con TAE vs US\$49.000 con PRN). Es decir, que cuando el fármaco elegido es el BVZ, el esquema TAE es “dominante” desde un punto de vista farmacoeconómico (Tabla 6.5).

Cuando el fármaco que se escoge para comparar los esquemas, es el AFB, se observó que la utilización del esquema terapéutico TAE, condujo a un aumento en los costos totales asociados al tratamiento (US\$79.200 con Esquema TAE vs US\$76.600, con Esquema PRN). Sin embargo, dicho incremento en los costos fue compensado, desde un punto de vista farmacoeconómico, con un incremento en los beneficios (4,83 AVAC con esquema TAE y 4,75 AVAC con esquema PRN). El valor de RCEI de 32.812 US\$/AVAC, es inferior al umbral de CE establecido por la OMS (US\$44000), y por lo tanto, la elección del esquema TAE puede considerarse costo efectiva respecto al uso de PRN cuando el fármaco escogido es el AFB (Tabla 6.5).

Cuando el fármaco administrado fue el RNZ, el RCEI obtenido al comparar la efectividad (4,83 AVAC con esquema TAE y 4,71 AVAC con esquema PRN) y los costos (US\$ 149.7000 con esquema TAE y US\$ 125.000 con esquema PRN) asociados al uso de este fármaco, en un esquema TAE y PRN, fue de 204.000 US\$/AVAC, un valor 4 veces por encima del umbral

de la OMS, siendo por tanto, la utilización del esquema TAE no recomendable en este caso (Tabla 6.5).

En relación a la comparación de los fármacos, cuando los fármacos se utilizan bajo el mismo esquema terapéutico (TAE o PRN), el uso de BVZ produjo resultados terapéuticos a 10 años de tratamiento (4,79 AVAC con esquema TAE y 4,66 AVAC con esquema PRN) inferiores a los alcanzados con el RNB (4,83 AVAC con esquema TAE y 4,71 AVAC con esquema PRN) y el AFB (4,83 AVAC con esquema TAE y 4,75 AVAC con esquema PRN) (tabla 6.5).

La observación de los RCEI obtenidos al comparar el uso de los fármacos entre sí (tabla 6.6), muestra que el beneficio adicional obtenido de utilizar RNB o AFB implica respecto a BVZ, no sería suficientes para justificar el elevado costo incremental que el uso de sus dosis. El uso de BVZ en un esquema TAE es dominante respecto al uso de los otros dos fármacos en un esquema PRN, y los RCEI de AFB-TAE y RNB-TAE, respecto a BVZ-TAE, mostraron valores que superaron los 500.000 dólares por AVAC, es decir, 10 veces por encima del umbral de la OMS.

Tabla 6.6 : Años de Vida Ajustados por Calidad y Costos por Cohorte en un horizonte temporal de cinco y diez años de tratamiento

Comparacion		Analisis unilateral (1 ojo)		Analisis bilateral (2 ojos)	
		RCEI 5 años	RCEI 10 años	RCEI 5 años	años
Ranibizumab vs Bevacizumab	RNB TAE vs BVZ TAE	\$ 2.873.150	\$ 2.125.750	\$ 7.059.000	\$ 2.740.600
	RNB TAE vs BVZ PRN	\$ 678.512	\$ 438.661	\$ 1.103.950	\$ 591.947
	RNB PRN vs BVZ TAE	BVZ TAE mas efectivo y menos costoso			
	RNB PRN vs BVZ PRN	\$ 1.264.033	\$ 941.933	\$ 2.404.700	\$ 1.522.160
Aflibercept vs Bevacizumab	AFB TAE vs BVZ TAE	\$ 1.123.100	\$ 612.460	\$ 1.380.050	\$ 979.625
	AFB TAE vs BVZ PRN	\$ 241.000	\$ 129.221	\$ 332.114	\$ 177.600
	AFB PRN vs BVZ TAE	BVZ TAE mas efectivo y menos costoso			
	AFB PRN vs BVZ PRN	\$ 354.375	\$ 202.800	\$ 605.867	\$ 306.300
Ranibizumab vs Aflibercept	RNB TAE vs AFB TAE	AFB TAE mas efectivo y menos costoso			
	RNB TAE vs AFB PRN	\$ 1.002.650	\$ 733.487	\$ 1.602.033	\$ 913.300
	RNB PRN vs AFB TAE	AFB TAE mas efectivo y menos costoso			
	RNB PRN vs AFB PRN	AFB PRN mas efectivo y menos costoso			

RCEI: Razón Costo Efectividad Incremental entre esquema TAE y PRN del mismo fármaco.
 BVZ=Bevacizumab 1.25 mg RNB=Ranibizumab 0.5 mg, AFB= Aflibercept; PRN=Esquema Pro Re Nata; TAE= Esquema Tratar y Extender; ECA=Condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio controlado; Costos en Dólares (US\$); RCEI en US\$/AVAC.

Resulta interesante indagar cuál sería el costo máximo que debiera pagarse por las dosis de RNB y AFB para que estos fármacos puedan considerarse costo efectivos en comparación con la alternativa de utilizar BVZ.

Para responder esta inquietud, se realizó un análisis de sensibilidad variando los costos de las dosis de RNB y AFB en forma porcentual. La Figura 6.5 (figura RCEI vs costo de las dosis) muestra el cambio de RCEI que produjo la administración de AFB o RNB, evaluados en relación a los resultados obtenidos con dosis de BVZ, respecto a la variación porcentual del costo actual del costo de los viales de RNB y AFB.

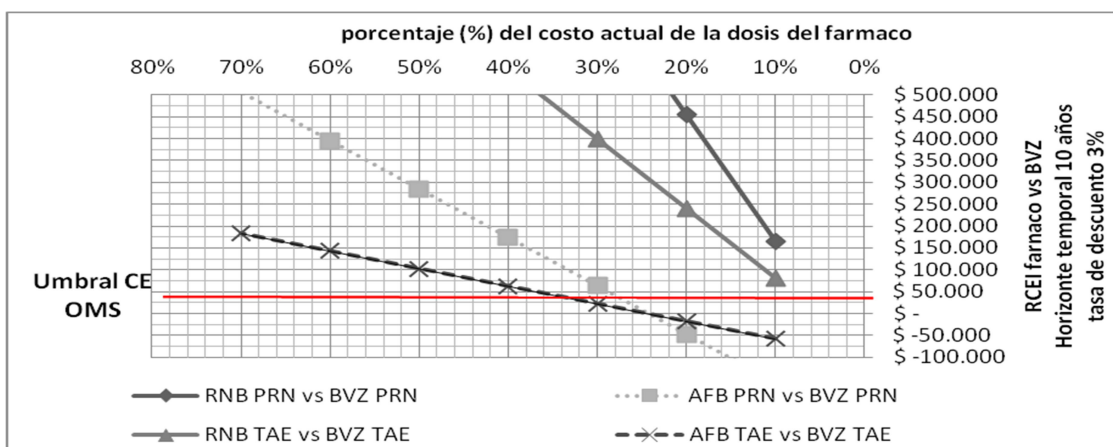


Figura 6.5: Cambio de la Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) respecto a modificación porcentual del precio actual de Aflibercept y Ranibizumab. Ambos fármacos se comparan respecto al uso de Bevacizumab utilizado en el mismo esquema. Esquemas ProReNata (PRN), Tratar y Extender (TAE)

Como puede observarse en la figura 6.5, el AFB costar como máximo el 30% del precio actual, es decir, alrededor de US\$ 400 dólares por dosis, para ser considerada una alternativa farmacéutica costo-efectiva respecto a BVZ. Por su parte, la administración de RNB no resultó costo efectivo ni con una reducción del 90% respecto del precio actual de la dosis.

