

Trends and costs of the use the antiangiogenics in Colombia

Tendencias y Costos del Uso de Antiangiogénicos en Colombia

¹Alberto Castro MD

Resumen

Objetivo: Determinar la tendencia de uso de medicamentos AntiVEGF en las patologías oftalmológicas en la Clínica de Oftalmología de Cali y comparar con otros escenarios nacionales.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo que determinó la tendencia de uso de AntiVEGF en la Clínica de Oftalmología de Cali. Se construyeron indicadores sobre el número de inyecciones ordenadas por cada 100 consultas de oftalmología y se determinó la tendencia de aplicación por cada tipo de AntiVEGF, en el periodo 2013-2014. Basados en los datos de ventas por Lucentis por ciudad, se construyeron indicadores proxy similares para las otras ciudades, teniendo en cuenta las

Recibido: 08/03/15
Aceptado: 15/09/15

¹Oftalmólogo Retinólogo.
Clínica de Oftalmología de Cali
Profesor Servicio de Retina Universidad del Valle
Profesor de Oftalmología Programa de Medicina
Universidad Javeriana
Cali- Valle.

Correspondencia
alberto@castromd.com

poblaciones mayores de 35 años proyectadas para las ciudades por el DANE. Los datos se expresan en tasas por 100.000 habitantes. La comparación de tasas se realizó por el método indirecto. Adicionalmente se realizó una revisión documental sobre los costos de los medicamentos AntiVEGF y las disposiciones legales y normativas sobre su uso en Colombia. Estos se presentan de forma descriptiva.

Resultados: Se encontró que la tendencia de uso de AntiVEGF está en aumento, con una frecuencia de 8 indicaciones de AntiVEGF por cada 100 consultas por retinólogo. En 2013 fue de 7 por cada 100 consultas que aumentó a 9 por cada 100 consultas en el año 2014. Existe una tendencia creciente de aplicar 2 inyecciones más de AntiVEGF por cada mes transcurrido El Avastin mantiene una tendencia estable con escasas variaciones Existe una variación importante en la tasa de inyecciones por 100.000 habitantes entre las diferentes ciudades en Colombia.

Conclusiones: Hay una tendencia al aumento del uso de medicamentos AntiVEGF intravitreos, con el consecuente gasto en salud asociado. Esto necesariamente afecta los recursos del Sistema general de Seguridad Social en Salud de Colombia, por lo que es importante conocer adecuadamente las indicaciones y el costo-beneficio del tratamiento, no sólo en términos del individuo, sino en términos de la comunidad.

Abstract

Objective: To determine trend of use of anti VEGF in eye diseases in an ophthalmology

clinic in Cali and compare with other national settings.

Methodology: A descriptive study that determined the use of anti-VEGF trend in Clínica de Oftalmología de Cali was conducted. Indicators on the number of injections per 100 ophthalmology visits and trend of application for each type of anti-VEGF was determined, in the period 2013-2014. Based in sales data by a pharmacological company, proxy indicators were built to compare with other cities, considering population above 35 years old according to DANE projections. Data are expressed in rates per 100,000 inhabitants. rates comparison was performed by the indirect method. Additionally a literature review on the costs of the anti-VEGF drugs and the laws and regulations on its use in Colombia was made. These are presented descriptively.

Results: It was found that the anti-VEGF's trend is increasing, with a frequency of 8 indications of antiVEGF per 100 consultations by retina specialist. In 2013 it was 7 indications per 100 consultations and increased to 9 indications per 100 consultations in 2014. There is a growing tendency to apply two more injections of anti-VEGF for each month elapsed. Avastin maintained a stable trend with few variations There is considerable variation injection rate per 100,000 among different cities in Colombia.

Conclusions: There is a trend towards increased use of intravitreal anti-VEGF drugs, with consequent associated health spending. This necessarily affects the resources of the General System of Social Security in Health of Colombia, so it is important to properly

understand the indications and the cost-benefit of treatment, not only in terms of the individual, but in terms of the community.

