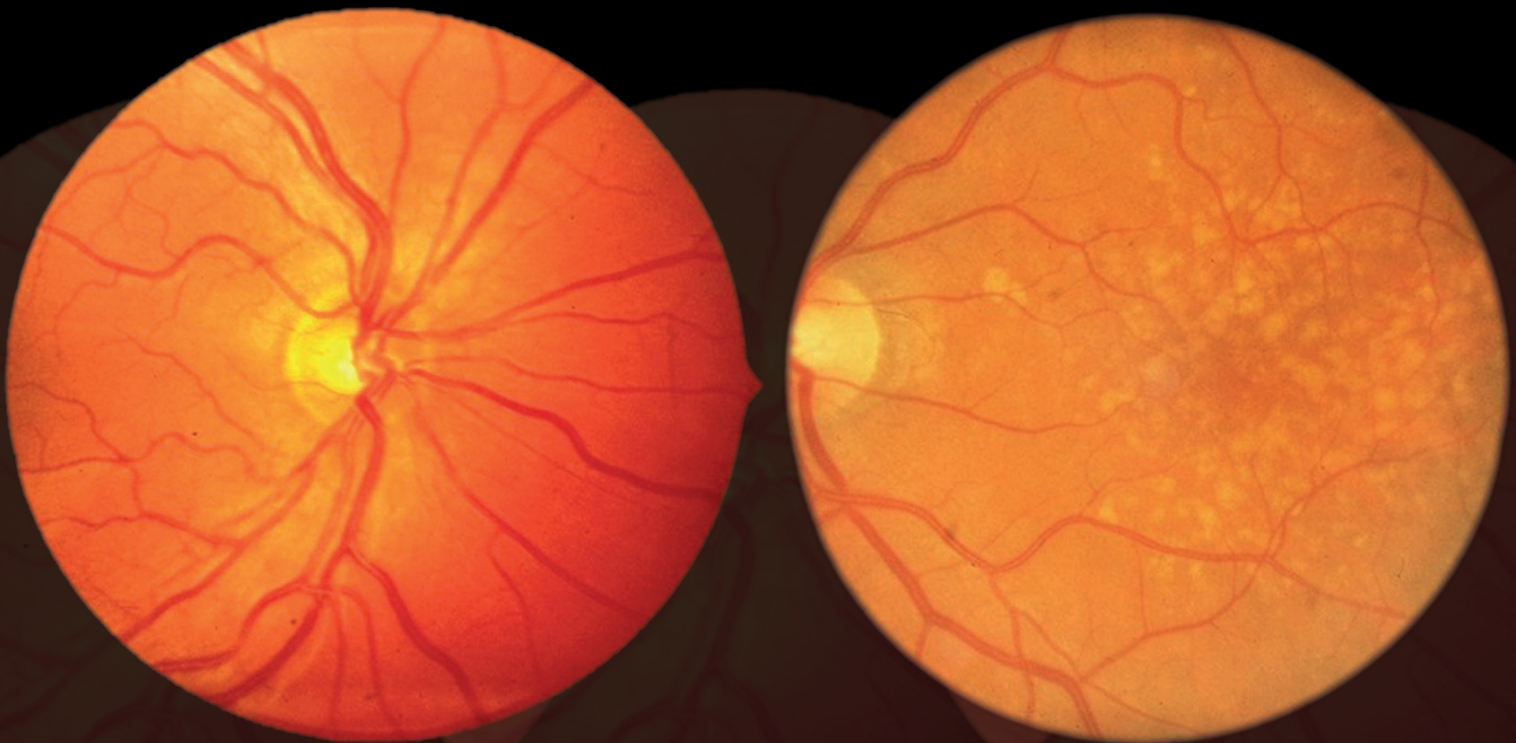


La degeneración macular asociada a la edad

Avances en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad

Aspectos prácticos del tratamiento biofarmacéutico: el ejemplo de ranibizumab

Un modelo para evaluar la relación costeefectividad de ranibizumab



Contents



- 2 Avances en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad



- 7 Aspectos prácticos del tratamiento biofarmacéutico: el ejemplo de ranibizumab

- 11 Un modelo para evaluar la relación costeefectividad de ranibizumab

Normal retina



Retina showing age-related macular degeneration



Authors:

Profesor Paolo Lanzetta, Profesor Frank G Holz, K Moeremans, Dr Vince S Thomas, L Annemans

Editorial Office:

Postbus 10001, B-2400 MOL, Belgium
Tel: +32 474 989 572 - Fax: +32 14 583 048
info@ppme.eu - www.ppme.eu

Publisher:

Lasia Tang - Lasia.tang@ppme.eu

Editorial Assistant:

Susanna Staplehurst - info@ppme.eu

Marketing Assistants/Subscription:

Ana Horga - general@ppme.eu
Evija Velmere - marketing@ppme.eu

Production Assistant:

Ann David - support@ppme.eu

Science Assistant:

Gaynor Ward - copyright@ppme.eu

Layout:

Patrick Anthonis

Indexation:

Starting from 2008, Volume 14, issue 1, EJHP Practice has been indexed and abstracted in the following:

- Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition



• Pharma
• Publishing
• Media

Published in Belgium by
Pharma Publishing & Media Europe
copyright@ppme.eu
www.ppme.eu

COPYRIGHT:

© 2009 Pharma Publishing and Media Europe. All rights reserved. Materials printed herein are covered by copyright, throughout the world and in all languages. The reproduction, transmission or storage in any form or by any means either mechanical or electronic, including subscription, photocopying, recording or through an information storage and retrieval system of the whole, or parts of the, article in these publications is prohibited without consent of the publisher. The publisher retains the right to republish all contributions and submitted materials via the Internet and other media.

Individuals may make single photocopies for personal non-commercial use without obtaining prior permission. Non-profit institutions such as hospitals are generally permitted to make copies of articles for research or teaching activities (including multiple copies for classrooms use) at no charge, provided the institution obtains the prior consent from Pharma Publishing and Media Europe. For more information contact the Publisher.

DISCLAIMER:

While the publisher and editor(s) have taken every care with regard to accuracy of editorial and advertisement contributions, they cannot be held responsible or in any way liable for any errors, omissions or inaccuracies contained therein or for any consequences arising there from.

Statements and opinions expressed in the articles and communications herein are those of the author(s) and do not necessarily reflect the views of the publisher and editor(s).

Neither the publisher nor the editor(s) guarantees, warrants, or endorses any product or service advertised in this publication, nor do they guarantee any claim made by the manufacturer of such product or service. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.



Avances en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad

Profesor Paolo Lanzetta, MD

El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad ha progresado rápidamente tras el desarrollo del inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), ranibizumab. Los ensayos actualmente en marcha están ayudando a definir las pautas de tratamiento apropiadas para optimizar el uso de ranibizumab en la práctica clínica.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera irreversible en personas de edad igual o superior a 65 años en la población occidental [1]. Se estima que la prevalencia de este trastorno aumentará sustancialmente a lo largo de la próxima década, debido a la longevidad creciente de la población [1]. En este artículo se describe la fisiopatología de la DMAE y las opciones de tratamiento actualmente existentes.

Fisiopatología y diagnóstico

La degeneración macular asociada a la edad se clasifica como DMAE no neovascular (seca), asociada a la formación de drusas y atrofia geográfica, o DMAE neovascular (húmeda), caracterizada por la neovascularización coroidea (NVC). Aunque la forma neovascular se da tan sólo en un 20% de los pacientes con DMAE, es la causa del 90% de los casos de pérdida grave e irreversible de la agudeza visual (AV) central, medida con el gráfico del *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Este optotipo es el método de medir la AV más ampliamente utilizado (Figura 1). Permite establecer una puntuación cuantitativa exacta de la AV en función de la capacidad del paciente de leer unas letras de tamaño decreciente. La detección y diagnóstico precoces de la DMAE son cruciales para optimizar los efectos terapéuticos del tratamiento y existen diversas técnicas para la evaluación de los pacientes (Figura 1). Las lesiones se

describen como "clásicas", "mínimamente clásicas" u "ocultas", en función de su patrón angiográfico, y como "subfoveales", "juxtafoveales" o "extrafoveales" en función de su distancia al centro de la fovea (Figura 2). La patogénesis de la NVC es muy compleja. Se cree que la tensión oxidativa y la isquemia inician una cascada angiogénica, a través de la regulación positiva de la expresión de factores de crecimiento, como el VEGF, y su posterior liberación por parte del epitelio pigmentario de la retina [2]. El VEGF-A es el miembro mejor estudiado de la familia del VEGF y se ha asociado claramente con la neovascularización ocular [3] (Figura 3).

Opciones de tratamiento para la DMAE neovascular

Cirugía

Aunque se describieron algunas mejoras de la AV a los 12 meses en pacientes tratados con cirugía de translocación macular, no se han realizado estudios a largo plazo [4]. Además, el uso de la cirugía se ve limitado por el riesgo de complicaciones postoperatorias, como el desprendimiento de retina, la vitreoretinopatía proliferativa y la posibilidad de recurrencia de la NVC [4].

Fotocoagulación con láser de argón térmico

La fotocoagulación con láser causa una necrosis coagulativa de las áreas tratadas, pero, según los criterios del *Macular Photocoagulation Study* (MPS), es aplicable tan sólo a una pequeña proporción de pacientes con NVC debida a

una DMAE [5]. Los resultados a tres años del MPS (n = 208) pusieron de manifiesto que un 56% de los pacientes con lesiones NVC situadas a 200–2.500 μm del centro de la zona foveal perdieron < 30 letras de AV con el tratamiento con láser, en comparación con el 37% de los pacientes del grupo de observación (Tabla 1) [6]. Aunque la pérdida de AV grave se retrasó en los pacientes que presentaban lesiones extrafoveales y juxtafoveales bien delimitadas, en un 50% o más de los pacientes hubo una NVC persistente o recurrente en el plazo de dos años [5]. El uso generalizado de la fotocoagulación con láser se ve limitado por sus efectos inespecíficos indeseables, que pueden destruir fotorreceptores y comportar una pérdida inmediata de AV [5, 6].