En conclusión, a menos que las dosis de AFB puedan obtenerse a un costo de un 30% del precio actual, la alternativa terapéutica BVZ-TAE resulto ser la opción terapéutica más eficiente en el tratamiento de pacientes afectados con DMAE-NV bajo estas condiciones, es decir, los pacientes bajo un SSP, con controles oftalmológicos que incluyan el uso del OCT y con los fármacos anti-VEGF disponibles cada vez que requieran utilizarse fármacos.

4.3 Simulación 3: AFB vs RNB vs BVZ-Esquema PRN vs TAE (Práctica Clínica)

Teniendo en cuenta que las conclusiones obtenidas en la simulación 2 solo son válidas en un contexto donde las condiciones del contexto antes mencionadas se cumplan, se decidió repetir la simulación modificando el contexto. Es decir, se utilizaron los mismos tratamientos que en la simulación N°2 (AFB, RNB y BVZ en esquemas TAE y PRN), pero en esta ocasión los pacientes son tratados bajo las condiciones de la práctica clínica (PC) descritas en el capítulo 4 de esta tesis (Tabla 6.7).

Tal como se describió en capítulo 4 de esta tesis, aquellos pacientes que dependían de su obra social para poder acceder al fármaco anti-VEGF, experimentan retrasos promedio en el inicio del tratamiento de 5 meses y un 44% de los mismos pierden más de 15 letras. Teniendo en cuenta que no hace falta realizar una simulación para poder afirmar que estos tiempos deben acortarse, se decidió no incluirlos en esta simulación. Se asignó, a todos los fármacos, los retrasos en el inicio del tratamiento correspondientes a los observados en la cohorte tratada con BVZ en el estudio observacional de esta tesis, lo que se denominó en el modelo PC b.

La tabla 6.7 Tablero de Comando de Simulación 3						
Escenario	Esc 1	Esc 2	Esc 3	Esc 4	Esc 5	Esc 6
<Esquemas>	TAE	PRN	TAE	PRN	TAE	PRN
<Frecuencia>	TAE	Mensual	TAE	Mensual	TAE	Mensual
<Farmaco>	RNB	RNB	AFB	AFB	BVZ	BVZ
<OCT>	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<Adherencia Perfecta>	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<Retraso en Acceso>	PC b	PC b	PC b	PC b	PC b	PC b

Tabla 6.7. Referencias <Esquema>= Esq. Pro Re Nata (PRN), Esq. *Treat and Extend* (TAE); <Frecuencia> Mensual: el tiempo interconsulta en fase de mantenimiento es de 30 días; TAE: el plazo entre inyecciones puede extenderse hasta 24 semanas según lo observado en cada paciente. <Fármaco>: RNB= 0.5 mg de Ranibizumab , BVZ= 1.25 mg de Bevacizumab; Aflibercept 2.0 mg (AFB) <OCT>=Define si se utilizara o no la Tomografía de Coherencia Óptica en las consultas de seguimiento <Adherencia>=Este parámetro define si los pacientes disminuirán su adherencia con el paso del tiempo o la misma se mantendrá constante en 1. NO=la adherencia disminuye. Si=Adherencia constante <Retraso en Acceso>= Puede adoptar los valores de un ensayo clínico aleatorio (ECA) o los observados en la práctica clínica en la cohorte que utilizó Bevacizumab (PCH a) o Ranibizumab (PCH b).

La figura 6.6 describe el cambio promedio de la AV en función del tiempo que fue observado por en las diferentes cohortes en los 10 años de tratamiento de esta simulación. Se observó que la utilización del esquema TAE en el contexto de la PC produce, a 10 años tratamiento, cambios promedio en la AV de los pacientes de -15, -20 y -22 letras ETDRS, según si el fármaco utilizado es AFB, RNB o BVZ, respectivamente. Cuando el esquema utilizado fue PRN, el cambio promedio de la AV fue de -32, -34 y -35 letras ETDRS, según si el fármaco utilizado fue AFB, RNB o BVZ, respectivamente.

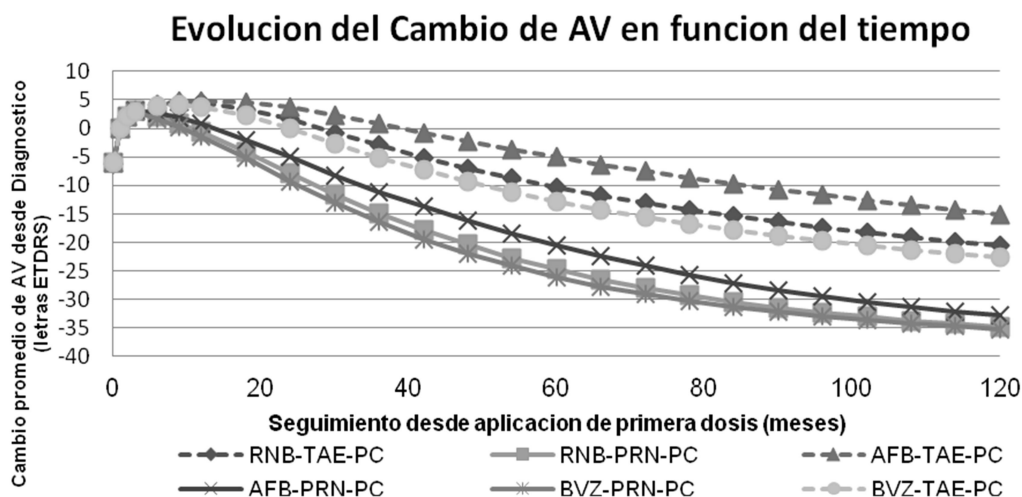


Figura 6.6: Evolución del cambio de AV desde el diagnóstico en función del tiempo en tratamiento

RNB= 0.5 mg de Ranibizumab , BVZ= 1.25 mg de Bevacizumab; 2.0 Aflibercept (AFB); Esq. Pro Re Nata (PRN), Esq. *Treat and Extend* (TAE);; ECA=Condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio controlado, adherencia perfecta y sin retrasos en acceso a las dosis.

Es decir, que independientemente del fármaco utilizado, el esquema más efectivo en este contexto fue el TAE, e independientemente del esquema utilizado, el fármaco más efectivo fue AFB y el menos efectivo fue BVZ. Teniendo en cuenta que AFB es, de los fármacos disponibles, quien mayor duración de acción posee, mientras que, sucede lo contrario con el BVZ, es probable que el tiempo de bloqueo del VEGF sea un factor clave en la obtención de resultados terapéuticos.

La búsqueda de fármacos de acción más duradera o de modificaciones en la farmacocinética de los fármacos ya existentes parecería ser una alternativa válida en la búsqueda de mejorar la efectividad terapéutica del tratamiento de DMAE-NV.

Los costos y efectividades terapéuticas medias en AVAC obtenido por cada una de las diferentes alternativas terapéuticas analizadas, se resume en la Tabla 6.8. Esta tabla además de costos y efectividades, informa: a) los RCEI comparativos del esquema TAE y PRN manteniendo el fármaco anti-VEGF constante, y los b) RCEI comparativos entre de los fármacos, respecto al uso de BVZ, utilizado el mismo esquema.