Introducción

El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF- por *Vascular Endothelial Growth Factor*-), estudiado desde la década de 1980, es una molécula identificada como responsable de la patología retinal asociada con isquemia, presente en enfermedades como la Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMRE), el Edema Macular Diabético (EMD) y las oclusiones vasculares retinianas.^{1,2} El VEGF identificado inicialmente como el responsable del crecimiento anormal vascular en los tumores, fue reconocido posteriormente como responsable de la patología retinal isquémica, al tratar de generar nuevos vasos que suplan la deficiencia circulatoria; el problema de estos vasos (neovasos) es que tienen características anatómicas anormales que empeoran el fenómeno patológico inicial y producen complicaciones como acumulación de líquido (edema) y más isquemia.² El paso lógico después de identificar el VEGF, fue intentar encontrar un medicamento que bloqueara este factor para disminuir el impacto negativo de la neovascularización en los tejidos –antiangiogénico_ (AntiVEGF).² El primer medicamento que se desarrolló fue el bevacizumab (Avastin ® Genentech(South San Francisco, CA)) con el cual se hicieron ensayos clínicos en pacientes con cáncer de colon con resultados alentadores. El gran salto sucedió cuando se decidió el manejo de las patologías retinales con estos medicamentos intravitreos;³ a la par del desarrollo del pegaptanib⁴

(Macugen ® Eyetech Pharmaceuticals (New York, NY)) se hizo manejo con las inyecciones de Avastin para el tratamiento de DMRE; los resultados visuales fueron contundentes. El uso del Avastin de forma intravítrea fue de acuerdo la denominación *off-label*, es decir se ordena un uso diferente al que estaba inicialmente diseñado y autorizado, la cual es una forma de uso muy frecuente de medicamentos en oftalmología, pero basado en la racionalidad científica y el entendimiento de la enfermedad.⁵ El siguiente medicamento AntiVEGF fue desarrollado específicamente para oftalmología: el ranibizumab (Lucentis ® Genentech (South San Francisco, CA)). La efectividad y seguridad de este medicamento ha sido probado en múltiples estudios clínicos controlados y aleatorizados, en los estudios MARINA y ANCHOR y obtuvo la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) en EEUU.⁶ Posteriormente, se documentó la equivalencia de los resultados visuales entre el Avastin y el Lucentis. El Afibercept (Eylea® (Regeneron Pharmaceutical Inc, Tarrytown, NY, USA and Bayer, Basel, Switzerland)), es el más nuevo de la familia de los AntiVEGF, con mayor afinidad, mayor potencia y prolongado efecto terapéutico.⁷ Los estudios clínicos no demostraron consistentemente los efectos del Macugen,⁸ por lo que actualmente se dispone de tres medicamentos AntiVEGF con efectos clínicos similares y perfil de seguridad similares: Avastin, Lucentis y Eylea.^{1,2,7,8,9}

A pesar de tener claridad sobre el beneficio de los AntiVEGF en las patologías con neovascularización retinal y como han cambiado el curso natural de la enfermedad, especialmente en patologías como la DMRE y el EMD, la utilización de estos medicamentos ha estado rodeado de controversias que están

más alejadas de la parte científica y más cerca del área económica de los servicios de salud. Es una cuestión de diferencias en los costos entre los medicamentos, pues el Avastin puede costar 10% del tratamiento con Lucentis. Al no tener la aprobación oficial para el uso del Avastin en patologías oculares su uso se hace de forma *off-label*, y teniendo en cuenta que su efectividad es similar al Lucentis, es una buena alternativa de tratamiento.⁵ Esta situación y las consideraciones de contención de costos en los servicios de salud han generado movimientos de oftalmólogos que invitan a la racionalización del costo de estos medicamentos. El Lucentis, un medicamento relativamente nuevo ha incrementado sus ventas de forma importante, sobrepasando los 4000 millones de dólares por año¹⁰, representando en EEUU un 0,19% del gasto en salud para el año 2013 aproximadamente. Al extrapolar los datos, en Colombia el uso de Lucentis representaría el 0,36% y el 0,7% de los gastos en salud para los años 2012 y 2013, respectivamente. Dada la creciente indicación de estos medicamentos, que inclusive se ha ido ampliando a otras patologías oftalmológicas y el impacto que puede tener en las finanzas del sistema de salud, es importante conocer y delimitar con racionalidad el uso de estos medicamentos. En ese sentido han surgido guías clínicas que permitan la racionalización para el mejor uso de los recursos, considerando las indicaciones clínicas precisas y el factor costo beneficio.¹¹ Existen movimientos internacionales de oftalmólogos que invitan a abordar responsablemente este tema, promoviendo la toma de decisiones, considerando no solo la indicación clínica, sino los aspectos de costo beneficio y los relacionados con los indicadores de calidad de vida tipo QALY (*Quality Adjusted Life Years*).¹² Hay

países que inclusive han producido sanciones ejemplares relacionadas con la limitación, constricción y mala información relacionadas con el uso de los AntiVEGF para patologías oftalmológicas, como fue el caso de Italia.¹³ En Colombia la Asociación Colombiana de Retina y Vítreo, también ha hecho gestiones para disminuir las barreras que se presentan en la autorización de medicamentos AntiVEGF, especialmente en el uso de Avastin como una alternativa de tratamiento.