Terapia fotodinámica con verteporfina

La terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina es un enfoque farmacológico para tratar la DMAE neovascular, que incluye una intervención en dos pasos: inyección i.v. de un fotosensibilizador y posterior activación mediante luz de 689 nm enfocada hacia las lesiones NVC. En el estudio de fase III TAP (n = 609) y en el ensayo VIP (n = 403), se observaron efectos beneficiosos anatómicos y de AV con verteporfina en comparación con placebo, que se mantuvieron a lo largo de dos años (Tabla 1) [7, 8]. Los análisis de subgrupos del estudio TAP indicaron que el máximo efecto favorable era el que se alcanzaba en las lesiones predominantemente clásicas. A los dos años, el 59% de los pacientes

Figura 1: Enfoques diagnósticos para detectar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Cuadrícula de Amsler (A) (B)		Angiografía con fluoresceína
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba sencilla que facilita la detección precoz de la DMAE • "Autovigilancia" de los pacientes mirando a una mancha central (A) • La distorsión de la imagen (B) es indicativa de DMAE 		<ul style="list-style-type: none"> • Se inyecta contraste de fluoresceína por vía intravenosa • Se visualiza la fuga de la neovascularización anormal • Se caracteriza el tipo, tamaño y ubicación de la lesión
Tomografía de coherencia óptica (A) (B)		Gráfico de agudeza visual del ETDRS
<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona imágenes transversales de alta resolución de la retina y mide el grosor macular • Visualiza la morfología retiniana de los ojos normales (A) y los ojos con DMAE neovascular (B) 		<ul style="list-style-type: none"> • Medida precisa y ampliamente utilizada de la agudeza visual • Distribución proporcional de cinco letras por línea • Progresión geométrica (logarítmica) de los tamaños de las letras
Cuadrícula de Amsler y técnicas de imagen especializadas: angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica y vigilancia de la agudeza visual antes y después del tratamiento (gráfico del <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS)).		

Figura 2: Clasificación de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

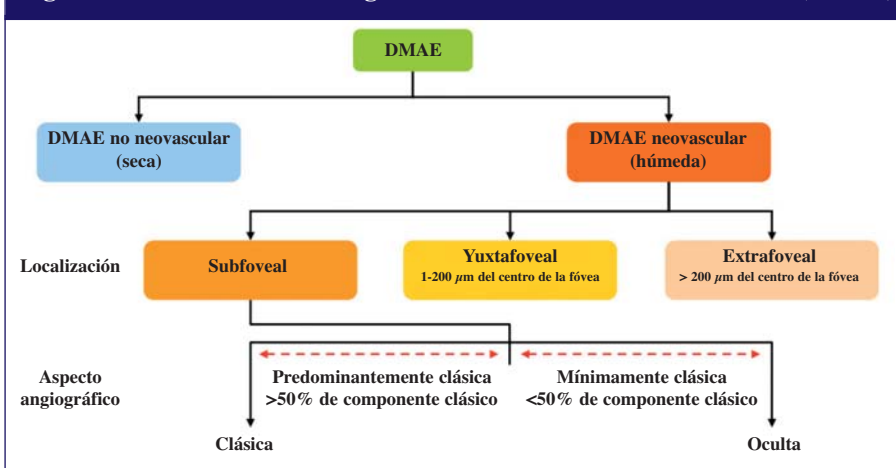
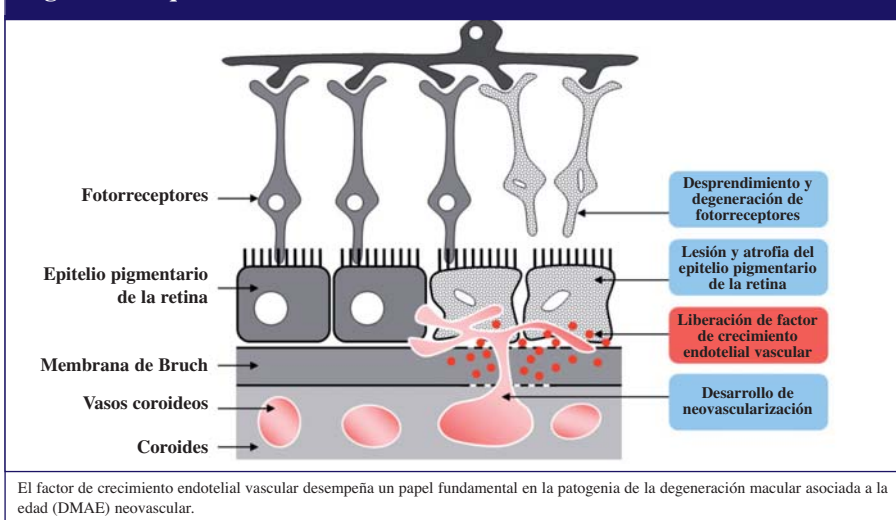


Figura 3: Esquema de un corte transversal de la retina



tratados con verteporfina que tenían una NVC predominantemente clásica habían perdido menos de 15 letras (equivalentes a menos de 3 líneas en el gráfico del ETDRS; Figura 1), en comparación con el 31% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$) [7]. La NVC clásica subfoveal debida a la DMAE tiene un mal pronóstico [9]. Los resultados del grupo tratado con TFD con verteporfina del estudio TAP pueden compararse favorablemente con la evolución natural de la enfermedad y con los resultados observados en los ojos no tratados que presentaban lesiones de NVC clásica subfoveal en otros estudios, en los que hasta un 80% de los pacientes presentaron una disminución ≥ 15 letras (equivalente a ≥ 3 líneas en el gráfico del ETDRS; Figura 1) a los dos años [9, 10].

Los acontecimientos adversos relacionados con la medicación incluyen alteraciones visuales en un 22,1% de los pacientes tratados con verteporfina en comparación con un 15,5% de los tratados con placebo [7]. La autorización de verteporfina para la NVC debida a DMAE en el año 2000 fue anunciada como un verdadero hito en el tratamiento, pero generalmente esta terapia no mejora la AV [7, 8].

Terapia antiangiogénica intravítrea

El papel proangiogénico del VEGF-A en el desarrollo de la NVC constituye una diana atractiva para el tratamiento biológico. El desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos dirigidos de manera específica a la angiogénesis y la permeabilidad vascular ha anunciado una nueva era en el tratamiento de la DMAE neovascular

Pegaptanib

Pegaptanib es un aptámero ribonucleico de 28 bases, diseñado para inhibir con una elevada afinidad la isoforma VEGF₁₆₅ (variante *splice*) del VEGF-A. Fue aprobado en los EEUU en 2004 y constituyó el primer fármaco antiangiogénico comercializado para el tratamiento de la NVC debida a la DMAE. Los datos a un año del estudio VISION (n = 1.186) indicaron que el 65%-70% de los pacientes

tratados con pegaptanib cada seis semanas presentaban una pérdida ≤ 15 letras (equivalente a ≤ 3 líneas en el gráfico del ETDRS; Figura 1), en comparación con el 55% de los pacientes tratados con placebo (Tabla 1) [11]. La mayor parte de los acontecimientos adversos fueron transitorios, de intensidad leve a moderada, y atribuibles en gran parte a la técnica de inyección más que al fármaco [11]. Aunque pegaptanib redujo el riesgo de pérdida de visión en pacientes con todos los tipos de NVC, la disminución persistente de la AV a lo largo del tiempo hacía que tuviera pocas ventajas respecto a la TFD con verteporfina.

Ranibizumab

Ranibizumab es un fragmento (48 kDa) de un anticuerpo monoclonal, recombinante, humanizado que se une a todas las isoformas de VEGF-A. El tamaño de la molécula inyectada de forma intravítrea puede afectar a su estabilidad para poder penetrar en las capas de la retina y llegar a la coroides [12]. Los estudios preclínicos mostraron una mayor difusión y una

penetración más rápida a través de la retina del Fab (48 kDa) inyectado intravítreamente en comparación con las de las IgG de longitud completa (150 kDa) [13]. Ranibizumab se desarrolló específicamente para la inyección intravítrea y su pequeño tamaño puede permitirle una penetración eficiente en la retina hasta llegar a los vasos sanguíneos patológicos [12]. La aprobación de ranibizumab para el tratamiento de la NVC debida a DMAE se basó en gran parte en los resultados de dos ensayos fase III pivotaes de registro, los estudios MARINA [14] y ANCHOR [15], que demostraron una mejora sin precedentes de la AV (Tabla 1). Los datos a los dos años del estudio MARINA (n = 716) indicaron que los pacientes con lesiones mínimamente clásicas u ocultas tratadas con ranibizumab (0,5 mg) intravítreo una vez al mes presentaban una ganancia media de 6,6 letras en el gráfico del ETDRS, en comparación con una pérdida media de 14,9 letras en los pacientes del grupo de tratamiento simulado del estudio [14]. Los datos a un año del estudio

ANCHOR (n = 423) indicaron que el empleo mensual de ranibizumab era superior al de verteporfina en pacientes con DMAE neovascular predominantemente clásica [15]. Los pacientes tratados con ranibizumab (0,5 mg) presentaron una ganancia media de 11,3 letras en el gráfico del ETDRS, en comparación con una pérdida media de 9,5 letras en el grupo de verteporfina.