Tabla 6.8: Años de Vida Ajustados por Calidad y Costos por Cohorte en un horizonte temporal de cinco y diez años de tratamiento							
Horizonte temporal	Unidad de Resultado			AFB-TAE-PCH	AFB-PRN-PC	BVZ-TAE-PCH	BVZ-PRN-PC
Análisis Unilateral		RNB-TAE-PC	RNB-PRN-PC				
5 años	AVAC	2,89	2,66	2,95	2,73	2,85	2,63
	Costos	\$ 58.609	\$ 40.838	\$ 36.102	\$ 25.720	\$ 15.302	\$ 12.191
	RCEI TAE respecto PRN	\$ 77.265,22		\$ 47.190,91		\$ 14.140,91	
	RCEI respecto a BVZ en mismo	\$ 1.082.675	\$ 954.900	\$ 208.000	\$ 135.290		
10 años	AVAC	4,31	3,88	4,44	3,99	4,24	3,84
	Costos	\$ 82.962	\$ 57.486	\$ 49.967	\$ 36.208	\$ 21.849	\$ 17.325
	RCEI TAE respecto PRN	\$ 59.246,51		\$ 30.575,56		\$ 11.310,00	
	RCEI respecto a BVZ en mismo	\$ 873.043	\$ 1.004.025	\$ 140.590	\$ 125.887		
Análisis Bilateral							
5 años	AVAC	2,94	2,74	2,99	2,80	2,90	2,71
	Costos	\$ 71.355	\$ 49.652	\$ 43.682	\$ 31.206	\$ 18.176	\$ 14.355
	RCEI TAE respecto PRN	\$ 108.515,00		\$ 65.663,16		\$ 20.110,53	
	RCEI respecto a BVZ en mismo	\$ 1.329.475	\$ 1.176.567	\$ 283.400	\$ 187.233		
10 años	AVAC	4,36	3,95	4,49	4,06	4,30	3,91
	Costos	\$ 102.750	\$ 71.139	\$ 61.562	\$ 44.661	\$ 26.289	\$ 20.636
	RCEI TAE respecto PRN	\$ 77.100,00		\$ 39.304,65		\$ 14.494,87	
	RCEI respecto a BVZ en mismo	\$ 1.274.350	\$ 1.262.575	\$ 185.647	\$ 160.167		

Tabla 6.8: Años de Vida Ajustados por Calidad y Costos por Cohorte en un horizonte temporal de cinco y diez años de tratamiento. RCEI: Razón Costo Efectividad Incremental entre la cohorte señalada y el comparador indicado.

BVZ=Bevacizumab 1.25 mg RNB=Ranibizumab 0.5 mg, AFB= Aflibercept; PRN=Esquema Pro Re Nata; TAE= Esquema Tratar y Extender; ECA=Condiciones de Ensayo Clínico Aleatorio controlado; Costos en Dólares (US\$); RCEI (Razon Costo efectividad incremental)se expresa en US\$/AVAC.

Las conclusiones que se desprenden de observar los resultados resumidos en la tabla 6.8, son las mismas que en la simulación 2. El esquema TAE puede considerarse costo

efectivo respecto al PRN cuando el fármaco utilizado es BVZ y AFB, respectivamente, pero no es una opción costo efectiva si el fármaco utilizado es RNB.

En lo relacionado a la comparación de los fármacos entre sí, se observó que los tratamientos que utilizan RNB y AFB, permiten a los pacientes obtener mejores resultados terapéuticos que cuando se utiliza BVZ. Sin embargo sus costos adicionales no se justifican desde un punto de vista farmacoeconómico. (RCEI muy superiores al umbral de CE la OMS).

Respecto al análisis de sensibilidad de la variación de los costos de las dosis de RNB y AFB (Figura 6.7), se observó que el costo de cada dosis de AFB debería reducirse en un 65% para que el fármaco pueda considerarse como costo efectivo.

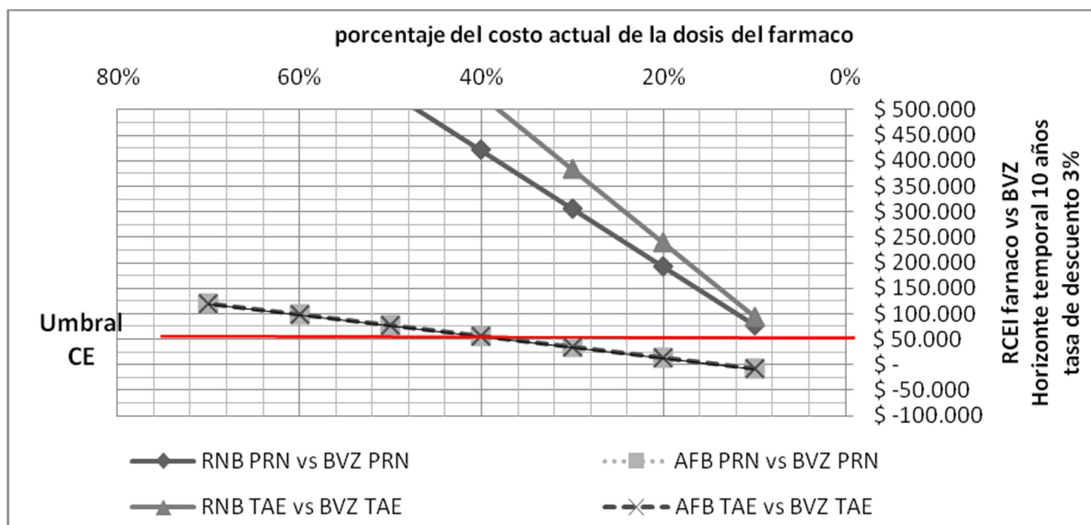


Figura 6.7 Cambio de la Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) respecto a modificación porcentual del precio actual de Aflibercept y Ranibizumab. Ambos fármacos se comparan respecto al uso de Bevacizumab utilizado en el mismo esquema. Esquemas ProReNata (PRN), Tratar y Extender (TAE).

Cabe señalar que, cada vial de Eylea® (Aflibercept) contiene 100 microlitros, equivalentes a 4 mg de AFB, es decir, la cantidad exacta de dos dosis de 50 microlitros o 2 mg de AFB, que es la dosis recomendada. Si bien es cierto que, la ficha técnica indica que “cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo” (EMA, Eylea, 2015), muchos agentes de propaganda medica suelen sugerir la estrategia de dividir el vial para hacer menos costoso el tratamiento. Esta simulación demostró que aun en el escenario hipotético de poder dividir en forma exacta el vial, el tratamiento no resultaría costo efectivo respecto a BVZ.

En conclusión, a menos que las dosis de AFB puedan obtenerse a un costo de un 35% del precio actual, la alternativa terapéutica BVZ-TAE resulto ser la opción terapéutica más eficiente en el tratamiento de pacientes afectados con DMAE-NV, tanto en el escenario ideal de un ECA, como en el contexto de la PC analizado en esta tesis.

Finalmente, la Tabla 6.9 resume la comparación entre los resultados observados en la simulación 2, es decir, en el contexto de un ECA, y los resultados obtenidos en la presente simulación, realizado en el contexto de la PC observado en esta tesis.

En todas las cohortes tratadas, los resultados terapéuticos obtenidos fueron superiores en el escenario de un ECA, pero también se observó un incremento en los costos como resultado de un mayor número de consultas, estudios de OCT y de dosis intravítreas administradas, al cabo de 10 años de tratamiento.

Los RCEI obtenidos a partir de los costos y efectividades incrementales entre los resultados obtenidos por un mismo tratamiento, en diferente contexto, indicaron que sería costo efectivo la reproducción de dichas condiciones, siempre que el fármaco utilizado sea BVZ, pudiéndose también considerar (por la cercanía al valor umbral) el uso de AFB.

Se estimó por medio de la Ecuación 6.1, cuanto es el costo máximo que un financiador podría pagar para poder reproducir las condiciones de un ECA. Es decir, contar con un sistema de seguimiento personalizado SSP, y de esta forma, reproducir los resultados (Tabla 6.9).