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de indicaciones y tendencia de uso de medicamentos AntiVEGF en las patologías oftalmológicas en la Clínica de Oftalmología de Cali y comparar con otros escenarios nacionales. Adicionalmente se pretende revisar aspectos normativos y legales que pueden estar relacionados.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo que determinó la tendencia de uso de AntiVEGF en la Clínica de Oftalmología de Cali. Se construyó un indicador que expresara el número de inyecciones ordenadas por cada 100 consultas de oftalmología y se determinó la tendencia de aplicación por cada tipo de AntiVEGF, Avastin, Lucentis y Eylea para graficarlo de forma comparativa, en el periodo 2013-2014. Basados en los datos de ventas por Lucentis por ciudad, se construyeron indicadores proxy similares para las otras ciudades, teniendo en cuenta las poblaciones proyectadas para las ciudades por el DANE. Los datos se expresan en tasas por 100.000 habitantes, en pacientes mayores de 35 años. La comparación de tasas se realizó por el método indirecto. Adicionalmente se realizó

una revisión documental sobre los costos de los medicamentos AntiVEGF y las disposiciones legales y normativas sobre su uso en Colombia. Estos se presentan de forma descriptiva.

Resultados

Se encontró que la tendencia de uso de AntiVEGF está en aumento, con una frecuencia de 8 indicaciones de AntiVEGF por cada 100 consultas por retinólogo en el periodo estudiado. Para el año 2013 fue de 7 por cada 100 consultas que aumentó a 9 por cada 100 consultas. El total de AntiVEGF en el 2013 fue de 767 y en el año 2014 de 1065 (Tabla 1) (Gráfica 1). Existe una tendencia creciente de aplicar 2 inyecciones más de AntiVEGF por cada mes transcurrido (Gráfica 2). La aplicación de Lucentis y Eylea tiende a aumentar con el tiempo en una proporción similar, pero con una notable proporción mayor de Lucentis. El Avastin mantiene una tendencia estable con escasas variaciones (Gráfica 3). Existe una variación importante en la tasa de inyecciones por 100.000 habitantes entre las diferentes ciudades en Colombia y al comparar estas con las aplicaciones en Estados Unidos (Tabla 2).

Revisión documental

Se encontraron documentos relacionados con la regulación del uso de los medicamentos AntiVEGF. El Lucentis y el Eylea tienen autorización para uso intraocular expedida por el INVIMA. El Avastin no tiene autorización para uso intraocular y al contrario salió una alerta sanitaria en contra de su uso *off-label*, basados en un pequeño reporte de casos de Canadá,

en la cual se presentaron efectos adversos por su uso. Después de una solicitud enviada por la Sociedad Colombiana de Oftalmología al INVIMA, la alerta sanitaria fue levantada y comunicada formalmente. Sin embargo, no existe aún autorización para el uso de Avastin de forma intravítrea y su uso continúa siendo *off-label*.

Costos relacionados con el uso de AntiVEGF en Colombia

De acuerdo a la comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, el valor a reconocer por mg de AntiVEGF presenta una gran asimetría entre Lucentis y Avastin, lo que sumado a los costos totales que incluyen honorarios médicos, valor de quirófano, etc. hace que la aplicación de Avastin cueste menos del 10% que la aplicación de Lucentis. Los valores de recobro al FOSYGA están también expresados (Tabla 3)

Discusión

La efectividad y seguridad de la terapia intravítrea con AntiVEGF para diferentes trastornos de neovascularización coroidea ha sido comprobada a través de diferentes ensayos clínicos, encontrándose resultados anatómicos y visuales muy favorables.¹⁴ La efectividad del tratamiento es incuestionable, comparado con otras terapias disponibles, las cuales se volvieron terapias coadyuvantes al tratamiento con AntiVEGF.¹⁵ ¹⁶ Sin embargo, a pesar de disminuir notablemente la morbilidad visual, tiene el inconveniente de ser un tratamiento muy costoso.¹⁷