El tratamiento dirigido al VEGF-A en la retina es motivo de cierta preocupación respecto a la posible alteración de funciones fisiológicas normales de este factor de crecimiento y la posibilidad de que se produzcan acontecimientos adversos sistémicos cardiovasculares. Sin embargo, los acontecimientos adversos oculares graves fueron infrecuentes con las inyecciones mensuales de ranibizumab (0,5 mg) intravítreo, aunque incluyeron presuntos casos de endoftalmítis (1,3%–1,4%) y uveítis (0,7%–1,3%) [14, 15]. Además, se registraron episodios tromboembólicos arteriales en una proporción de pacientes

Tabla 1: Datos clave de eficacia obtenidos en ensayos llevados a cabo en la degeneración macular asociada a la edad neovascular

Tratamiento	Estudio	Datos presentados	Eficacia	Referencia bibliográfica
Láser térmico	MPS	3 años	Un 56% de los pacientes tratados con láser frente a un 37% de los tratados con placebo perdieron menos de 30 letras de AV	6
Verteporfina	TAP	2 años	Un 53% de los pacientes tratados con verteporfina frente a un 38% de los tratados con placebo perdieron menos de 15 letras	7
	VIP	2 años	Un 45% de los pacientes tratados con verteporfina frente a un 34% de los tratados con placebo perdieron menos de 15 letras	7,8
Pegaptanib	VISION	1 año	Un 65%–70% de los pacientes tratados con pegaptanib frente a un 55% de los tratados con placebo perdieron menos de 15 letras	11
Ranibizumab	MARINA	2 años	Un 33,3% de los pacientes tratados con ranibizumab (0,5 mg) frente a un 3,8% de los tratados con placebo presentaron una mejoría de la AV de ≥ 15 letras ($p < 0,001$); un 90,0% de los pacientes tratados con ranibizumab (0,5 mg) frente a un 52,9% de los tratados con placebo perdieron menos de 15 letras ($p < 0,001$)	14
	ANCHOR	1 año	Un 40,3% de los pacientes tratados con ranibizumab (0,5 mg) frente a un 5,6% de los tratados con verteporfina presentaron mejoras de la AV ≥ 15 letras ($p < 0,001$); un 96,4% de los pacientes tratados con ranibizumab (0,5 mg) frente a un 64,3% de los tratados con verteporfina perdieron menos de 15 letras ($p < 0,001$)	15
	PIER	1 año	Cambio medio respecto a la AV basal de $-16,3$, $-1,6$ y $-0,2$ letras para los grupos de tratamiento simulado, 0,3 mg y 0,5 mg, respectivamente ($p < 0,0001$, para cada dosis de ranibizumab frente al tratamiento simulado)	16
	PrONTO	1 año	Mejoría media de la AV de 9,3 letras respecto a la situación basal ($p < 0,001$); la AV mejoría en 15 letras o más en el 35% de los pacientes	17
	SUSTAIN	1 año	Los datos preliminares en pacientes no tratados anteriormente con ranibizumab en la situación basal mostraron un aumento de la media de AV de ~ 7 letras a los 12 meses	18
Bevacizumab	Serie de casos	3 meses	Un 38% de los pacientes tratados con bevacizumab presentaron una mejora de la AV a los 3 meses; la media de AV mejoró, pasando de 20/184 en la situación basal a 20/109	20

AV: agudeza visual

similar en los grupos de ranibizumab (0,5 mg) y de control en el estudio MARINA (4,6% con ranibizumab; 3,8% con placebo) y ANCHOR (4,3% con ranibizumab; 2,1% con verteporfina) [14, 15].

La evidencia existente sugiere que la AV basal inicial o el tipo de lesión no son factores que limiten la respuesta a ranibizumab, y que la máxima ganancia de AV es la que se produce durante las tres primeras inyecciones mensuales, mientras que las inyecciones posteriores mantienen la eficacia [14, 15]. En otros ensayos se están evaluando otras pautas de tratamiento diferentes, con objeto de determinar la mejor forma de optimizar el efecto beneficioso y la frecuencia del tratamiento con ranibizumab (Tabla 1). El estudio aleatorizado PIER (n = 184) utilizó una pauta de administración fija, con inyecciones mensuales de ranibizumab o un tratamiento simulado, durante tres meses, seguido de inyecciones trimestrales [16]. A pesar de la ganancia inicial de AV con ranibizumab (0,5 mg), la eficacia se redujo después de la tercera inyección y, al llegar a los 12 meses, este grupo había perdido 0,2 letras. En el estudio abierto PrONTO (n = 40), los pacientes recibieron tres inyecciones mensuales consecutivas de ranibizumab (0,5 mg) y fueron tratados de nuevo según las necesidades [17]. Se volvía a aplicar el tratamiento si había un aumento ($\geq 100 \mu\text{m}$) del grosor central de la retina (GCR) en las determinaciones realizadas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) o bien una pérdida de AV ≥ 5 letras junto con la detección de líquido recurrente mediante la OCT. Las mejoras de AV observadas a los tres meses se mantuvieron a los 12 meses con el empleo de una pauta de tratamiento de dosis variable, bajo guía de OCT. Se observaron unos resultados de AV (aumento medio de 9,3 letras a un año) similares a los de los estudios ANCHOR y MARINA, pero con menos repeticiones del tratamiento (media de 5,6 tratamientos a lo largo de 12 meses). En el ensayo abierto de fase IIIb, SUSTAIN (n = 531), los pacientes recibieron

tres inyecciones mensuales consecutivas de ranibizumab, seguido de una vigilancia mensual y nuevas aplicaciones del tratamiento en función de la AV (disminución ≥ 5 letras) o de la OCT (aumento del GCR $\geq 100 \mu\text{m}$). Los datos provisionales a 12 meses, correspondientes a 69 pacientes, que no habían sido tratados con anterioridad con ranibizumab en la situación basal, mostraron que la media de AV había aumentado en aproximadamente siete letras tras una media de tan sólo 5,3 inyecciones (incluidas las tres inyecciones de carga iniciales) [18]. El aumento y la posterior estabilización de la AV parecían estar correlacionados con una mejora del GCR. Globalmente, los datos de los estudios MARINA y ANCHOR indicaron que las inyecciones mensuales continuadas estabilizaban o mejoraban la AV en la mayoría de los pacientes con NVC debida a DMAE [14, 15]. Sin embargo, la eficacia puede mantenerse con el empleo de una pauta de tratamiento más individualizada que incorpore una vigilancia mensual y la nueva aplicación del tratamiento en función de la AV y la OCT. La EMEA avaló una posología flexible al aprobar la autorización de comercialización de ranibizumab en Europa. Se estima que los pacientes necesitarán una media de ocho inyecciones anuales. Los resultados globales de los ensayos de ranibizumab indicaron que el número necesario a tratar era de tres [19].

Las propiedades farmacocinéticas, la formulación, la administración y la relación coste-efectividad de ranibizumab se comentan detalladamente en los artículos del Profesor Holz y del Dr Moeremans y colaboradores, en este número de *EJHP Practice* (véanse las páginas 22-24), y han sido analizadas en una reciente revisión [19].

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, de longitud completa, dirigido contra todas las formas de VEGF A, que ha sido autorizado para el

uso sistémico en el tratamiento de algunos tumores sólidos. El empleo de bevacizumab para la DMAE neovascular se realiza actualmente fuera de las indicaciones aprobadas, dada la ausencia de una evidencia basada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados que respalde su aprobación en esta indicación terapéutica. A pesar de ello, el empleo de bevacizumab fuera de las indicaciones aprobadas se ha investigado en series retrospectivas de casos de tratamiento a corto plazo (Tabla 1) [20], así como en miles de pacientes en todo el mundo, y parece aportar una mejora de la AV. Sin embargo, estos resultados preliminares están pendientes aún de verificación en ensayos bien diseñados. Se han iniciado ya o se están planificando varios ensayos de comparación para investigar la eficacia de ranibizumab frente a la de bevacizumab. Uno de los más destacados es el estudio aleatorizado de dos años denominado estudio CATT, con la participación de aproximadamente 1.200 pacientes y patrocinado por el *National Eye Institute* de los EEUU.

Enfoques de tratamiento combinado

Existe un fundamento para investigar enfoques de tratamiento combinado dirigidos a procesos diferentes en la patogenia de la NVC. Por ejemplo, la combinación de verteporfina con ranibizumab podría bloquear el crecimiento de la NVC, la angiogénesis y la permeabilidad a múltiples niveles. Este enfoque ha proporcionado unos resultados de eficacia y seguridad alentadores en varios estudios realizados en DMAE neovascular, y puede ser útil para optimizar los efectos beneficiosos clínicos al mantener las mejoras de la AV descritos con el anti-VEGF en monoterapia mediante pautas de tratamiento individualizadas.

Potencial del tratamiento anti-VEGF en otros trastornos neovasculares

Además de en la NVC secundaria a la DMAE, el VEGF desempeña un papel importante en la patogenia de otros varios

trastornos oculares en los que se produce una alteración en la angiogénesis y en la permeabilidad vascular, como son el edema macular diabético, la retinopatía diabética proliferativa, la retinopatía del prematuro, el glaucoma neovascular y la oclusión de la vena de la retina [21]. Se están realizando ensayos clínicos para determinar la actividad terapéutica y la seguridad de los fármacos anti-VEGF en trastornos neovasculares distintos de la DMAE, y ello permitirá orientar mejor el empleo de los tratamientos anti-VEGF en oftalmología. Los resultados preliminares sugieren que el tratamiento anti-VEGF es especialmente eficaz en el edema macular diabético, la retinopatía diabética proliferativa y el glaucoma neovascular, por ejemplo, y conduce a menudo a una regresión completa de los vasos anormales [22]. Se han iniciado también estudios en modelos animales para determinar las características de las diferentes opciones de administración de los anti-VEGF, como la tópica o la intravítrea.

