

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, aflibercepte or ranibizumab, from the private payer perspective.

Mateus Ferracini¹, Mara Cristina Sakagute¹, Cinthia Pereira Nakada²

Palavras-chave:

degeneração macular relacionada à idade tipo úmida, aflibercepte, ranibizumabe, custo-minimização

Keywords:

wet age-related macular degeneration, aflibercept, ranibizumab, cost-minimization

RESUMO

Introdução: A degeneração macular relacionada à idade é a principal causa da perda irreversível de visão para pessoas a partir de 65 anos de idade e pode ocorrer na forma “seca” e “úmida”. A terapia anti-VEGF é o primeiro tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida a oferecer, aos pacientes, o potencial de melhorar a acuidade visual. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de custo-minimização. O mesmo está na forma de uma cadeia de Markov e possui seis estados, sendo, um deles, o estado de absorção “morte”. Cada um desses estados representa uma possível acuidade visual. O modelo leva em consideração custo de drogas, monitoração e administração. O horizonte de análise foi de 5 anos, com uma taxa de desconto de 5%. A análise foi feita sob a perspectiva do sistema privado. **Resultados:** A análise econômica sugere que o tratamento com aflibercepte gera uma economia de R\$ 17.101 por paciente, quando comparado ao tratamento com ranibizumabe. Análises de sensibilidade determinística foram conduzidas e suportam a robustez dos resultados. **Conclusão:** A análise de custo minimização revelou menor custo de tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com aflibercepte, quando comparado ao tratamento com ranibizumabe.

ABSTRACT

Introduction: The age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible vision loss for people from 65 years of age and can occur in two forms: “dry” and “wet”. The anti-VEGF therapy is the first treatment of wet age-related macular degeneration to provide patients with the potential for improving visual acuity. **Methods:** We developed a cost-minimization model in the form of a Markov chain with six health states, one being the absorption state “death.” Each of these states represents a possible visual acuity level. The model takes into account the drugs, monitoring, and administration costs. The time horizon was 5 years with a discount rate of 5%. The analysis was conducted from the private payer perspective. **Results:** The economic analysis suggests that treatment with aflibercept generates savings of R\$ 17,101 per patient when compared to treatment with ranibizumab. Sensitivity analyzes were conducted and supports the robustness of the results. **Conclusion:** The cost minimization analysis revealed lower cost of treatment of wet age-related macular degeneration with aflibercept when compared to the treatment with ranibizumab.

Recebido em: 29/10/2013 – Aprovado para publicação em: 18/11/2013

1 Bayer HealthCare, São Paulo, Brasil. Bsc

2 Bayer HealthCare, São Paulo, Brasil. Bsc, MBA

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Bayer HealthCare, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: Os autores são empregados de Bayer HealthCare, São Paulo, SP, Brasil.

Informações do patrocinador: Essa pesquisa teve o patrocínio da Bayer HealthCare. São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Mateus Ferracini. Rua Domingos Jorge, 1100 - Prédio 9501 - 3º andar - Socorro - CEP 04779-900 - São Paulo - SP
Telefone: (5511)5694 4224. E-mail: mateus.ferracini@bayer.com

Introdução

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é a principal causa da perda irreversível de visão para pessoas a partir de 65 anos de idade e a causa mais comum de cegueira nos países industrializados (Kulkarni & Kuppermann, 2005; WHO, 2007). Dos 45 milhões de casos estimados de cegueira pelo mundo, 8,7% são atribuídos à DMRI. É esperado que o número de pessoas afetadas dobre em 2020, por conta do envelhecimento da população (WHO, 2007).

A DMRI ocorre nas formas “seca” e “úmida”. Na DMRI seca, detritos celulares se acumulam entre a retina e a coroide, sobre a membrana de Bruch, dificultando o aporte de oxigênio e nutrientes para as células neurosensoriais da retina chamadas de fotorreceptores. Já na DMRI úmida, ocorre a formação de novos vasos sanguíneos a partir da coroide (chamados de neovasos ou neovascularização coroidal - NVC), e que penetram na retina, promovendo assim sangramentos (hemorragias) e/ou exsudação de líquido (edema) no espaço subretiniano (WHO, 2007). A sinalização para a formação da NVC ocorre através da ligação de fatores de crescimento endoteliais conhecidos como VEGF (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) a receptores específicos encontrados nos vasos sanguíneos da coroide (Brown & Regillo, 2007). Esse processo de NVC causa grandes distorções da estrutura da mácula, região da retina responsável pela visão central, levando, portanto, à perda desta visão central (Hazin *et al.*, 2009). A forma seca da DMRI pode avançar e também causar perda de visão pela morte dos fotorreceptores ou, em muitos casos, favorecer a formação da DMRI forma úmida. A cada ano, 15% das pessoas que desenvolveram DMRI úmida em um olho irão desenvolver também a doença no outro olho (WHO, 2007). Embora 90% dos casos de DMRI sejam representados pela forma seca, apenas 10% dos pacientes com DMRI seca apresentam perda visual, uma vez que a doença tem progressão lenta. Já a DMRI úmida, que totaliza em torno de 10% dos casos de DMRI, é responsável pela perda visual em cerca de 90% dos casos (Kulkarni & Kuppermann, 2005; Halpern *et al.*, 2006).