Los resultados de este estudio muestran que hay una tendencia al aumento del uso de medicamentos AntiVEGF intravítreos, con el consecuente gasto en salud asociado. Esto está relacionado con la tendencia a usarlos como terapia de primera línea y a las nuevas indicaciones para las cuales la usan los oftalmólogos.¹⁸¹⁹ En la actualidad, en Colombia, las Empresas Promotoras de Salud (EPS) sólo autorizan y pagan los tratamientos con los medicamentos Lucentis y Eylia, los cuales disponen de registro sanitario por el INVIMA. El tratamiento con Avastin, no está cubierto por el plan de beneficios. El aumento del uso de estos medicamentos ha generado una carga financiera enorme al ya frágil Sistema general de Seguridad Social en Salud de Colombia.

Las limitaciones de este trabajo provienen de la naturaleza limitada de la información recolectada de forma retrospectiva. La construcción de los indicadores puede estar afectada por sesgos y subvalorar o sobrevalorar el fenómeno; sin embargo se encuentra una clara tendencia que muestra el incremento en el uso de AntiVEGF intravítreos. Es de esperar que los tratamientos más especializados se realicen en las ciudades más grandes que disponen de más tecnología para el diagnóstico y tratamiento, por lo que puede haber problema

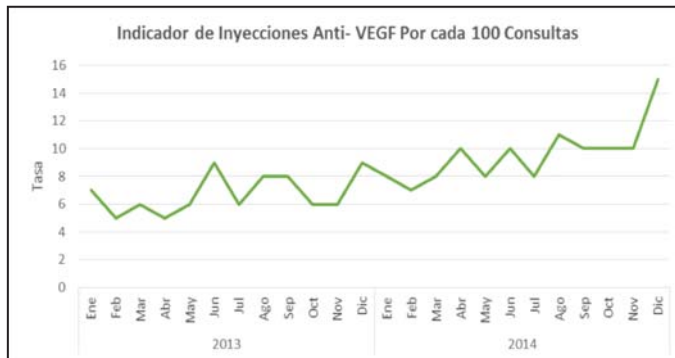
en el indicador y no incluye la totalidad de la población, con lo cual se puede sobreestimar el parámetro. Por ejemplo, el tratamiento de una persona residente en una ciudad intermedia que busca tratamiento en ciudades como Bogotá o Medellín, quedará registrado en esta ciudad.

La información encontrada en este estudio permite una aproximación global a la tendencia de uso de AntiVEGF en Colombia a través de información recopilada en un centro oftalmológico de alto nivel. Es deber de los médicos oftalmólogos conocer y entender claramente el mecanismo de acción de estos medicamentos, las indicaciones precisas y discriminar en quienes es realmente más efectivo. Así mismo, es su responsabilidad entender también que los medicamentos AntiVEGF disponibles en Colombia, tienen perfiles de efectividad y seguridad similares, y que el uso de los mismos tiene un impacto significativo sobre los recursos del Sistema de Salud y Seguridad Social.

AGRADECIMIENTOS

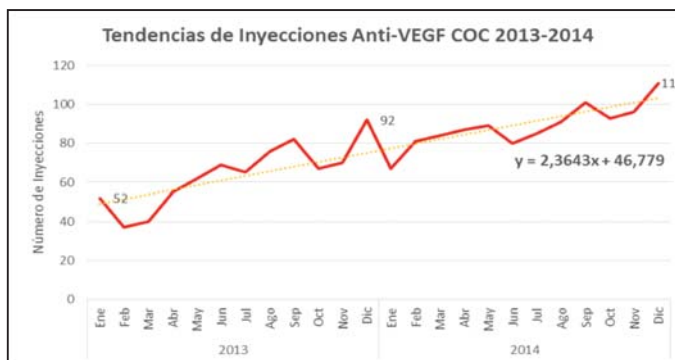
Beatriz Endo MD
Monica Giraldo MD
Sebastian Rojas MD
Juan Esteban Calle MD
Daniel Muñoz.

Gráficas



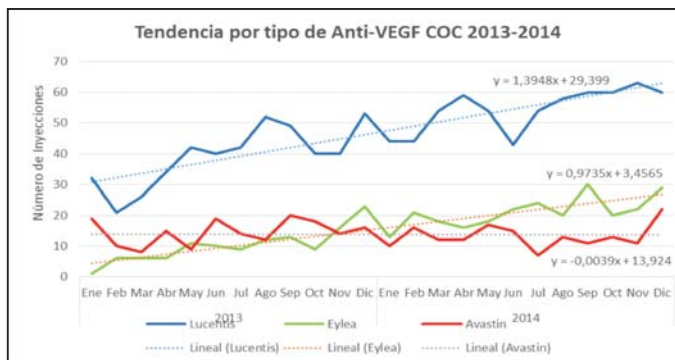
*AntiVEGF Antiangiogénicos.