Conclusiones

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la DMAE neovascular ha conducido al desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos, como el anti-VEGF ranibizumab, que han sido bien tolerados y han mejorado o estabilizado la AV en la mayor parte de los pacientes. La autorización de ranibizumab para la DMAE neovascular representa una nueva era en el tratamiento de esta enfermedad. Los ensayos que se están realizando investigan si las mejoras de la AV pueden mantenerse con el empleo de pautas de tratamiento flexibles y más individualizadas, que incorporen una vigilancia regular y unos criterios bien definidos para volver a aplicar el tratamiento.

Agradecimientos

Se dispuso de la ayuda de redacción médica aportada por David Collison, PhD (Chameleon Communications International, Londres, Reino Unido), con financiación de Novartis International AG, Basilea, Suiza.

Autor

Profesor Paolo Lanzetta, MD
Department of Ophthalmology
University of Udine
Piazzale S Maria della Misericordia
I-33100 Udine, Italia
paolo.lanzetta@uniud.it

Bibliografía

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564-72.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:598-614.
- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1542-7.
- Mruthyunjaya P, Stinnett SS, Toth CA. Change in visual function after macular translocation with 360 degrees retinectomy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2004;111:1715-24.
- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1220-31.
- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:694-701.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:198-207.
- Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-Verteporfin In Photodynamic therapy Report 2. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:541-60.
- Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. *Retina.* 2005;25:1065-84.
- Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, et al. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1258-65.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-16.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:859-70.
- Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. 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.* 1999;27: 536-44.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-44.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-48.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:566-83.
- Meyer CH, Eter N, Holz FG, et al. Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Interim results from the SUSTAIN Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:273.
- Hernandez-Pastor LJ, Ortega A, Garcia-Layana A, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:1805-14.
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:383-90.
- Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:502-8.
- Aiello LP. Targeting intraocular neovascularization and edema-one drop at a time. *N Engl J Med.* 2008; 359:967-9.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of the publisher (copyright@ppme.eu).

Aspectos prácticos del tratamiento biofarmacéutico: el ejemplo de ranibizumab



Profesor Frank G Holz

La introducción de ranibizumab constituye un avance importante en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Para alcanzar los mejores resultados clínicos y un uso óptimo de los recursos existentes, es necesario considerar cuidadosamente las propiedades de este nuevo agente biofarmacéutico.

Los productos biofarmacéuticos son moléculas proteicas activas muy complejas, que son producidas en sistemas biológicos, en vez de mediante procesos químicos convencionales. En 2006, había 111 agentes biofarmacéuticos que se encontraban en las fases avanzadas del desarrollo clínico para 190 indicaciones diferentes, en 38 estados patológicos distintos [1]. En este artículo se comentan aspectos prácticos del uso de un enfoque biofarmacéutico en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), con especial referencia a ranibizumab.

La DMAE como objetivo de la intervención biofarmacéutica

La DMAE es la principal causa de ceguera en los países desarrollados, en personas de más de 65 años e incluye dos formas principales: seca (atrófica) y húmeda (neovascular o exudativa) [2]. La forma húmeda se caracteriza por una neovascularización coroidea (NVC), estimulada por la secreción patológica de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y en particular la isoforma VEGF-A [3]. Aunque la DMAE neovascular tiene menor prevalencia que la forma seca, su pronóstico es peor y es la causa de la mayor parte de casos de ceguera legal debida a DMAE [2]. La fisiopatología de la DMAE neovascular y los hitos más importantes en el desarrollo de opciones terapéuticas para ella se comentan detalladamente en el artículo del Profesor Paolo Lanzetta en este número de *EJHP Practice* (véanse las páginas 17-20).

La terapia fotodinámica con verteporfina fue el primer tratamiento farmacológico aprobado para reducir de manera efectiva el riesgo de pérdida de agudeza visual (AV) en pacientes con NVC secundaria a DMAE [4]. La necesidad de tratamientos cada vez más eficaces fue la base para evaluar agentes biológicos dirigidos, destinados a tratar este trastorno debilitante. El papel crucial del VEGF-A en la cascada angiogénica que conduce al desarrollo de la NVC aportó una diana atractiva para las intervenciones biológicas (Figura 1).

Agentes anti-VEGF en la DMAE neovascular

Pegaptanib inhibe el dominio de fijación de heparina de la isoforma 165 del VEGF-A (VEGF₁₆₅) y, en 2004, fue el primer fármaco antiangiogénico intravítreo que fue autorizado para la DMAE neovascular sobre la base de su capacidad de anti-cuerpo estabilizar la AV [5].

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal, recombinante, humanizado (Fab dirigido contra todas las formas activas de VEGF-A, y específicamente diseñado y desarrollado para el uso ocular para tratar a pacientes con DMAE neovascular [6]. Ranibizumab representa un avance importante en el tratamiento de la NVC debida a DMAE, dada su capacidad de producir una mejora de la AV [7, 8] y fue autorizado posteriormente para esta indicación por la FDA en junio de 2006 y por la EMEA en febrero de 2007.

Algunos oftalmólogos están investigando también el empleo del anticuerpo

monoclonal, humanizado, de longitud completa, dirigido contra el VEGF-A, bevacizumab, en pacientes con DMAE neovascular [9]. Bevacizumab fue aprobado inicialmente en 2004 como tratamiento adyuvante para el carcinoma colorrectal metastásico. Sin embargo, su uso en la DMAE neovascular se realiza actualmente fuera de las indicaciones aprobadas, puesto que bevacizumab se ha formulado para infusión i.v. y no para inyección intravítrea. El fármaco se ha aplicado a muchos pacientes, pero la evidencia publicada hasta el momento ha sido testimonial y no se ha documentado su efectividad en ensayos clínicos aleatorizados.

Propiedades de ranibizumab Farmacodinamia y farmacocinética

Ranibizumab es producido a través de un sistema de expresión de *E. coli*, mediante tecnología de DNA recombinante, y se une al dominio de fijación al receptor de todas las isoformas activas de VEGF-A [3, 6]. El fragmento de anticuerpo desarrollado específicamente para la administración intravítrea, basándose en la hipótesis que su pequeño tamaño (48 kDa) facilitaría un alto grado de penetración en la retina [3, 10] y en la evidencia preclínica que indicaba que los anticuerpos de longitud completa podrían no alcanzar de manera efectiva todas las capas de la retina y la coroides [11]. En los estudios preclínicos, el Fab (48 kDa) en inyección intravítrea mostró una capacidad de difusión superior a la de las IgG de longitud completa (150 kDa), y tuvo una penetración mayor y más rápida a través de la retina [11]. El Fab del

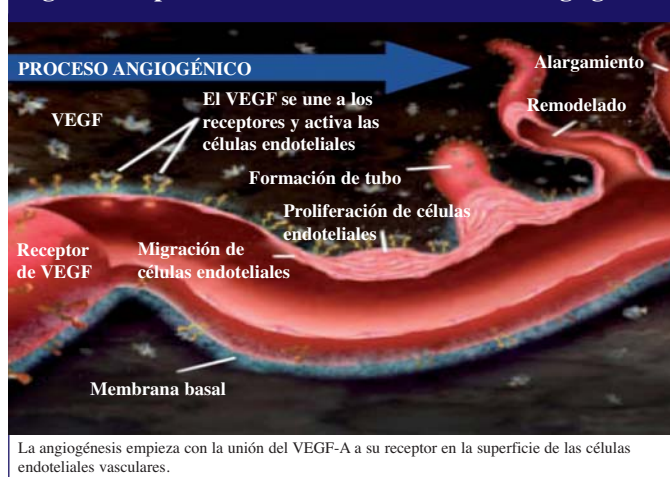
anti-VEGF humanizado se modificó mediante ingeniería para aumentar en mayor medida su afinidad de fijación, y los bioensayos mostraron que ranibizumab era de 5 a 20 veces más potente que el producto de longitud completa bevacizumab en la inhibición de la mitogénesis de células endoteliales inducida por el VEGF [3].

Los estudios farmacocinéticos realizados en animales indicaron que las concentraciones retinianas biológicamente efectivas de ranibizumab se mantenían durante aproximadamente un mes tras una sola inyección intravítrea [10]. Ranibizumab era eliminado de los compartimentos oculares con una semivida terminal de 2,6–4,0 días [10]. Las concentraciones séricas fueron de 1.000 a 2.000 veces inferiores a las oculares [10]. Además, aunque aproximadamente un 50% del ranibizumab administrado por vía intravítrea pasaba al suero al cabo de dos días, las concentraciones séricas se mantenían en valores desdeseñables y ranibizumab no era detectable en los tejidos [11]. En estudios realizados en el ser humano, las concentraciones séricas de ranibizumab en el suero se mantuvieron por debajo del umbral (aproximadamente 10 ng/ml) que se estima que afecta a la actividad relacionada con el VEGF-A en el ser humano [12-14].