Tabla 6.9 Comparación entre condiciones ideales (ECA-simulación 2) y condiciones de la práctica clínica (PC-simulación 3)						
Tratamiento analizado	Resultados ECA (10 años-bilateral)		Resultados PC (10 años-bilateral)		RCEI	Costo SSP
	Costos (Dolares US\$)	Efectividad (AVAC)	Costos (Dolares US\$)	Efectividad (AVAC)	ECA vs PC	Maximo a pagar
RNB en Esquema TAE	\$ 149.722	4,83	\$ 102.750	4,36	\$ 99.940	\$ -
RNB en Esquema PRN	\$ 125.199	4,71	\$ 71.139	3,95	\$ 71.132	\$ -
AFB en Esquema TAE	\$ 79.283	4,83	\$ 61.562	4,49	\$ 52.121	\$ -
AFB en Esquema PRN	\$ 76.658	4,75	\$ 44.661	4,06	\$ 46.372	\$ -
BVZ en Esquema TAE	\$ 40.098	4,79	\$ 26.289	4,3	\$ 28.182	\$ 7.751
BVZ en Esquema PRN	\$ 49.091	4,66	\$ 20.636	3,91	\$ 37.940	\$ 4.545

Tabla 6.9: Se expresan los ratios costo efectividad incremental (RCEI) obtenidos de comparar un mismo tratamiento en el escenario ideal de un ensayo clínico (ECA) respecto a los resultados obtenidos cuando el escenario simulado es el definido como práctica clínica. Se estima el costo máximo que un financiador puede pagar por un sistema de seguimiento personalizado (SSP) de los pacientes que permita obtener los mismos resultados que en un ECA siendo a su vez costo efectivo.

Se observó que, cuando el tratamiento utilizado fue BVZ en un esquema TAE, el costo incremental de un SSP por 10 años podría tomar valores menores o iguales a U\$7500 o, lo que es lo mismo, US\$750 por año (\$900 pesos argentinos mensuales) por paciente. Es decir, que si pudiera implementarse un SSP, que tuviese un costo menor o igual a \$900 mensuales por paciente y que asegurase resultados equivalentes a los obtenidos en un ECA, el mismo sería costo efectivo.

El seguimiento y la adherencia de los pacientes al tratamiento influyen, tanto en la obtención de los resultados terapéuticos satisfactorios en el tratamiento de la DMAE-NV, como en la disponibilidad y la administración de las dosis del fármaco anti-VEGF en sí mismo, hecho que debe ser considerado por las autoridades sanitarias que decidan sobre el tratamiento de estos pacientes.

La decisión va más allá de considerar cual fármaco anti-VEGF se financia, debiéndose asegurar además, que los mecanismos implementados en su provisión del fármaco anti-VEGF sean eficientes. Es decir, que los mismos se entreguen en el tiempo y en la forma correcta.

A su vez, los pacientes deben ser seguidos y tratados con esquemas de tratamientos que pueden resultar más costosos que los actuales, pero que, en definitiva, persiguen el objetivo de evitar las reactivaciones de su enfermedad, las cuales son el principal motivo por el cual fallan los tratamientos de estos pacientes. Para que esto último sea posible, se requiere de mecanismos financieros específicos que permitan a las clínicas oftalmológicas, articular medidas puntuales para un grupo específico de pacientes vulnerables.

5. CONCLUSIONES

- El uso de AFB, en un esquema TAE, fue la alternativa terapéutica que permitió arribar a los mejores resultados terapéuticos, tanto en un escenario ideal de un ECA, como en el contexto de la práctica clínica analizado en esta tesis.
- Los beneficios adicionales del uso de AFB, en un esquema TAE, no justifican los costos adicionales respecto al uso de BVZ, bajo los umbrales de costo-efectividad analizados, a menos que, las dosis de AFB puedan adquirirse con una reducción del 65% del precio actual.
- Tanto en un escenario de ECA como en la PC, el esquema TAE puede considerarse costo-efectivo respecto a PRN cuando el fármaco utilizado es BVZ y AFB, pero no cuando se usa RNB.
- El uso de BVZ, en un esquema TAE, fue la alternativa terapéutica en el tratamiento de la DMAE-NV que resultó ser la más costo-efectiva, tanto en un escenario de ECA como en la PC. Por lo tanto, BVZ-TAE es la opción que debiera recomendarse desde un punto de vista farmacoeconómico.
- El uso de BVZ, en condiciones simuladas de un ECA, resultó costo-efectivo, respecto a su uso en las condiciones definidas como PC. Por lo tanto, la implementación de un SSP de los pacientes, que asegure las mismas condiciones que un ECA, en el contexto de la práctica clínica, por un costo menor o igual a \$900 mensuales por paciente, resultaría costo-efectiva.

CONCLUSIONES GENERALES

A partir de lo expuesto a lo largo del presente trabajo de tesis, se arribó a las siguientes conclusiones generales:

- Los fármacos anti-VEGF, Ranibizumab (RNB) y Bevacizumab (BVZ), no mostraron diferencias clínicamente significativas en la eficacia alcanzada en pacientes con DMAE-NV, cuando los mismos se compararon en el contexto ideal de un ensayo clínico aleatorio (ECA) y bajo el mismo esquema terapéutico.
- El Aflibercept (AFB) y el RNB no mostraron diferencias clínicamente significativas en la eficacia alcanzada en pacientes con DMAE-NV, cuando se los comparó bajo el uso de un esquema terapéutico fijo bimensual y mensual, respectivamente.
- No se encontraron ECA que comparen el uso de AFB y BVZ, así como tampoco, ECA que comparasen AFB y RNB, en otros esquemas terapéuticos distintos al fijo.
- La forma en que las dosis de los fármacos anti-VEGF son administradas, es decir, los esquemas terapéuticos que se utilicen en el tratamiento de los pacientes, pueden repercutir sobre su eficacia, siendo la aplicación fija y mensual de dosis intravítreas más efectiva que la utilización de los esquemas a demanda o Pro Re Nata (PRN).
- En la práctica clínica del contexto de la ciudad de Córdoba, existen condicionantes de la efectividad, tales como, las restricciones en el acceso a los fármacos y la falta de adherencia a los controles, que repercuten sobre la efectividad de los tratamientos, disminuyendo la misma.
- A los dos años de tratamiento, el grupo tratado con el RNB, en el contexto analizado, perdieron un promedio de 16 letras ETDRS de AV, resultado similar al alcanzado por los grupos placebos de los ECA. En el grupo tratado con el BVZ, se observó una disminución de 10 letras ETDRS de AV, resultado similar al obtenido mediante la terapia fotodinámica con Verteporfina, en el contexto de un ECA.
- En el contexto analizado, el costo promedio de dos años de tratamiento, de un paciente tratado con el RNB (\$123.561) duplicó el costo respecto al de un paciente tratado con el BVZ (\$56.618).

- En el contexto de la ciudad de Córdoba, el uso *off label* de BVZ mostró mayor efectividad y menor costo que el RNB. Por tanto, de ambas alternativas, sería la dominante desde el punto de vista farmacoeconómico, es decir, la más eficiente.
- Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos (MSED) capaz de reproducir la patogenia subyacente de la DMAE-NV y los procesos terapéuticos desde una perspectiva clínica. Se obtuvieron resultados muy similares a los observados en los ensayos clínicos de referencia, cuando el escenario de simulación definido es el ideal de un ECA.
- El MSED desarrollado fue capaz de reproducir los condicionantes de la práctica clínica (PC) analizada, obteniéndose resultados terapéuticos similares, según el fármaco que se utilice en la simulación.
- El MSED diseñado fue utilizado para comparar las diferentes alternativas disponibles en el tratamiento de la DMAE, con un horizonte temporal de 10 años y en diferentes escenarios de simulación. Los resultados arrojados mostraron que el uso del Aflibercept, en un esquema TAE, fue la alternativa terapéutica que permitió obtener los mejores resultados, tanto en el escenario ideal de un ECA, como en las condiciones de la práctica clínica (PC).
- Los beneficios adicionales del uso de AFB, en un esquema TAE, no justifican los costos adicionales respecto al uso de BVZ, bajo los umbrales de costo-efectividad analizados, a menos que, las dosis de AFB puedan adquirirse al 35% del precio actual.
- Independientemente del fármaco y del escenario de simulación utilizado, el esquema de tratamiento TAE obtuvo los mayores resultados terapéuticos, siendo su uso costo-efectivo respecto a PRN, cuando el fármaco utilizado es el BVZ y el AFB.
- Tanto, en un escenario de simulación de un ECA como en el contexto definido como PC, el uso de BVZ, en un esquema TAE, fue la alternativa terapéutica que resultó ser la más costo-efectiva siendo, por lo tanto, la opción que debiera recomendarse desde un punto de vista farmacoeconómico.
- El uso de BVZ, en condiciones simuladas de un ECA, resultó costo-efectivo respecto a su uso en las condiciones definidas como PC. Por lo tanto, la implementación de un SSP de los pacientes, que asegure las mismas condiciones que un ECA en el contexto de la práctica clínica, resultaría costo-efectiva.