Não existe um tratamento para a DMRI seca. De acordo com o estudo conhecido como AREDS 2 (Age-Related Eye Disease study 2), complexos vitamínicos que possuem em sua formulação luteína e zeaxantina ajudam a diminuir o risco do desenvolvimento de DMRI avançada, principalmente em pacientes com ingestão nutricional pobre destes nutrientes (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, 2013). Para DMRI úmida, vários tipos de tratamentos foram e estão sendo desenvolvidos (WHO, 2007). Inicialmente, o primeiro tipo de tratamento disponível era a fotocoagulação a laser, que produzia a queima dos neovasos, com consequência de também causar a destruição de parte da retina normal; em seguida, veio a terapia fotodinâmica com verterporfina, que queimava seletivamente os neovasos através do laser

frio (Kulkarni & Kuppermann, 2005). No entanto, nenhum dos dois tipos de tratamento promovia a melhora da acuidade visual. Isto só foi possível com o advento da terapia anti-VEGF (Kulkarni & Kuppermann, 2005, Joussem & Bornfeld, 2009). A terapia antiangiogênica ou anti-VEGF consiste no bloqueio da ligação do VEGF ao seu receptor específico, inibindo assim diretamente o estímulo para a NVC (Joussem & Bornfeld, 2009; Hazin *et al.*, 2009). Os antiangiogênicos aprovados para uso na DMRI são o pegaptanibe sódico (atualmente em desuso), o ranibizumabe e o aflibercepte (Verner-Cole *et al.*, 2012).

Métodos

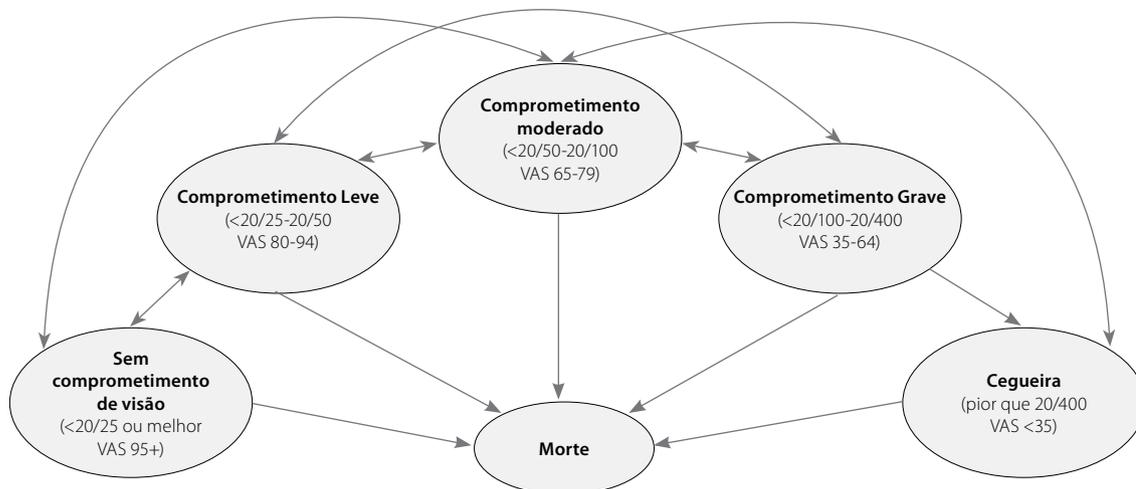
Foi desenvolvido um modelo de custo-minimização, comparando as terapias anti-VEGF aflibercepte e ranibizumabe, tendo em vista o fato de as terapias avaliadas possuírem uma eficácia equivalente. O modelo também estima a melhora da acuidade visual associada às terapias.

Em geral, o modelo é similar, em sua estrutura, ao modelo econômico de DMRI úmida, desenvolvida pelo *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* (Colquitt, 2008). A acuidade visual é definida como a acuidade visual no olho de melhor visão, como prática padrão (Resnikoff, 2008).