Eficacia clínica

La autorización de ranibizumab para el tratamiento de la NVC debida a DMAE se basó en los resultados de dos ensayos controlados y aleatorizados pivotaes de registro, los estudios ANCHOR [7] y MARINA [8]. Los resultados de estos ensayos indicaron que la respuesta a las inyecciones mensuales de ranibizumab seguía un patrón bifásico (Figura 2), con una mejora inicial significativa de la AV, durante los tres primeros meses, seguida de una estabilización de la AV durante el resto del período de estudio. Sin embargo, los resultados de los ensayos PIER [15] y EXCITE [16] indicaron que, aunque la visión mejoraba durante el período de tres meses inicial de tratamientos mensuales, la administración posterior a intervalos trimestrales llevaba a que la AV volviera a los valores basales. En cambio, una pauta de tratamiento flexible se asoció a unos resultados alentadores en el ensayo SUSTAIN, al combinarla con una vigilancia mensual y el empleo del tratamiento adicional en función de las determinaciones de la AV y la tomografía de coherencia óptica (OCT) [17]. En el estudio SUSTAIN, los pacientes recibieron tres dosis mensuales consecutivas de ranibizumab, seguidas de un nuevo tratamiento si la AV disminuía en más de 5 letras o el grosor central de la retina aumentaba en más de 100 μm . Un análisis preliminar de los datos obtenidos en la evaluación de 69 pacientes puso de manifiesto que la ganancia inicial de AV se mantenía a los 12 meses, y que los pacientes recibían una media de 2,3 inyecciones durante la fase de mantenimiento (en vez de las nueve inyecciones recomendadas) [17]. De forma análoga, los resultados del pequeño (n = 40) estudio abierto denominado PrONTO aportaron también una perspectiva

Figura 1: Papel crucial del VEGF en la cascada angiogénica

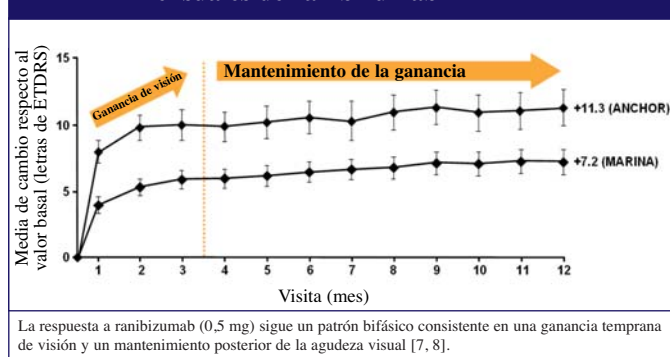


respecto a la utilidad de la pauta de tratamiento variable bajo guía de OCT para mantener la AV [18]. La EMEA aprobó una pauta de administración flexible de ranibizumab. El tratamiento con este fármaco se inicia con una fase de "carga" en la que se administra una inyección al mes durante tres meses consecutivos, seguida de una fase de "mantenimiento" en la que se realiza una vigilancia de la AV de los pacientes a intervalos mensuales, y se repite el tratamiento según las necesidades. La evidencia obtenida a partir de todo el programa de desarrollo clínico de ranibizumab permitió establecer un número necesario a tratar de tres pacientes (NNT=3) [19].

Seguridad clínica

Existen diversos posibles motivos de preocupación que es preciso tener en cuenta al evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los tratamientos biofarmacéuticos. Una de ellas es que la diana contra la que se pretende dirigir un tratamiento biofarmacéutico puede desempeñar un papel importante tanto en sistemas sanos como en sistemas patológicos. En el caso de ranibizumab, el hecho de tomar como diana el VEGF-A podría tener efectos nocivos sobre el crecimiento y la reparación normales del sistema circulatorio y podría conducir a la aparición de acontecimientos adversos tromboembólicos. Sin embargo,

Figura 2: Resultados de dos ensayos con inyecciones mensuales de ranibizumab



dada la administración intravítrea y la baja dosis necesaria, el tratamiento con ranibizumab produce una exposición sistémica muy baja, con lo que se reduce en gran manera el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos [7, 8, 15]. La frecuencia de los episodios tromboembólicos arteriales fue similar en los pacientes de los grupos de ranibizumab y de control a lo largo de los 24 meses del estudio MARINA (3,8% con las inyecciones simuladas; 4,6% con ranibizumab 0,5 mg) y de los 12 meses del estudio ANCHOR (2,1% con verteporfina; 4,3% con ranibizumab 0,5 mg), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Ranibizumab se asoció también a un bajo número de acontecimientos adversos oculares graves, tanto en el estudio MARINA como en el ANCHOR [7, 8]. Los acontecimientos adversos observados con más frecuencia fueron la endoftalmitis (1,3%-1,4% de los pacientes) y la uveítis (0,7%-1,3%) [7, 8].

Formulación, manejo y administración

Se han evaluado dos formulaciones de ranibizumab. Se utilizó una formulación liofilizada en los estudios clínicos iniciales; dicha formulación requería una reconstitución con agua estéril para inyección. En los ensayos más recientes, se ha utilizado la formulación líquida comercializada de ranibizumab, que es muy estable y no requiere reconstitución ni dilución. La información de prescripción de la UE afirma que la administración de ranibizumab 0,5 mg debe iniciarse con una fase de carga, en la que se administra una inyección al mes durante tres meses consecutivos, seguido de una fase de mantenimiento en la que debe efectuarse una vigilancia de la AV de los pacientes y debe repetirse el tratamiento si se observa un deterioro >5 letras. Las inyecciones de ranibizumab deben administrarse en condiciones asépticas, incluido el uso de guantes estériles, tallas estériles, blefarostatos estériles (o su equivalente) y disponiendo de material de paracentesis estéril (en caso nece-

sario). Debe desinfectarse la piel periocular, el párpado y la superficie ocular. Además, debe administrarse una anestesia tópica adecuada y un antibiótico de amplio espectro antes de la inyección. Los viales de ranibizumab se formulan y envasan para un solo uso.

Los viales de ranibizumab deben conservarse refrigerados a 2-8°C y no deben congelarse nunca, con objeto de preservar su actividad biológica. El vial debe mantenerse dentro del cartón externo para protegerlo de la exposición a la luz hasta el momento del uso. Muchos agentes biofarmacéuticos son sensibles a las condiciones de almacenamiento. La falta de cumplimiento de los métodos de manejo con las precauciones correctas, según las recomendaciones del fabricante, podría afectar negativamente a la actividad de ranibizumab y, en última instancia a la evolución clínica del paciente. Al igual que ocurre con todos los productos farmacéuticos de uso parenteral, los viales de ranibizumab deben ser inspeccionados visualmente para detectar la posible presencia de material particulado o de cambios de color antes de la administración.

Farmacoeconomía

El coste puede ser una cuestión importante a considerar en el uso de los agentes biofarmacéuticos. En el caso de la NVC debida a DMAE, la gran población de pacientes afectados y el aumento previsto en el número de individuos con el trastorno podrían aumentar las dificultades para disponer de los recursos suficientes. El coste de bevacizumab por inyección intravítrea es hasta 100 veces inferior al de ranibizumab, si se calcula dividiendo los viales de bevacizumab autorizados para oncología en cantidades más pequeñas para administración ocular [20]. La relación coste-efectividad de ranibizumab respecto a la de bevacizumab se ha evaluado con un modelo que valoraba el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) a lo largo de 10 años [20]. En la DMAE predominantemente clásica, para que ranibizumab alcanzara el umbral de coste-efectividad de 30.000 libras ester-

linas (36.272 euros) por AVAC, según lo establecido por el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en el Reino Unido, la eficacia de bevacizumab debería ser de aproximadamente un 40% de la de ranibizumab [20]. A pesar de estos datos, el NICE ha recomendado recientemente el uso de ranibizumab para la NVC debida a DMAE y ha señalado que la relación coste-efectividad es favorable, siempre que el fabricante pague las inyecciones que puedan ser necesarias tras las primeras 14 aplicaciones del tratamiento [21]. Un reciente estudio francés ha indicado que el tratamiento con ranibizumab mejoró la AV, redujo la tasa de ceguera legal y tuvo una relación coste-efectividad significativamente superior a la de otros tratamientos existentes y la de la asistencia estándar actual en cuanto a coste por éxito de AV (mejoría ≥ 15 letras) [22]. En Alemania, se observó que ranibizumab tenía una relación coste-efectividad favorable en un modelo que partía del supuesto de que el ojo con mejor visión era el afectado y que los pacientes recibían seis tratamientos al año durante dos años [23].

Conclusiones

La neovascularización coroidea debida a la degeneración macular asociada a la edad nos proporciona un ejemplo de un trastorno que requería un nuevo enfoque terapéutico y que era muy apropiado para el tratamiento con agentes biofarmacéuticos. La determinación del papel que desempeña el VEGF-A en el desarrollo de la NVC llevó a la hipótesis de que la inhibición de este factor de crecimiento podía proporcionar una intervención terapéutica para la DMAE neovascular. Pegaptanib fue el primer fármaco antiangiogénico inyectado por vía intravítrea que fue autorizado para la DMAE neovascular y que abordaba de manera específica el VEGF₁₆₅ [5]. A pesar de las grandes expectativas de éxito, pegaptanib se asoció principalmente a una estabilización de la AV en vez de a una mejora [5]. Posteriormente, el fragmento de anticuerpo dirigido contra el VEGF-A, ranibizumab, ha resultado un tratamiento muy efectivo para la

NVC debida a DMAE, puesto que produce una estabilización o una mejora de la visión en la mayoría de los pacientes, además de tener un perfil de tolerabilidad favorable [7,8]. El anticuerpo de longitud completa, bevacizumab, inhibe todas las isoformas de VEGF-A y fue aprobado inicialmente para el carcinoma colorrectal metastásico. Está siendo investigado por algunos oftalmólogos para su utilización en la DMAE neovascular. Sin embargo, bevacizumab sólo puede utilizarse como tratamiento no aprobado en la DMAE neovascular. Se están realizando estudios para confirmar el intervalo de administración y la duración óptima del tratamiento con ranibizumab en pacientes individuales [17], así como para valorar la eficacia y la seguridad de ranibizumab frente a bevacizumab en la DMAE neovascular.