PROYECCIONES

El presente trabajo de tesis se basó en la utilización de diversas estrategias que permitieron, como se ha establecido anteriormente, arribar a resultados de alta relevancia clínica. Las proyecciones de este estudio pueden ser divididas en aquellas de neto corte terapéutico o clínico, aquellas que aumentan el volumen científico del área de trabajo y por último, las perspectivas relacionadas a los aspectos sanitarios y de políticas de los medicamentos.

Proyecciones terapéuticas

En base a los resultados obtenidos, se prevé avanzar en el modelado matemático de esquemas terapéuticos alternativos incluyendo la aplicación combinada de fármacos con otros mecanismos de acción como los corticoides.

Por otra parte, se planea ampliar la búsqueda sistemática incluyendo diferentes escenarios y nuevas estrategias terapéuticas, aportando una visión dinámica y actualizada de la problemática.

Proyecciones científicas

Uno de los aspectos sobresaliente de este proyecto, fue la incorporación al Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba y a la Unidad de Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), del modelado matemático de simulación de eventos discretos, como una nueva herramienta metodológica. Se prevé utilizar esta herramienta para poner en marcha una nueva línea de investigación para el modelado de situaciones clínicas en otro tipo de patologías y para otros eventos relacionados al diseño de medicamentos, como por ejemplo, la geometría de sistemas de liberación de fármacos o la cinética de liberación de los mismos.

Proyecciones sanitarias y de políticas de medicamentos

Por último y analizando los resultados que se desprenden del acceso a los fármacos evaluados y su impacto en la eficacia terapéutica, se avanzará en un informe respecto a las recomendaciones clínicas que se desprenden de este estudio, a las autoridades sanitarias específicas, en especial, Ministerio de Salud y PAMI.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

- Real JP, Granero GE, De Santis MO, Juarez CP, Palma SD, Kelly SP, Luna JD (2015) Rate of vision loss in neovascular age-related macular degeneration explored. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,253(11):1859-65.
- Real JP, Luna JD, Urrets-Zavalía JA, De Santis MO, Palma SD, Granero GE (2013) Accessibility as a conditioning factor in treatment for exudative age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol,23(6):857-64.
- Real, JP; Tártara I; Allemandi D; Granero, G; Palma SD (2011) Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). ATENCION FARMACEUTICA. (European Journal of Clinical Pharmacy). Barcelona: RASGO EDITORIAL.13 (3). p160 - 171.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abad LE (2007). La mácula. Cambios degenerativos. Barcelona: Ed Glosa.
2. Abraham P, Yue H, Wilson L.(2010). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*, 150(3), 315-324.
3. Adamis AP, Shima DT (2005). The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*, 25(2):111-8.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT] (2009) GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA. Recuperado en Julio de 2015 de http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT][Internet]. DISPOSICION N°2488. Abril de 2013. Recuperado en Julio de 2015 de http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2013/Dispo_2488-13.pdf
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT][Internet]. DISPOSICION N°571/07. Recuperado en Julio de 2015 de http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/
7. Agencia Europea de Medicamento [EMA] (2015). Información del Producto Avastin (Bevacizumab) EMEA/H/C/000582 -II/0087. [en línea]. Recuperado en Diciembre de 2015 de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. Agencia Europea de Medicamento [EMA] (2015). Información del Producto Eylea (Aflibercept) EMEA/H/C/002392 -II/0018. [en línea]. Recuperado en Diciembre de 2015 de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. Agencia Europea de Medicamento [EMA] (2015). Información del Producto Eylea (Aflibercept) EMEA/H/C/002392 -II/0018. [en línea]. Recuperado en Diciembre de 2015 de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. Agencia Europea de Medicamento [EMA]. Información del Producto Avastin (Bevacizumab) EMEA/H/C/000582 -II/0087. [en línea]. Última Actualización: 12/12/2015. Fecha consulta: 22/12/2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
11. Age-Related Eye Disease Study Research Group [AREDS] (2005). Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age- Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report N°. 19. *Ophthalmology*, 112(4):533-9.
12. Age-Related Eye Disease Study Research Group [AREDS] (2015).The Association of Dietary Lutein plus Zeaxanthin and B Vitamins with Cataracts in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 37. *Ophthalmology*, 122(7), 1471-9.
13. Ahfat FG, Zaidi FH (2013). Bevacizumab vs Ranibizumab-an appraisal of the evidence from CATT and IVAN. *Eye (Lond)*, 27(3):289-90.

14. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Lanchulev S, Adamis AP (2003). Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*, 48(3):257-93.
15. ANCHOR Study Group; Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Lanchulev T; (2009). Ranibizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116(1), 57-65.
16. ANCHOR Study Group; Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14):1432-44.
17. Antiplatelet Trialists' Collaboration [APTC] (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 308:81–106
18. Argento, P. C. (2007). *Oftalmología general: introducción para el especialista*. Buenos Aires: Ed. Corpus.
19. Arias L, Armadá F, Donate J, García-Arumí J, Giralt J, Pazos B, Piñero A, Martínez F, Mondéjar JJ, Ortega I, Zlateva G, Buggage R. (2008). Delay in treating age-related macular degeneration in Spain is associated with progressive vision loss. *Eye (London, England)*, 2, 326–333
20. Augustovski F. (2012). Curso de Evaluaciones Económicas. Módulo 5: Evaluaciones Económicas y ETS III. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
21. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Couvillion S, Nasir MA, Rabena MD, Le K, Maia M, Visich JE. (2014). Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*, 98(12), 1636-41.
22. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113(3):363-372.
23. Bakri SJ y Kaiser PK (2006). *Antiangiogenic Agents: Intravitreal Injection*. En Jaffe GJ, Ashton P, Pearson A (Ed.), *Intraocular drug delivery* (Cap 5 p 71-84). New York: Ed. Taylor & Francis Group.
24. Banks, J., Carson, J.S., Nelson, B.L., Nicol, D.M (2001). Discrete-event System Simulation. Prentice Hall International.
25. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, y cols..(2003). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol*, 121(9):1253-68.
26. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, y cols.. (1996). Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*, 87(8):3336—43
27. Barquet A, y Monés J. (2012). New treatment protocols and follow-up in patients with exudative age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol*. , 87, Suppl 1:10-7.
28. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, Henschien H, Fossen K, Markovic S, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R (2015). Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to

- the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology*, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.018. Epub 2015 Oct 21
29. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R (2015). Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*, 122(1):146-52.
 30. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, y cols. (1995). An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*, 39(5):367-74.
 31. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S (2011). Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*, 59(3):191-6.
 32. Briggs M, Sculpher K, Claxton (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* (1st ed.), Oxford University Press, Oxford.
 33. Brown EG, Wood L, Wood S (1999). The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*, 20(2):109-17
 34. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J (2003). Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol*; 48:204–23
 35. Casten RJ, Rovner BW., Tasman W. (2004). Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol*, 15, 181-3.
 36. CATT Research Group[CATT], Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 364(20):1897-908
 37. CATT Research Group[CATT], Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd (2012) Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 119(7):1388-98.
 38. Charles M, Charles N, Zompa T, Miguens M y Charles D (2007). Uso de bevacizumab intravitreo para el tratamiento de las neovascularizaciones coroideas secundarias a degeneración macular relacionada con la edad. Resultados a corto plazo. *Oftalmol clin exp.issn 1851-2658*, 1(2):19:24
 39. Ciapponi, Agustín (2013) Ensayos aleatorizados de no inferioridad y de equivalencia. Evidenci, 16 (9): 92-94. Disponible en: www.evidencia.org
 40. Clark SJ, Perveen R, Hakobyan S, Morgan BP, Sim RB, Bishop PN, Day AJ (2010). Impaired binding of the age-related macular degeneration-associated complement factor H 402H allotype to Bruch's membrane in human retina. *J Biol Chem* ,285(39):30192-202.
 41. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, y cols., (1990). Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity and promotes monocyte migration. *J Exp Med*, 172(6): 1535--45
 42. Clemons TE, M. R., & Group., A.-R. E. (2005). Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*, 112(4), 533-9.

43. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, Schneider V; LUMIERE Study Group (2013). Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitrealranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*, 33(3):474-81.
44. Consejo Argentino de Oftalmología [CAO](Enero 2016). Nomenclador Nacional Indicativo. Recuperado en Enero de 2016 de: <http://oftalmologos.org.ar/servicios/nomenclador>
45. Cruess A, Zlateva G, Xu X, Rochon S. (2007). Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. *Can J Ophthalmol*, 42, 836–43.
46. Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L (2006). Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Aten Primaria*, 38(1):51-7
47. Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W. InfoStat versión 2016. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
48. Ding X, Patel M, Chan CC (2009) Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 28(1):1-18.
49. Eddy DM (2006). Accuracy versus transparency in pharmacoeconomic modelling: finding the right balance. *Pharmacoeconomics*, 24:837–44.
50. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315, pp. 629-34
51. El-Mollayess GM, Mahfoud Z, Schakal AR, Salti HI, Jaafar D, Bashshur ZF (2012) Fixed-interval versus OCT-guided variable dosing of intravitreal bevacizumab in the management of neovascular age-related macular degeneration: a 12-month randomized prospective study. *Am J Ophthalmol*; 153(3):481-489.
52. Elshout M, van der Reis MI, Webers CA, Schouten JS (2014). The cost-utility of aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration compared to bevacizumab and ranibizumab and the influence of model parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252(12):1911-20.
53. Engelbert M, Zweifel S, y Freund K (2010). Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified “treat and extend” dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*, 30, 1368–1375
54. Fauser S, Schwabecker V, y Muether PS (2014). Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 158(3):532-6.
55. Fernández F., Fernández Pérez J. y Ferreiro López S. (2003). *Oftalmología en atención primaria* (2da Ed). Jaen: Ed. Formación Alcalá.
56. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R.(2006). Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* (26), 859-70.
57. Ferreira González I, Urrutia G, Alonso-Coello P (2011). Systematic reviews and meta-analysis: Scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*, 64:688-96. Recuperado en Oct 2014 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719182>

58. Friedman D, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, 106, 1049-1055.
59. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer, WJ, Puliafito, CA, Davis JL, Flynn, HW, & Esquiabro M (2007). An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*, 4, 566–583.
60. Fung, A., Lalwani, G., Rosenfeld, P., Dubovny, S., Michels, S., Feuer, W., y otros. (2007). An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*, 143, 566–583.
61. GEFAL Study Group [GEFAL], Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G (2013). Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*, 120(11):2300-9.
62. Geneser F (2000) *Histología: Sobre base biomoleculares* (3ra Ed). Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana S.A.
63. Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M (2011). Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249(5):653-62.
64. Gisbert JP, Bonfil X (2004). Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used?. *Gastroenterol Hepatol*, 27(3):129-49.
65. Gohdes DM, Balamurugan A, Larsen BA, Maylahn C. (2005). Age-related eye diseases: an emerging challenge for public health professionals. *Prev Chronic Dis*, 2(3):A17.
66. Gohel PS, Mandava N, Olson JL, Durairaj VD (2008). Age-related macular degeneration: an update on treatment. *Am J Med*. Apr; 121(4):279-81.
67. Gómez-Ulla F, Fernández M, Marticorena J (2005). Hallazgos clínicos y angiográficos en la degeneración macular asociada a la edad exudativa. En: Monés J, Gómez-Ulla F, (Ed.), *Degeneración macular asociada a la edad* (p 109-134). Barcelona: Prous Science;.
68. González-Pier E, Gutiérrez-Delgado C, Stevens G, Barraza-Lloréns M, Porrás-Condey R, Carvalho N, Loncich K, Dias R, Kulkarni S, Casey A, Murakami Y, Ezzati M, & Salomon J (2007). Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el Sistema de Protección Social en Salud de México. *Salud Pública de México*, 49 (Supl. 1), s37-s52. Recuperado el 15 de Noviembre de 2015, de http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-363420070007000008&lng=es&tlng=es.
69. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. (2010). A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 17(11): 2134-40.
70. Hapani S, Chu D, Wu S (2009). Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 10(6):559–68.

71. HARBOR Study Group [HARBOR]; Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, Rubio RG, Lai P (2014). Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 121(11):2181-92.
72. HARBOR Study Group [HARBOR]; Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P (2013). Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 120(5):1046-56.
73. Heeg BM, Damen J, Buskens E, y cols. (2008). Modelling approaches: the case of schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, 26:633–48.
74. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, y cols.; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(12):2537-48.
75. Hernandez-Pastor LJ, Ortega A, Garcia-Layana A, Giraldez J (2008). Cost-effectiveness of ranibizumab compared with photodynamic treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ther*, 30(12):2436-51
76. Herney Andrés García-Perdomo (2015). Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb*, 24(1):28-34.
77. Higgins J, Green S (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; Recuperado el 1 Ene 2015 de www.cochrane-handbook.org
78. Higgins JP y Thompson SG (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 21:1539-58.
79. Hillier, F. Lieberman, G (2003). *Investigación de Operaciones*. (7ma Ed.). México: Ed. McGraw Hill.
80. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S (2011). Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 95(10):1424-6
81. Holladay JT (1997). Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg*, 13(4):388-91.
82. Holz FG, Tadayoni R, Beatty; y cols. (2015). Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 99(2):220-6
83. Horsley W. (2009). Bevacizumab (Avastin) in the management of neovascular age-related macular degeneration. North East Treatment Advisory Report. Recuperado en Julio de 2015 de <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Bevacizumab%20for%20AMD.%20NETAG%20appraisal%20report.%20April%202009.pdf>
84. Hörster R, Ristau T, Sadda SR, Liakopoulos S (2011). Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249(5):645-52.

