

Avaliação econômica do tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com as terapias anti-VEGF, aflibercepte ou ranibizumabe, sob a perspectiva do sistema privado

Economic evaluation of the treatment of wet age-related macular degeneration with anti-VEGF therapies, aflibercept or ranibizumab, from the private payer perspective

J Bras Econ Saúde 2013;5(3):159-165

Nilceia Lopes da Silva¹, Cibele Suzuki¹, Evelyn Christina Figueiredo Romão Volsi¹

As avaliações econômicas têm sido cada vez mais utilizadas para orientar a tomada de decisão dos gestores em saúde, tanto do sistema público quanto do privado. Neste aspecto, Ferracini e colaboradores publicaram, na edição de Volume 5, Número 3 do JBES, o artigo em referência que trata de uma avaliação econômica, custo-minimização, comparando aflibercepte com ranibizumabe no tratamento de pacientes com degeneração macular relacionada à idade (DMRI), do tipo úmida (Ferracini *et al.*, 2013).

Segundo a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, a DMRI atinge cerca de 10% da população acima de 65 anos de idade, dentre os quais, 10% apresentam a forma úmida ou exsudativa, com a presença de membrana neovascular subretiniana que causa perda abrupta e severa da visão e, para esses casos, a terapia com antiangiogênicos tem se consolidado como o padrão-ouro (SBRV, 2011).

No contexto da saúde suplementar, a partir da publicação da Resolução Normativa 262 de 1 de agosto de 2011, os planos de saúde privados passaram a ser obrigados a conceder cobertura ao procedimento denominado tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico. Atualmente, os únicos fármacos licenciados no país para esta finalidade são o ranibizumabe e o aflibercepte.

Na avaliação de custo-minimização realizada por Ferracini e colaboradores, aflibercepte apresentou-se como uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao ranibizumabe no tratamento de pacientes com DMRI úmida,

gerando para o sistema uma economia de R\$ 17.101 por paciente (Ferracini *et al.*, 2013).

Apesar da indiscutível relevância do assunto, vários pontos limitam a aplicabilidade da avaliação econômica em questão na tomada de decisão em saúde. Entre eles, a ausência da descrição detalhada das alternativas de tratamento que foram comparadas merece destaque. Existem diferenças moleculares e farmacocinéticas significativas entre os fármacos que podem levar a diferenças importantes no perfil de segurança.

Neste aspecto, a agência regulatória europeia (EMA), com base na análise detalhada dos dados do estudo VIEW, ressaltou preocupação com a ocorrência de eventos adversos sistêmicos graves, uma vez que entre 15-20% do aflibercepte circula na corrente sanguínea. A análise desses dados mostrou que, durante dois anos de tratamento, o número de eventos cerebrovasculares no grupo com aflibercepte foi superior ao grupo com ranibizumabe, sendo respectivamente: no primeiro ano, 35 vs. 2 e no segundo ano, 53 vs. 12. No subgrupo de pacientes ≥ 85 anos os resultados foram: no primeiro ano, 20 vs. 1 e no segundo ano, 27 vs. 3. Além disso, ocorreram 10 ataques isquêmicos transitórios no grupo aflibercepte vs. nenhum no grupo com ranibizumabe e duas mortes (acidente cerebrovascular, derrame isquêmico) foram consideradas relacionadas ao tratamento com aflibercepte (EMA, 2012).

Por sua vez, as revisões sistemáticas (Nível 1A) e os ensaios clínicos randomizados e controlados (1B), demonstraram con-

Recebido em 10/03/2014 – Aprovado para publicação em 02/04/2014

¹ Novartis Biociências SA. São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Nilceia Lopes, Avenida Professor Vicente Rao, 90. Brooklin, São Paulo, SP. CEP 04636-000. E-mail: nilceia.lopes@novartis.com

sistentemente a eficácia e segurança de ranibizumabe no tratamento da DMRI (Takeda *et al.*, 2007; Colquitt *et al.*, 2008; Vedula *et al.*, 2008; Mitchell *et al.*, 2010; Mitchell 2011; Schmucker *et al.*, 2011; Rosenfeld *et al.*, 2006; Brown *et al.*, 2009; Abraham *et al.*, 2010; Schmidt-Erfurth *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2012; Chakravarthy *et al.*, 2012; Busbee *et al.*, 2013; Holz *et al.*, 2011).