Autor

Profesor Frank G Holz
Department of Ophthalmology
University of Bonn
2 Ernst-Abbe-Strasse
D-53127 Bonn, Alemania
frank.holz@ukb.uni-bonn.de

Bibliografía

- Nagle PC, Nicita CA, Gerdes LA, et al. Characteristics of and trends in the late-stage biopharmaceutical pipeline. *Am J Manag Care*. 2008; 14:226-9.
- Ferris III FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102:1640-2.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26:859-70.
- Keam SJ, Scott LJ, Curran MP. Verteporfin: a review of its use in the management of subfoveal choroidal neovascularisation. *Drugs*. 2003;63:2521-54.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351:2805-16.
- Singh RP, Kaiser PK. Role of ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:421-5.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol*. 2006;142:141-3.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:726-33.
- Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. 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*. 1999;27:536-44.
- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1542-7.
- Haughney PC, Lowe J, Kearns A, et al. Clinical pharmacokinetics of ranibizumab (Lucentis™) in Subjects with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1383.
- Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112: 1048-53.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
- Bolz M, Schmidt-Erfurth U. Ranibizumab EXCITE study: Exploring the value of optical coherence tomography for the management of ranibizumab therapy in age-related macular degeneration. Presented at the 8th EURETINA Congress, Vienna, Austria 22–25 May 2008.
- Meyer CH, Eter N, Holz FG, et al. Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Interim results from the SUSTAIN Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:273.
- Lalwani GA, Fung AE, Michels S, et al. An OCT-Guided Variable-Dosing Regimen With Ranibizumab (Lucentis) in Neovascular AMD: Two Year Results of the PrONTO Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1834.
- Hernandez-Pastor LJ, Ortega A, Garcia-Layana A, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65: 1805-14.
- Raftery J, Clegg A, Jones J, et al. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1244-6.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. 2008.
- Cohen SY, Bremond-Gignac D, Quentel G, et al. Cost-effectiveness sequential modeling of ranibizumab versus usual care in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246: 1527-34.
- Neubauer AS, Holz FG, Schrader W, et al. [Cost-utility analysis of ranibizumab (Lucentis) in neovascular macular degeneration]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007; 224:727-32.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of the publisher (copyright@ppme.eu).

Un modelo para evaluar la relación coste-efectividad de ranibizumab

K Moeremans; Vince S Thomas, PhD; L Annemans

Ranibizumab constituye un avance importante en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), pero ¿"vale ranibizumab lo que cuesta"? Para responder a esta pregunta se llevó a cabo un análisis económico en el que se simuló la evolución clínica y los costes en los que se incurría en una población con DMAE.

El uso de análisis farmacoeconómicos para evaluar la relación coste-efectividad de intervenciones terapéuticas específicas está aumentando rápidamente a causa de las limitaciones crecientes de los presupuestos de los organismos (privados y públicos) que gestionan seguros de enfermedad y de los prestadores de asistencia sanitaria. Esto incluye, naturalmente, a los hospitales que tienen que tomar decisiones respecto a la inclusión de fármacos en sus formularios. Las evaluaciones económicas de las tecnologías de asistencia sanitaria utilizan habitualmente modelos para realizar supuestos y utilizan la evidencia procedente de múltiples fuentes para estimar los costes y los resultados de los nuevos tratamientos.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de pérdida de visión irreversible en los adultos registrados formalmente como ciegos. La pérdida de la visión central da lugar a una reducción progresiva de la capacidad de realizar las labores diarias como lectura, identificación de caras y conducción, y lleva a un nivel creciente de dependencia. Otra consecuencia de la DMAE puede ser la reducción de la calidad de vida, el aumento del riesgo de depresión, y el aumento del riesgo de caídas y fracturas.

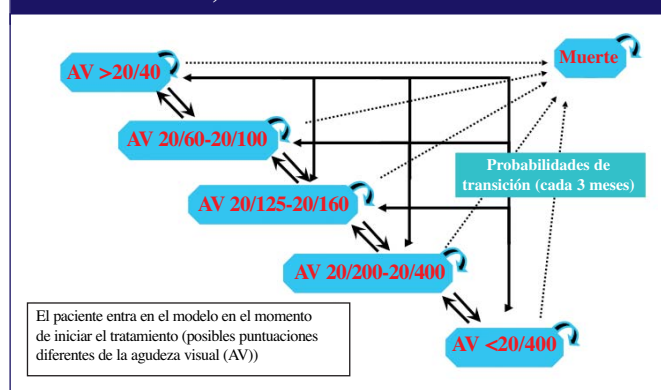
Existen dos tipos principales de DMAE. La DMAE "seca" o geográfica se asocia a un deterioro de la visión relativamente lento, y los tratamientos existentes para ella se limitan a los suplementos vitamínicos que pueden retardar la progresión de la enfermedad. La DMAE neovascular o "húmeda" se asocia a un deterioro de la visión mucho más rápido y puede subdividirse en diversos tipos de lesiones, definidas en función del aspecto de la retina en la angiografía con fluoresceína. Las lesiones pueden ser ocultas (sin componente clásico en la lesión), mínimamente clásicas (<50% de la lesión de tipo clásico) o predominantemente clásicas (>50% de la lesión de tipo clásico). Las lesiones se clasifican también en relación con su localización: DMAE subfoveal (83% de las lesiones), extrafoveal o juxtafoveal.

Recientemente se ha desarrollado ranibizumab, un nuevo fármaco para el tratamiento de la DMAE, que se ha evaluado en tres tipos diferentes de lesiones de DMAE subfoveales.

Ranibizumab se ha diseñado para bloquear el crecimiento y las fugas procedentes de neovasos sanguíneos, que dan lugar a la progresión de la enfermedad y la pérdida de visión en la DMAE húmeda. Se administra mediante inyecciones intravítreas a dosis de 0,3-0,5 mg. Con objeto de estimar la relación coste-efectividad de ranibizumab en el tratamiento de la DMAE subfoveal húmeda y estimar el impacto presupuestario que tendría la introducción de ranibizumab en el mercado con esa indicación, se desarrolló un modelo de economía de la salud. Se diseñó para que fuera flexible en lo relativo a la población objetivo (edad, tipo de lesión, nivel de agudeza visual (AV)), con objeto de garantizar la aplicabilidad en diversos países y poblaciones.

El modelo permite la comparación del tratamiento de ranibizumab con la mejor asistencia de apoyo (MAA), la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina e (indirectamente) con pegaptanib. Debe señalarse que bevacizumab, aun cuando ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer colorrectal y metastásico, se emplea a menudo en el tratamiento de la DMAE. Sin embargo, no se han publicado ensayos controlados y aleatorizados sobre el empleo intravítreo de bevacizumab, y este uso se hace fuera de las indicaciones aprobadas. Así pues, no se dispone de los datos que hubieran sido necesarios para usarlos en un modelo farmacoeconómico. La evaluación del modelo actual incluye también la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, que varía en función del

Figura 1: Estructura del modelo por grupo de estudio (ojo tratado)



grado de AV del paciente. Esto permite estimar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en el horizonte temporal del modelo en un análisis de coste-utilidad. El coste por AVAC ganado es una medida estandarizada de la relación coste-efectividad que puede aplicarse a una amplia variedad de intervenciones de asistencia sanitaria (véase también Eur J Hosp Pharm Prac. 2008;14(3):16-25).

Métodos

Se diseñó un modelo de simulación con ordenador (Figura 1), al que se denomina modelo de estado de transición de Markov, y que es uno de los tipos de modelos económicos más comúnmente utilizados en las enfermedades crónicas. En un modelo de este tipo, la enfermedad se divide en "estados de enfermedad" que corresponden a episodios clínica y económicamente importantes en la progresión del trastorno. Un paciente sólo puede estar en un único estado en cada momento, y se asignan probabilidades de transición al paso de un estado a otro a lo largo de un período de tiempo fijo (denominado "ciclo"). Estas transiciones se calcularon directamente a partir de los ensayos clínicos (véase G Kobelt. Eur J Hosp Pharm Prac. 2008;14(4):48-50 para una explicación más detallada).

El modelo se diseñó para que fuera flexible en lo relativo a la población objetivo (por ejemplo, se consideraron todos los tipos de lesiones de la DMAE húmeda, la edad y el grado de AV al inicio del tratamiento) así como en cuanto al aporte de datos, con objeto de garantizar su aplicabilidad en diversos países y poblaciones. Se comparó ranibizumab utilizando los tratamientos de los ensayos clínicos de fase III ANCHOR [1] y MARINA [2], frente a la TFD y la MAA, respectivamente. Se adoptó también la perspectiva de la sociedad, lo cual implica que se consideraron todos los costes de asistencia sanitaria, incluidos los costes de los fármacos y de la administración de ranibizumab y de los productos de comparación, los costes de

las visitas de asistencia sanitaria y los de las exploraciones, pero también los costes en los que se incurría fuera del sistema sanitario a causa de la ceguera. Se utilizó la opinión de expertos y los datos de la literatura médica como fuente de información respecto al consumo de recursos. Los efectos se expresaron en AVAC. La duración del tratamiento en el análisis de dos años fue la misma que la de los ensayos clínicos. Dado que al final del tratamiento continuaba habiendo una diferencia importante entre la población tratada y la de control en cuanto a la AV, el análisis debía incluir un período de tiempo superior. En consecuencia, siguiendo las recomendaciones existente al respecto, al análisis cubrió un horizonte temporal de 10 años, lo cual implica que los pacientes (y los costes y "unidades de salud" correspondientes) fueron tenidos en cuenta en el modelo hasta ocho años después de finalizado el tratamiento con ranibizumab (véanse en el Apéndice las fórmulas para el cálculo de los AVAC y los costes acumulativos a 10 años).

$$\text{Coste por AVAC ganado} = \frac{\text{Coste de ranibizumab a 10 años} - \text{Coste del fármaco de comparación a 10 años}}{\text{AVAC con ranibizumab a 10 años} - \text{AVAC con el fármaco de comparación a 10 años}}$$

Como se ilustra en la Figura 2, el modelo simula la evolución de la visión según lo observado durante el período del ensayo. Después de los dos años de duración del ensayo clínico, se supuso que se suspendía la administración de ranibizumab y que se reanudaba el deterioro de la visión hasta llegar al nivel existente sin tratamiento. En consecuencia, las curvas de AV de los pacientes tratados y los no tratados convergen gradualmente a lo largo el tiempo. Para calcular el Cociente de Coste-Efectividad Incremental (ICER), se asignó a los diferentes niveles de AV una ponderación de calidad de vida y unos costes.