O modelo econômico está na forma de uma cadeia de Markov. As cadeias de Markov são úteis tanto à ocorrência quanto à temporização dos eventos (por exemplo, recepção de tratamentos, aparecimento de efeitos colaterais, declínio dos efeitos do tratamento e progressão da doença); são importantes para a comparação das opções de tratamento. Cadeias de Markov supõem que um paciente está sempre em um número finito de estados de saúde distintos. O movimento entre estados é ditado por probabilidades de transição que podem mudar com o tempo. Ciclos de Markov de um mês são usados no período de tempo do modelo.

O modelo consiste em seis estados de saúde: (1) sem problemas de visão (melhor acuidade visual corrigida (BCVA – do inglês *Best Corrected Visual Acuity*) 20/25 ou melhor); (2) comprometimento leve de visão (BCVA <20/25-20/50); (3) comprometimento moderado de visão (BCVA <20/50-20/100); (4) comprometimento grave de visão (BCVA <20/100-20/400); (5) Cegueira total (BCVA contagem de dedos sem percepção de luz) e (6) Morte (sendo o estado “morte” um estado absorvivo). A Figura 1 retrata todos os estados de saúde possíveis que os pacientes ocupam em qualquer dado momento no modelo.

Conforme prática padrão em modelos de Markov de comprometimento de visão (Brown *et al.*, 2008), a visão do paciente é definida de acordo com a melhor acuidade visual corrigida de seu olho com melhor visão. A cada ciclo do processo de Markov, alguns pacientes mantêm a sua acuidade visual, enquanto outros transitam para um dos outros possíveis estados. O modelo supõe que pacientes abandonam o



*VAS: Visual acuity score

Figura 1. Estados de Markov no Modelo de DMRI úmida

tratamento ao entrar no estado de cegueira e pacientes nesse estado podem apenas permanecer nesse mesmo estado ou mudar para um estado de morte.

Em cada estado de Markov, é suposto que os pacientes tenham a acuidade visual média para aquele estado. Logo, uma perda ou ganho de três linhas de visão corresponde a uma mudança para o próximo estado de Markov mais baixo ou mais alto (Hurley *et al.*, 2008; ETDRS, 1985).

Principais parâmetros do modelo

Foi suposto que a acuidade visual no início do modelo era a mesma acuidade visual do olho em estudo dos pacientes que participaram dos ensaios clínicos VIEW 1/VIEW 2 (Heier *et al.*, 2012) (Tabela 1).

Tabela 1. Acuidade visual inicial

Estado de Perda de visão	%
Nenhum	0
Leve	24
Moderado	45
Grave	31

A transição entre estados de saúde é medida pela porcentagem de pacientes que ganham ou perdem visão (ver Figura 1). Em cada ciclo do modelo, a porcentagem de pacientes que ganham 3 - <6 linhas de visão, vai para o próximo estado de visão melhor e, aqueles que perdem 3 - <6 linhas de visão vão para o próximo estado de visão pior. Os que ganham ou perdem 6 ou mais linhas movem-se dois estados

de saúde, para o estado de visão melhor ou pior, respectivamente. É suposto que todos os ganhos (ou perdas) em acuidade visual ocorram em um índice linear durante o primeiro ano e o segundo ano baseado em probabilidades para o Ano 1 e Ano 2, depois do que, eles descontinuem o tratamento e começam a perder visão. Para quantificar a taxa de perda de visão começando no Ano 3, um parâmetro especifica a progressão de comprometimento da visão relativo à história natural de perda de acuidade visual em pacientes com DMRI úmida. As estimativas de eficácia dos Anos 1 e 2 para os braços do modelo são apresentadas na Tabela 2 e Tabela 3, respectivamente.

A Tabela 4 apresenta o número de injeções administradas durante os dois primeiros anos para cada um dos regimes. A frequência de tratamento para os regimes fixos foi obtida dos ensaios VIEW 1 e VIEW 2 (Heier *et al.*, 2012).

Os pacientes no modelo incorrem em custos médicos devido à monitoração por médicos, incluindo exames oftalmológicos abrangentes, tomografia de coerência óptica (OCT), Retinografia (fotografia do fundo de olho) e angiografia fluorescente.

Suposições sobre a monitoração de frequência em prática clínica foram feitas com a orientação de especialistas clínicos, porque a frequência de monitoração obtida a partir de ensaios publicados reflete os protocolos do ensaio ao invés da prática clínica. Também foi suposto que, depois da descontinuação do tratamento, os pacientes receberam a frequência de monitoração de melhor cuidado de suporte. Estimativas de frequência de monitoração são apresentadas na Tabela 5.