85. Hurley SF, Matthews JP, Guymer RH (2008). Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cost Eff Resour Alloc*.24;6:12.
86. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. (2013). ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*, 16:231–50
87. Instituto Nacional de Estadística y Censos [INDEC] (2014). Proyecciones y estimaciones / Tablas de mortalidad 2008-2010. Recuperado en Junio de 2015 de http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=24&id_tema_3=86
88. IVAN study investigators [IVAN]; Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC (2013). Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*, 382(9900):1258-67.
89. IVAN Study Investigators [IVAN], Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC (2012). Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, 119(7):1399-411.
90. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*; 17(1):1-12
91. Jonasson F, Thordarson K. (1987). Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in the eastern region of Iceland during 1980 through 1984. *Acta Ophthalmol* 1987, 182:S40-S43.
92. Karnon J (2003). Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: markov processes versus discrete event simulation. *Health Econ*, 12:837–48.
93. Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. (1995). Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye (Lond)*, 9 (Pt 6):763-71.
94. Klein R, Klein BE, Linton KL (1992). Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 99(6):933-43.
95. Kourlas H y Abrams P (2007). Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther*, 29:1850-61
96. Kourlas H, Schiller DS(2006). Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther*, 8(1):36-44.
97. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M (2009) A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*, 148(1):43-58.
98. Laporte J (2001). *Principios Básicos de Investigación Clínica*. (2da Ed.) Barcelona: Astrogénica.
99. Leon Rodríguez R, Santana Porbén S, Collazo Herrera M, Barreto Penié J (2003). Costo-efectividad de intervenciones alimentario-nutrimientales vs. Hospitalización en pacientes colorrectales. *Rev Cubana Farm*, Ciudad de la Habana, 37(1). Recuperado en Mayo de 2015

- de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000100002&lng=es&nrm=iso
100. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Asmoniene V, Zaliūniene D, Jasinskas V (2010). Factors determining age-related macular degeneration: a current view. *Medicina (Kaunas)*, 46(2):89-94.
 101. Llorca J, Delgado-Rodríguez M (2014). Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos: estimadores de la probabilidad de suceso. *Gac Sanit [revista en la Internet]*18(5): 391-397. Recuperado en Julio de 2015 de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112004000700009&lng=es.
 102. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J (2007). Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*, 91(10):1303-7.
 103. Weinstein m, O'Brien B., Hornberger J., y cols. (2003). Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices-modeling studies. *Value Health*, 6 pp. 9–17
 104. Macular Photocoagulation Study Group [M.P. S.G.] (1994). Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 112(4):489-99.
 105. Macular Photocoagulation Study Group [M.P. S.G.] (1991). Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 109 (8), 1109-1114.
 106. Macular Photocoagulation Study Group [M.P. S.G.] (1995). The influence of treatment extent on the visual acuity of eyes treated with Krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 113(2):190-4.
 107. Magdelaine-Beuzelin C, Pinault C, Paintaud G, Watier H. (2010). Therapeutic antibodies in ophthalmology: Old is new again. *MAbs*, 2(2), 176-80.
 108. MANTA Research Group[MANTA]; Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S (2013). A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 97(3):266-71
 109. Mantel I, Deli A, Iglesias K y cols. (2013). Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251: 697–704
 110. MARINA Study Group; Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14):1419-31.
 111. Martín, JLR. Tobías Garcés A, Seoane Pillado T (2006). Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida: el concepto salud a través de la síntesis de la evidencia científica. Toledo, España: Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM).
 112. Martín, R y Vecilla G(2010). *Manual De Optometría* (1ª ed.). Editorial Médica Panamericana S.A.

113. Mengarelli C, Augustovski, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L (2015) Ranibizumab, bevacizumab y Aflibercept para degeneración macular asociada a la edad. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 398, Recuperado en Diciembre 2015 de <http://www.iecs.org.ar/>
114. MERCOSUR (2009) /XXX N° 11/ P. RES N° 06/09 "Directrices Metodológicas para Estudios de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias". SGT N° 11 – Montevideo, 09/X/09. Recuperado en Diciembre de 2015 de <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000626cnt-4-guia-evaluacion-econ.pdf>
115. Michels S, Rosenfeld PJ (2005). Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis. *Klin Monbl Augenheilkd*, 222(6):480-4.
116. Ministerio de Salud (2002). Resolución 201/2002. Programa Médico Obligatorio de Emergencia (PMOE). Recuperado de http://www.sssalud.gov.ar/pmo/res_s_02_201.pdf
117. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. (1995). Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology*, 102, 1450-60.
118. Mitra RA, Pollack JS (2006). Preferences and Trends Mini-Survey: Avastin Usage. Chico, CA: American Society of Retinal Specialists; 2006.
119. Molinero LM (2003). Meta-análisis. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión; Recuperado en Diciembre de 2015 de <http://www.seh-lelha.org/pdf/metaanalisis.pdf>
120. Mones, J (2007) Bevacizumab o Ranibizumab, o La Leyenda de Robin Hood y el Rey Ricardo. *Arch Soc Esp Oftalmol* [online], 82 (9):529-530 . Recuperado en Julio 2015 de <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000900001&lng=es&nrm=iso>.
121. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V, Allen PC, Valverde CR, Meng YG, Fei DT, Fourre KM, Ryan AM. (1999). Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics and safety of 125I-labeled full-length and fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*, 27, 536--544.
122. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. (2006). Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, 113(11):2002.e1-12
123. Muether, P. S., Hermann, M. M., Viebahn, U., Kirchhof, B., & Fauser, S. (2012). Vascular endothelial growth factor in patients with exudative age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmology*, 10, 2082–2086.
124. Ng EW, Adamis AP.(2005)Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*, 40(3):352-68
125. Oliver-Fernandez, A., Bakal, J., Segal, S., Shah, G. K., Dugar, A., & Sharma, S. (2005). Progression of visual loss and time between initial assessment and treatment of wet age-related macular degeneration. Canadian journal of ophthalmology. *Journal canadien d'ophtalmologie*, 3, 313–319.
126. Organización Mundial de la Salud [OMS] (1986) Uso racional de los Medicamentos Informe de la Conferencia de Expertos Nairobi, 25-29 de Noviembre de 1985. Recuperado en Diciembre de 2015 de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21286es/s21286es.pdf>

127. Organización Mundial de la Salud [OMS] (2002). Informe Sobre la Salud en el Mundo 2002. Reducir los riesgos y promover una vida sana. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. Pág.114. Recuperado en Diciembre de 2015 de: <http://www.who.int/whr/2002/es>
128. Organización Mundial de la Salud [OMS](2015). WHO | Table: Threshold values for intervention cost-effectiveness by Region. [online] Recuperado en Diciembre de 2015 de: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/.
129. Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2015). Cursos de aprendizaje en línea ProVac:Curso 1 – Introducción a Evaluaciones Económicas I. [online]. Recuperado en Julio 2015 de http://www.paho.org/provac/dmdocuments/1cursointroe_sp.pdf .
130. Oubraham H., Cohen S., Samini S., Marotte D., Bouzaher I., Bonicel P., y otros. (2011). Inject and extend dosing versus dosing as needed: A comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 31, 26-30.
131. Oubraham, H, Cohen S Y, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, Fajnkuchen F, Tadayoni R (2011). Inject and Extend Dosing Versus Dosing as Needed: a Comparative Retrospective Study of Ranibizumab in Exudative Age-related Macular Degeneration. *Retina*,3: 26–30.
132. Palma Pérez S, Delgado Rodríguez M (2006). Practical considerations on detection of publication bias. *Gac Sanit*, 20 Suppl 3:10-6
133. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ (2012) Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 15(2):171-85.
134. Patrick D, Erickson P. (1993). *Health Policy, Quality of Life: Health Care Evaluation and Resource Allocation*. New York: Oxford University Press.
135. Pauleikhoff D (2005). Neovascular age-related macular degeneration: Natural History and Treatment Outcomes. *Retina*, 25(8), 1065-84.
136. Philips, L Bojke, M Sculpher, y cols. (2006) Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*, 24, pp. 355–371
137. Pinillo L. y Cañedo Andalia R. (2005). El MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos Medline. *ACIMED*,13(2): 1-1. Recuperado en Diciembre de 2015 de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352005000200006&lng=es.
138. Pinto JL, Ortún-Rubio V. y Puig-Junoy J. (2001). El análisis coste-efectividad en sanidad. *Aten Primaria*, 27, 275-78
139. Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H (2011). The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *J Med Econ*, 14(1):36-46.
140. Rakic JM, Lambert V, Munaut C, Bajou K, Peyrollier K, Alvarez-Gonzalez ML, Carmeliet P, Foidart JM, Noël (2003) Mice without uPA, tPA, or plasminogen genes are resistant to experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(4):1732-9.
141. Real J.P, Palchik V, Salamano M, Traverso M.L, Palma S.D (2012). Off-label use of medicines in Argentina. Who wins and who loses?. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 14 (2-4): 209-222.