Enfoques determinista y probabilístico

El modelo permite un enfoque probabilístico, basado en las distribuciones programadas para las siguientes cate-

gorías de parámetros: elementos de uso de recursos y costes; puntuaciones de utilidad asociadas a cada nivel de AV; probabilidades de transición de un nivel de AV a otro en cada ciclo de tres meses.

Si se opta por el análisis probabilístico, a cada parámetro relativo a una de las características antes citadas se le asigna un valor dentro de la distribución descrita para ese parámetro. Realizando 1.000 análisis consecutivos, en los que los parámetros probabilísticos tienen cada vez un valor aleatorio diferente, dentro de su distribución, el enfoque probabilístico proporciona una perspectiva respecto a la incertidumbre existente respecto a los ICER de ranibizumab.

Costes

Se calcularon los costes de tres meses asociados a cada estado de AV en un apartado distinto del modelo. Estos costes incluían los asociados al tratamiento de la DMAE, la asistencia oftalmológica, el apoyo visual y la utilización de servicios sociales. El modelo

incorporaba también el coste agudo de la pérdida de visión grave o la ceguera, teniendo en cuenta el registro de la ceguera y la evaluación de las necesidades de servicios sociales. Este coste de una sola ocasión se atribuye únicamente a los pacientes que pasan de los estados de salud de AV α , AV β , o AV γ (AV $\geq 20/50$, 20/60-20/100 ó 20/125-20/160, respectivamente) a los estados de salud AV δ o AV ϵ (AV 20/200-20/400 o AV $< 20/400$).

Uso de recursos

Los patrones de uso de recursos se obtuvieron a partir de los costes de tratamiento calculados multiplicando las unidades de coste de cada ítem. Se envió un cuestionario a oftalmólogos expertos con experiencia en el tratamiento de la DMAE, con objeto de valorar los patrones de uso de recursos asociados

al tratamiento de los pacientes en el caso de la TFD y también en el de la MAA.

Datos de seguridad clínica

Para realizar la simulación, fueron necesarios los resultados de ranibizumab en los ensayos clínicos (MARINA y ANCHOR). Se tuvieron en cuenta los acontecimientos adversos tanto oculares como no oculares. Ni el estudio MARINA ni el ANCHOR mostraron desequilibrio alguno entre los grupos de tratamiento en cuanto a los acontecimientos adversos no oculares de aparición frecuente. Los tipos de episodios fueron los esperados en una población anciana. Por consiguiente, no se incluyeron los acontecimientos adversos no oculares en los cálculos del modelo. Se tuvieron en cuenta los acontecimientos adversos oculares frecuentes en los estudios ANCHOR y MARINA a lo largo del primer año de tratamiento. Solamente se incluyeron en el modelo los acontecimientos adversos que fueron considerados importantes desde el punto de vista clínico y económico, es decir, los que motivaron un cambio en el tratamiento médico y en los patrones de uso de recursos (véase la fórmula utilizada en el Apéndice).

Se determinaron las tasas de acontecimientos adversos asociados al tratamiento simulado a partir de las observaciones del estudio MARINA en las lesiones mínimamente clásicas (MC) u ocultas (OC). Para la tasa en el tratamiento simulado en las lesiones predominantemente clásicas (PC), se aplicó el riesgo relativo de cada acontecimiento adverso con la MAA en comparación con ranibizumab (según lo observado en el estudio MARINA) a las tasas de ranibizumab del estudio ANCHOR. En consecuencia, se utilizaron riesgos diferentes para la MAA en las lesiones MC/OC y en las lesiones PC. La tasa de acontecimientos adversos de la TFD se obtuvo de las observaciones del estudio ANCHOR y se aplicó a las lesiones de PC. Sobre la base de estas tasas de acontecimientos adversos en tres meses y del coste unitario por episodio, calculado multiplicando el uso de recursos asociado a la aparición del acontecimiento adverso según lo indicado por el panel de oftalmólogos expertos, se determinó el coste medio de tres meses relacionado con el tratamiento de los acontecimientos adversos. No se dispuso de información respecto a la tasa de acontecimientos adversos con la mejor asistencia de apoyo en las lesiones PC, por lo que se aplicaron las tasas de acontecimientos

adversos de las lesiones MC u OC.

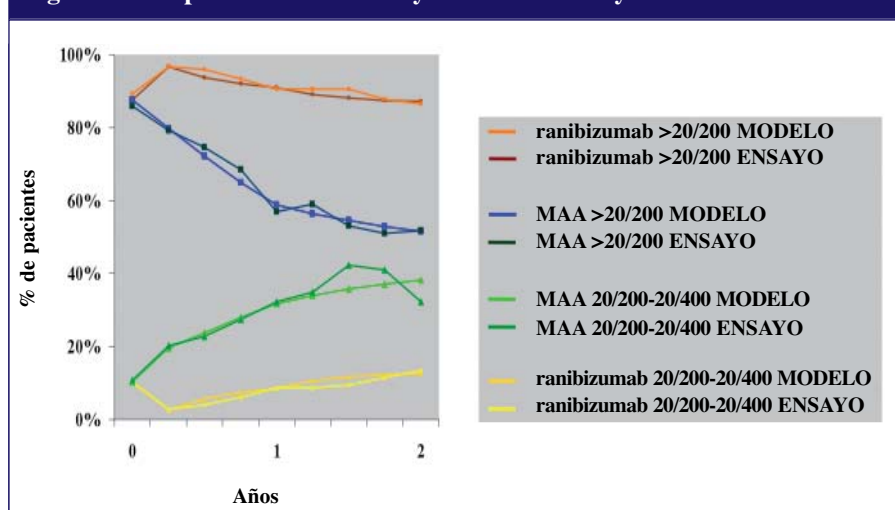
Eficacia clínica y probabilidades de transición

Los datos de eficacia clínica necesarios para el modelo económico son las probabilidades de evolución de un nivel de AV a otro. En los ensayos clínicos se observó que el tratamiento con ranibizumab podía mejorar y mantener la AV en comparación con la MAA o la TFD. Con objeto de establecer un modelo de la evolución de la AV durante los tratamientos, se analizaron los datos de los ensayos clínicos directamente, evaluando los niveles de AV individuales en el ojo tratado, cada tres meses. Hubo pocos pacientes que abandonaran los ensayos clínicos y los casos que se produjeron se debieron a la muerte del paciente o a la decisión de este o de su médico. En consecuencia, se supuso que en los casos de abandono del tratamiento, si se hubiera continuado en el ensayo habría habido una evolución similar a la de los pacientes que completaron el estudio. En consecuencia, el análisis de los porcentajes de transición se realizó con los niveles de AV individuales disponibles.

Se valoró inicialmente el impacto de la duración del tratamiento sobre las probabilidades de transición, con objeto de determinar qué intervalos de tiempo debían analizarse por separado en cuanto a las probabilidades de transición. Se identificaron los siguientes intervalos que requerían un análisis por separado: el primer trimestre de tratamiento de la DMAE, el segundo a último trimestre del primer año de tratamiento y el segundo año de tratamiento (solamente disponible en otro ensayo, el estudio TAP, y el estudio MARINA).

Para el modelo probabilístico, las probabilidades de transición se programaron mediante distribuciones beta (véanse en el Apéndice las fórmulas utilizadas). Se aplicaron en el modelo diferentes conjuntos de probabilidades de transición, a lo largo de un período de tres meses, de un estado de AV a otro o a la muerte.

Figura 2. Comparación del modelo y los datos de ensayo clínico



El modelo simula la agudeza visual (AV) observada. Los niveles de AV se combinan luego con los costes y las unidades de salud. Se muestra la evolución del nivel de AV para ranibizumab frente a la mejor asistencia de apoyo (MAA) para las lesiones ocultas.

Estas probabilidades se obtuvieron de los ensayos clínicos. Según el escenario elegido, puede aplicarse un conjunto de probabilidades de transición diferente.

Impacto presupuestario

Se desarrolló también una plantilla de análisis del impacto, como parte de la plataforma de evaluación económica. Esta plantilla permite una adaptación para que pueda incluirse la información local sobre costes y patrones de uso de recursos. En el análisis de impacto presupuestario, los costes incrementales anuales predichos por el modelo se multiplican por el tamaño de la población en cada período de tiempo específico, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento. Por ejemplo, para el conjunto de personas que iniciaron el tratamiento en 2007, el coste incremental predicho por el modelo para el primer año se atribuye a esos pacientes durante el 2007. En el 2008, a la misma población se le atribuirá el coste incremental predicho por el modelo durante el segundo año después del inicio del tratamiento. Durante el 2008, se prevé que inicien el tratamiento una nueva muestra de personas. A estas últimas se les atribuye el coste incremental predicho por el modelo para el primer año de tratamiento, aunque teniendo en cuenta una tasa de descuento anual del 3,5%. Un ejemplo de una plantilla de impacto presupuestario que puede usarse para facilitar la valoración de las implicaciones económicas del tratamiento con ranibizumab e individualizar las implicaciones de coste locales es el publicado por el NICE en el Reino Unido [6].