A avaliação econômica apresentada apontou que o principal fator direcionador de custo foi aquele relacionado com utilização dos medicamentos. Para este cálculo, o esquema terapêutico utilizado compreendeu uma frequência de doses derivada da publicação de Heier e colaboradores (2012), sendo no ano 1 (aflibercepte: 7 doses; ranibizumabe: 12 doses) e no ano 2 (aflibercepte: 4,8 doses; ranibizumabe: 5,4 doses). No entanto, o esquema de dose adotado para ranibizumabe não reflete o recomendado na bula do medicamento, bem como não reflete a abordagem terapêutica utilizada na prática clínica, isto é, o esquema PRN (Pro Re Nata).

No esquema PRN, a frequência das doses é definida conforme necessidade do paciente, permitindo um tratamento individualizado e reduzindo as chances de sobre ou sub-tratar o paciente (Mitchell *et al.*, 2010; Holz *et al.*, 2011; Larsen *et al.*, 2012). Diversos estudos apontam um número de injeções de ranibizumabe muito inferior ao usado nos cálculos apresentados pelo artigo em questão (Martin *et al.*, 2012; Busbee *et al.*, 2013; Holz *et al.*, 2011; Larsen *et al.*, 2012). Nestes estudos, a frequência média de injeções de ranibizumabe varia em torno de 6 a 8 injeções no primeiro ano e 2 a 4 injeções no segundo ano. Desta forma, se o esquema de dose PRN tivesse sido utilizado, mantendo-se todas as premissas da análise, certamente a conclusão teria sido favorável para o ranibizumabe.

Além disso, o caso base desta avaliação considerou como custo de aquisição dos medicamentos anti-VEGF, o preço CMED (PF 18%), o que poderia ser uma limitação, uma vez que dependendo das políticas comerciais adotadas pelos respectivos fabricantes, estes preços podem ser diferentes e, portanto, levar a conclusões diferentes das apresentadas. Neste sentido, as análises de sensibilidade são importantes para minimizar as incertezas. Embora uma análise de sensibilidade tenha sido realizada, o parâmetro custo de aquisição dos medicamentos, não foi adequadamente testado, pois os mesmos foram variados na mesma proporção (aumento de 20% e diminuição de 20%) e, simultaneamente.

Diante de todas essas considerações, o resultado da análise é questionável e seu uso pode levar a uma decisão equivocada, não somente sobre o tratamento mais adequado para o paciente com DMRI, como também sobre a alocação mais eficiente dos recursos.

Referências bibliográficas:

- Abraham P., Yue H., Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(3):315-324.
- Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., Heier J.S., et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1):57-65.
- Busbee B.G., Ho A.C., Brown D.M., et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:1046-1056.
- Chakravarthy U., Harding S.P., et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119:1399-411.
- Colquitt J.L., Jones J., Tan S.C., Takeda A., et al. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008 May; 12(16):iii-iv, ix-201.
- EMA – European Medicines Agency. Assessment report (Sep/2012) – Eylea. Disponível: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf Acessado: 23/7/2013.
- Ferracini M., Sakagute M.C., Nakada C.P. Avaliação econômica do tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com as terapias anti-VEGF, aflibercepte ou ranibizumabe, sob a perspectiva do sistema privado. *J Bras Econ Saude* 2013 Dez; 5(3): 159-165.
- Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119:2537-2548.
- Holz F.G., Amoaku W., Donate J., et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118:663-671.
- Larsen M., Schmidt-Erfurth U., et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012; 119(5): 992-1000.
- Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012 Jul; 119(7):1388-98.
- Mitchell P., Korobelnik J., Lanzetta P., et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:2-13.
- Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul; 27(7):1465-75.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. (MARINA study group). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-1431.
- SBRV – Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Recomendações da SBRV sobre o tratamento intraocular quimioterápico com antiangiogênicos para degeneração macular relacionada a idade (DMRI) do tipo úmida ou exsudativa. Dez/2011; 1-3. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/9377/1197386_109706.pdf Acessado em 15/7/2013.
- Schmidt-Erfurth U., Eldem B., Guymier R., et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011; 118:831-839.
- Schmucker C., Loke Y.K., Ehken C., Agostini H.T., et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol* 2011 Mar; 95(3):308-17.
- Takeda A.L., Colquitt J., Clegg A.J., Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2007 Sep; 91(9):1177-82.
- Vedula S.S. and Krzystolik M.G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2):CD005139.