142. Real JP, Luna JD, Urrets-Zavalía JA, De Santis MO, Palma SD, Granero GE (2013). Accessibility as a conditioning factor in treatment for exudative age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*, 23(6):857-64.
143. Real JP, Granero GE, De Santis MO, Juárez CP, Palma SD, Kelly SP, Luna JD (2015). Rate of vision loss in neovascular age-related macular degeneration explored. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 253(11):1859-65.
144. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N (2008). Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 145(2):239-248.
145. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 82(11):844-51.
146. Revuelta A. (2012). Técnica de exploración del fondo de ojo. *AMF*, 8(7):383-387.
147. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, Gonzalez S, Feuer WJ, Lin RC, Lalwani GA, Nguyen JK, Kumar G (2006). Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 26(5):495-511.
148. Rodríguez Barrios J., Serrano D., Monleon T., y Caro J. (2008). Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. *Gac Sanit [online]*. 22 (2):151-161 . Recuperado en Marzo de 2016 de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112008000200012&lng=es&nrm=iso
149. Rodríguez JM (2004). Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farmacia Hospitalaria*, 28: 4
150. Rosenberg EA, y Sperazza LC. (2008). The visually impaired patient. *Am Fam Physician*. 77(10), 1431-6
151. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA (2005). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36(4), 331-5.
152. Royal College of Ophthalmologists (2013) Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. Recuperado en 2015 de [://www.rcophth.ac.uk/](http://www.rcophth.ac.uk/)
153. Rubio-Terrés C, Echevarría A (2006). Modelos de Markov: una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics*, 2:71–8.
154. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F, y cols.. (2009). Sociedad Española de Retina y Vítreo. [Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 84(7):333-44.
155. Sacristán JA, Badía X, Rovira J (1995). *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos.
156. Sánchez-Pedraza, Ricardo; Gamboa, Oscar; Díaz, Jorge A (2008). Modelos empleados para la toma de decisiones en el cuidado de la salud / Models used for decision-making in health care. *Rev. salud pública*, 10(1):178-188

157. Santos, C., Pimenta, C., & Nobre, M. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511. Recuperado en Diciembre de 2015 de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en.
158. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Heier JS y cols. (2014). Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 121(1):193-201.
159. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group (2010). Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*, 118(5):831-9.
160. Schmucker C, Antes G, Lelgemann M (2010). A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248(3):451-2;
161. Scholler A, Richter-Mueksch S, Weingessel B, Vécsei-Marlovits PV (2014). Differences of frequency in administration of ranibizumab and bevacizumab in patients with neovascular AMD. *Wien Klin Wochenschr*, 126(11-12):355-9.
162. Servicio Nacional de Rehabilitación. Ministerio de Salud, Argentina (2012). Disposición N° 2230/2012. Recuperado en Julio de 2015 de <http://infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/190000-194999/194635/norma.htm>
163. Shen JK, Dong A, Hackett SF, Bell WR, Green WR, Campochiaro PA. (2007) Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol*, (12):1301-8.
164. Soto Álvarez, J (2009). Modelos de simulación de eventos discretos: ¿por qué, cómo y cuándo?. *Pharmaco Economics*, 6(3):83-89
165. Spaide (2007). Ranibizumab According to Need: a Treatment for Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 143: 679–680.
166. Spaide (2009). The As-needed Treatment Strategy for Choroidal Neovascularization: a Feedback-based Treatment System. *Am J Ophthalmol*, 148: 1–3.
167. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ (2006). Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 26(4):383-90.
168. Stafford RS (2008). Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*, 358(14):1427-9.
169. Steinbrook R (2006). The price of sight-ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*, ;355(14):1409-12.
170. Stewart MW. (2014). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 7(2):167-80.
171. Strauss, O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*, 85(3), 845-81.
172. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, Houranieh A, Feinberg EB (2010). Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*,; 24(11):1708-15.

173. Superintendencia de Servicios de Salud (2015) Anexo II-Catalogo de Prestaciones Programa Medico Obligatorio. Recuperado en Julio 2015 de http://www.sssalud.gov.ar/pmo/new/anexo_II.pdf
174. SUSTAIN Study Group[SUSTAIN]; Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurengi G(2011). Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*, 118(4):663-71.
175. Tano Y, y Ohji, M. (2010). EXTEND-1: Safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 88, 309-316.
176. The Angiogénesis Foundation. (s.f). The science of AMD: Una explicación ilustrada de la DMAE húmeda. Recuperado el 15 de Diciembre de 2015, de http://www.scienceofamd.org/wp-content/uploads/2011/12/Visor_de_Presentacion_APRENDA.pdf
177. The Royal College of Ophthalmologists (2013). Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. Recuperado en Mayo de 2015, de <http://www.rcophth.ac.uk/>;
178. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy Study Group [TAP] (1999). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol*, 117(10):1329-45.
179. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. (1999) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol*;117(10):1329-45.
180. TREX-AMD Study Group; Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, Abdelfattah NS, Sadda SR (2015). Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology*, 122(12):2514-22.
181. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Bunce C, Xing W; ABC Trial Investigators (2010). Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*, 340:c2459.
182. U S Food and Drug Administration (2011). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION EYLEA™ (aflibercept) Injection. Recuperado de http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125387lbl.pdf
183. Ueta T, Iriyama A, Francis J, Takahashi H, Adachi T, Obata R, Inoue Y, Tamaki Y, Yanagi Y (2008). Development of typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in fellow eyes of Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 146(1):96-101.
184. Urquia Moraleda A Y Villalba C (2013). *Modelado y Simulación de Eventos Discretos* (ebook). España: Uned. Universidad Nacional de Educación a Distancia.

185. Van Gestel A, Severens JL, Carroll AB, y cols. (2010). Modeling complex treatment strategies: construction and validation of a discrete event simulation model for glaucoma. *Value Health*, 13:358–67
186. Vasen W., & Fiorentino R (2006). Farmacovigilancia: Una herramienta poco utilizada. *Medicina (Buenos Aires)*, 66(3), 257-262. Recuperado en Diciembre de 2015, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000300013&lng=es&tlng=es.
187. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization [V.I.S.I.O.N.] Clinical Trial Group, C. U. (2006). Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 113(9), 1508.e1-25.
188. Verbraak FSR, Mitchell P, Holz F, Inhoffen W, Weichselberger A (2009). SUSTAIN study: evaluating visual acuity recovery after a single ranibizumab re-treatment in patients with neovascular AMD. 9th EURETINA Congress. Nice, France.
189. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. (1995). The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 102, 205-10.
190. Walley, T., Haycox, A. y Boland, A. (2005). *Farmacoeconomía*. Madrid: Elsevier
191. Weinstein MC (2006). Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 24: 1043–53.
192. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ (1996). Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 80(4):363-6.
193. Wiechers, E. (2014). *Oftalmología en la práctica de la medicina* (4ta Ed). Nueva York: McGraw-Hill.
194. Williams RA, Brody BL., Thomas RG., Kaplan RM., Brown SI.(1998). The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 116(4), 514-20.
195. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 22(1):1-29.
196. Wolf, S. (2008). Current status of anti-vascular endothelial growth factor therapy in Europe. *Jpn J Ophthalmol*, 52(6), 433-9.
197. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrbach K, Probst C, Sledge I (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 115(1):116-26.
198. Zerda A; Velásquez G; Tobar F; Vargas JE (2001) Sistemas de seguros de salud y acceso a medicamentos - Estudios de casos de Argentina, Colombia, Costa Rica, Chile, Estados Unidos de América y Guatemal. Argentina. Pan American Health Organization
199. Zhang Y, Yao Z, Kaila N, Kuebler P, Visich J, Maia M, Tuomi L, Ehrlich JS, Rubio RG, Campochiaro PA. (2014). Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 121(11):2237-46.