Escenario del modelo

Se aplicó el siguiente modelo de escenario en la mayor parte de evaluaciones específicas de los países:

- La población que entra en el modelo tienen unas distribuciones de edad y de AV similares a las de la población del ensayo clínico.
- La frecuencia media de administración de ranibizumab es de ocho veces durante el primer año y seis veces

durante el segundo (la eficacia de esta pauta ha sido sugerida por modelos estadísticos de simulación de la enfermedad, y ha sido respaldada por los datos de ensayos clínicos y de la práctica clínica real).

- El tratamiento se suspendió a un nivel de AV inferior a 20/400.
- El efecto de arrastre del tratamiento supuesto consistió en una eficacia plena durante los tres meses siguientes a la última inyección, seguidos de otros tres meses con una eficacia del 50% (y se supuso que no había un efecto ulterior del tratamiento).
- El precio de ranibizumab fue de 1.100 euros por vial. Las ponderaciones para los cálculos de AVAC se obtuvieron de un estudio de simulación [3] que determinó unas ponderaciones de calidad para los estados de enfermedad del modelo, basándose en la AV bilateral del paciente. Esto significa, implícitamente, que el modelo es representativo del tratamiento del mejor ojo. Por último, se tuvo en cuenta al aumento de riesgo de mortalidad debido a la ceguera que se sugiere en la literatura médica.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad consiste en modificar los valores introducidos en el modelo para parámetros que se asocian a una incertidumbre con objeto de identificar qué parámetros pueden modificar de manera significativa la relación coste-efectividad e influir por tanto en las conclusiones. Aquí puede observarse un impacto significativo al variar la frecuencia y la duración de las inyecciones (el ICER aumenta al aumentar la frecuencia y la duración), el coste de la ceguera (el ICER aumenta al reducir los costes de la ceguera) y la calidad de vida atribuida a los niveles de AV (el ICER aumenta si las diferencias de calidad de vida entre los estados de visión disminuyen). En consecuencia, la robustez del modelo aumentaría con una investigación adicional sobre el impacto de la ceguera en los costes y la calidad de vida, tanto de la DMAE unilateral como de la bilateral.

Discusión

El modelo, adaptado a los patrones de coste, mortalidad y tratamiento específicos de cada país, ha indicado que el tratamiento con ranibizumab tiene una relación coste-efectividad favorable en muchos países (Australia, Austria, Canadá, Alemania [5], Suecia, Reino Unido [4]). Los umbrales de coste-efectividad que suelen citarse oscilan entre 30.000 y 50.000 euros/AVAC. Los resultados obtenidos para las lesiones PC, MC y OC y para los diferentes países se encuentran de manera uniforme por debajo del umbral.

Actualmente se están diseñando estudios para confirmar la frecuencia de inyecciones del modelo. Sin embargo, los datos de la práctica clínica real existentes hasta la fecha sugieren que una frecuencia de inyección inferior a la actualmente aplicada en el análisis podría ser suficiente para obtener los resultados simulados. Esto reduciría aún más los costes del tratamiento y mejoraría, por tanto, la relación coste-efectividad de ranibizumab. Una limitación del modelo es que las comparaciones directas entre ranibizumab y pegaptanib o entre verteporfina y pegaptanib no son posibles puesto que no existen ensayos clínicos de comparación directa. Los ajustes para las diferencias en las poblaciones del ensayo son también una dificultad. La comparación indirecta podría verse comprometida si se hacen supuestos de extrapolación diferentes para cada intervención.

Conclusiones

Existe un interés creciente entre los farmacéuticos de hospital por el uso de los principios de la farmacoeconomía como metodología para facilitar su labor de establecer perfiles de nuevos tratamientos para su posible inclusión en los formularios del hospital. Resulta, pues, esencial, disponer de una comprensión de los modelos económicos desarrollados por los fabricantes para respaldar la presentación de estos nuevos tratamientos para que sean reembolsados, y que se utilizan también en los organismos

nacionales y otros organismos evaluadores para responder a estas solicitudes. En este artículo se describen las características principales de lo que ha pasado a ser un patrón bastante estándar de los modelos económicos:

- el método estadístico para trasladar los cambios (espontáneos o en respuesta al tratamiento) en las diversas situaciones de progresión de la enfermedad
- los datos clínicos que se aplican a este motor estadístico
- la conversión de los efectos beneficiosos clínicos en una expresión (generalmente AVAC) que pueda facilitar la comparación entre enfermedad dispares
- la combinación de los costes de tratamiento y de otros usos de recursos actuales a comparar con los costes de los nuevos tratamientos y los posibles ahorros de costes, que pueden simplificarse para los cálculos del impacto presupuestario.

Junto con una explicación de los diversos supuestos y escenarios que pueden aplicarse para generar resultados empíricos, esta descripción aporta datos específicos sobre el método estándar para evaluar el impacto fiscal, en términos absolutos y relativos, de un nuevo tratamiento.

Autor para la correspondencia

Vince S Thomas, PhD
Novartis Pharma AG
CH-4056 Basel, Suiza

Bibliografía

1. Brown DM, Kaiser PK, Michaels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier RS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31.
3. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, et al. Valuing Condition Specific Health States Using Simulation Contact Lenses. Unpublished.
4. Walter E, Brenning C, Moeremans K, Thomas VS. [Pharmakoökonomische Evaluation von Ranibizumab in der Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration in Österreich]. In Revision.
5. Neubauer AS, Holz FG, Schrader W, et al. [Was darf lebensqualitaet kosten? Kosten-Nutzwertanalyse von Ranibizumab (Lucentis) bewi altersabhaenger Makuladegeneration]. *Augenheilkunde.* 2007.
6. Pegaptanib and ranibizumab for the treatment of age-related macular degeneration. Issue date: August 2008, NICE technology appraisal guidance 155 [cited 2008 December 02]. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/TA155> with link to cost template.

APÉNDICE

Datos de seguridad clínica

Conociendo el riesgo longitudinal acumulativo de un acontecimiento adverso en un horizonte temporal especificado (x) ("% de pacientes que han desarrollado el acontecimiento adverso en el tiempo x") puede calcularse la tasa del acontecimiento adverso en tres meses, que se aplica en el modelo según la segunda fórmula:

$$\text{Tasa para 3 meses (o para 0,25 años)} = 1 - (1 - \text{Riesgo} \times \text{años})^{(0,25/x)}$$

Entrada de datos – Eficacia clínica y probabilidades de transición

Para el modelo probabilístico, las probabilidades de transición se programaron en forma de distribuciones beta. Los coeficientes alfa y beta se calcularon de la siguiente forma:

$$\text{Alfa: media} \times ((\text{media} \times (1 - \text{media})) / \text{Var} - 1;$$

$$\text{Beta: } (1 - \text{media}) \times ((\text{media} \times (1 - \text{media})) / \text{Var} - 1$$

Con media = promedio de probabilidad de transición

Var = variancia = (error estándar de la media)²; Error estándar de la media = (IC del 95%)/1,96

Los AVAC acumulativos a diez años se calcularon de la siguiente forma:

$$\text{AVAC en 10 a} = \sum_{(i=0-40)} ((p_i \text{AV}\alpha \times U\alpha + p_i \text{AV}\beta \times U\beta + p_i \text{AV}\gamma \times U\gamma + p_i \text{AV}\delta \times U\delta + p_i \text{AV}\epsilon \times U\epsilon) \times 0,25) \times 1 / (1 + \text{Tasa de descuento})^{\text{ENTERO}(i \times 0,25)}$$

En donde:

- $p_i \text{AV}\alpha$ = proporción de pacientes con AV $\geq 20/50$ en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\beta$ = proporción de pacientes con AV 20/60-20/100 en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\gamma$ = proporción de pacientes con AV 20/125-20/160 en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\delta$ = proporción de pacientes con AV 20/200-20/400 en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\epsilon$ = proporción de pacientes con AV $< 20/400$ en el ciclo i
- $U\alpha$ = Utilidad asociada a AV $\geq 20/50$
- $U\beta$ = Utilidad asociada a AV $\geq 20/60 - 20/100$
- $U\gamma$ = Utilidad asociada a AV $\geq 20/125 - 20/160$
- $U\delta$ = Utilidad asociada a AV $\geq 20/200 - 20/400$
- $U\epsilon$ = Utilidad asociada a AV $< 20/400$
- 0,25 = duración del ciclo (0,25 años = 3 meses)

Los costes acumulativos a diez años se calculan con la siguiente fórmula:

$$\text{Costes a 10 a} = \sum_{(i=0-40)} (p_i \text{AV}\alpha \times C\alpha + p_i \text{AV}\beta \times C\beta + p_i \text{AV}\gamma \times C\gamma + p_i \text{AV}\delta \times C\delta + p_i \text{AV}\epsilon \times C\epsilon) \times 1 / (1 + \text{Tasa de descuento})^{\text{ENTERO}(i \times 0,25)}$$

En donde:

- $p_i \text{AV}\alpha$ = proporción de pacientes con AV $\geq 20/50$ en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\beta$ = proporción de pacientes con AV 20/60-20/100 en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\gamma$ = proporción de pacientes con AV 20/125-20/160 en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\delta$ = proporción de pacientes con AV 20/200-20/400 en el ciclo i
- $p_i \text{AV}\epsilon$ = proporción de pacientes con AV $< 20/400$ en el ciclo i
- $C\alpha$ = Costes en los que se incurre en tres meses en caso de AV $\geq 20/50$
- $C\beta$ = Costes en los que se incurre en tres meses en caso de AV $\geq 20/60 - 20/100$
- $C\gamma$ = Costes en los que se incurre en tres meses en caso de AV $\geq 20/125 - 20/160$
- $C\delta$ = Costes en los que se incurre en tres meses en caso de AV $\geq 20/200 - 20/400$
- $C\epsilon$ = Costes en los que se incurre en tres meses en caso de AV $< 20/400$
- 0,25 = duración del ciclo (0,25 años = 3 meses)