Gráfico 1. Número de inyecciones AntiVEGF ordenadas por cada 100 consultas de oftalmología. Clínica de Oftalmología de Cali. Periodo 2013-2014



*AntiVEGF Antiangiogénicos.

Gráfico 2. Número de inyecciones AntiVEGF aplicadas por mes. Clínica de Oftalmología de Cali. Periodo 2013-2014



*AntiVEGF Antiangiogénicos.

Gráfico 3. Número de inyecciones por tipo de AntiVEGF aplicadas por mes por. Clínica de Oftalmología de Cali. Periodo 2013-2014

Tablas

RESUMEN PERIODO 2013 Vs. 2014						
Año	Lucentis	Eylea	Avastin	Total Anti-VEGF	Consultas	Indicador *100
2013	471	122	174	767	12094	7
2014	653	253	159	1065	12007	9
Total	1124	375	333	1832	24101	8

Tabla 1. Número absoluto de inyecciones de AntiVEGF para patología oftalmológica en la Clínica de Oftalmología de Cali en el periodo 2013-2014.

Población en ciudades colombiana >= 35 años			
	Lucentis	Total Habitantes	Tasa Por cada 100 mil habitantes
CALI.	1015	1011619	101
BARRANQUILLA	579	502270	116
BOGOTÁ	6955	3368792	207
BUCARAMANGA	753	232219	325
PEREIRA	1374	211958	649
MEDELLÍN	6671	1224723	545
TOTAL	17347	6551581	265

Tabla 2. Indicador Proxy tasa de inyecciones de Lucentis por 100.000 habitantes mayores de 35 años en Colombia Año 2014.

Costos por AntiVEGF			
	Lucentis	Avastin	Utilidad recobro FOSYGA
Valor Neto Por mg	\$848.975	\$9.898	\$240.000
Costo total por procedimiento	\$3.000.000	\$177.000	-\$150.000

Tabla 3. Costos de uso y utilidad de Avastin y Lucentis proyectado año 2014.

Bibliografía

1. Campochiaro PA. Ocular Neovascularization. *J Mol Med* 2013;91:311–321.
2. Kim LA, D'Amore PA. A Brief History of Anti-VEGF for the Treatment of Ocular Angiogenesis. *Am J Pathol* 2012;181:376–379.
3. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2014;28:510–520.
4. Jian L, Panpan Y, Wen X. Current Choroidal Neovascularization Treatment. *Ophthalmologica* 2013;230:55–61.
5. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: Off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:417–420.
6. Triantafylla M, Massa HF, Dardabounis D, et al. Ranibizumab for the treatment of degenerative ocular conditions. *Clinical Ophthalmology* 2014;8:1187–1198.
7. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Dev Ther* 2013;7:711–722.
8. Kaiser PK, Cruess AF, Bogaert P, Khunti K, Kelly SP. Balancing risk in ophthalmic prescribing: assessing the safety of anti-VEGF therapies and the risks associated with unlicensed medicines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1563–1571.
9. Meyer CH, Holz FG. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye* 2011;25:661–672.
10. Top 50 pharmaceutical products by global sales. Disponible en <http://bit.ly/17OWxME> consultado Dic 2014.
11. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144–1167.
12. UK doctors call on NHS to use Avastin for wet AMD Disponible en <http://bit.ly/1wTKBj4> Consultado Dic 2014
13. Italy Fines Novartis and Roche in Collusion Case. Disponible en <http://nyti.ms/1AQA08V> Consultado Dic 2014
14. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:141–6.
15. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res.* 2014;2014:632307.
16. Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century. *Curr Diabetes Rev* 2014;10:100–12
17. Kwong TQ, Mohamed M. Anti-vascular endothelial growth factor therapies in ophthalmology: current use, controversies and the future. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:699–706.
18. Alarcão J, Costa J, Fareleira F, Borges M, Carneiro AV. [Off-label prescribing: scientific analysis taking the use of bevacizumab in ophthalmology as an example]. *Acta Med Port* 2013 ;26:409–19.
19. Klufas MA, Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52:77–84.