A mortalidade no modelo foi baseada em tabelas brasileiras de vida, específicas por idade, para a população em geral (IBGE, 2010). Não é suposto que pacientes com

Tabela 2. Eficácia de tratamento, Ano 1

Regimes	% Ganhando 3 – <6 linhas	% Ganhando 6 ou mais linhas	% Perdendo 3 – <6 linhas	% Perdendo 6 ou mais linhas	Fonte de dados
Aflibercepte	26,9	5,5	3,9	1,8	Heier, 2012
Ranibizumabe	26,9	5,5	3,9	1,8	Heier, 2012

Tabela 3. Eficácia de tratamento, Ano 2

Regimes	% Ganhando 3 – <6 linhas	% Ganhando 6 ou mais linhas	% Perdendo 3 – <6 linhas	% Perdendo 6 ou mais linhas	Fonte de dados
Aflibercepte	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012
Ranibizumabe	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012

Tabela 3. Eficácia de tratamento, Ano 2

Regimes	% Ganhando 3 – <6 linhas	% Ganhando 6 ou mais linhas	% Perdendo 3 – <6 linhas	% Perdendo 6 ou mais linhas	Fonte de dados
Aflibercepte	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012
Ranibizumabe	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012

Tabela 4. Número de tratamentos durante o período do modelo

Regime	Ano 1	Ano 2	Fonte de dados
Aflibercepte 2q8*	7,0	4,8†	Heier, 2012
Ranibizumabe 0,5q4	12,0	5,4†	Heier, 2012

* Após 3 doses mensais de carga

† O número de injeções no Ano 2 foi estimado extrapolando os números de 96 semanas, a partir de dados de ensaios clínicos, para 104 semanas

Aflibercepte 2q8 = Aflibercepte 2 mg a cada 8 semanas; Ranibizumabe 0,5q4 = Ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas

Tabela 5. Número de visitas de monitoração

Regime	Exame abrangente		OCT		Retinografia		Angiografia fluorescente		Fonte de dados
	Ano 1	Ano 2	Ano 1	Ano 2	Ano 1	Ano 2	Ano 1	Ano 2	
Aflibercepte	12	4,7	12	4,7	3	3	3	3	Suposição baseada na opinião de especialistas clínicos
Ranibizumabe	12	5,4	12	5,4	3	3	3	3	
Melhor cuidado de suporte	2	2	2	2	2	2	2	2	

DMRI úmida tenham um risco excessivo de mortalidade (Hurley *et al.*, 2008). Os custos relacionados aos eventos adversos não foram incluídos, devido à baixa incidência dos mesmos. Estimativas dos custos relacionados a preço de drogas, custo de administração e monitoração

se encontram nas Tabelas 6 e 7. A idade média dos pacientes utilizada como parâmetro no modelo foi de 77 anos e foi baseada nos dados do estudo VIEW1/VIEW2. O horizonte de análise foi de 5 anos e a taxa de desconto utilizada de 5% ao ano.

Tabela 6. Custos de tratamento

Regime	Custo da droga	Fontes	Custo de administração	Fonte de dados
Aflibercepte (2 mg)	R\$ 3.504,41	CMED - Setembro 2013	R\$ 662,90	Tabela da associação médica brasileira. CBHPM 5a. Edição
Ranibizumabe (0,5 mg)	R\$ 3.100,87		R\$ 662,90	

Tabela 7. Custos de monitoração

Procedimento	Custos	Fonte de dados
Visita médica	R\$ 54,00	Tabela da Associação Médica Brasileira. CBHPM 5a. Edição
Angiografia fluorescente	R\$ 0,00	
Tomografia de coerência óptica	R\$ 189,20	
Retinografia	R\$ 98,50	

Resultados

A avaliação dos resultados aponta que o regime de tratamento para a DMRI úmida com aflibercepte é menos oneroso em comparação ao tratamento com ranibizumabe. Em termos de eficácia, os dois tratamentos são equivalentes. A Tabela 8 apresenta os resultados do “cenário base” do modelo e a Figura 2 expressa os mesmos graficamente.

A Figura 2 mostra que, em ambos os regimes de tratamento, os custos das drogas são os mais impactantes, seguido pelos custos de administração. Dessa forma, podemos auferir que o tratamento com aflibercepte é uma terapia menos onerosa, principalmente porque possui um menor número de aplicações, de acordo com o “cenário base” estabelecido.

Com intuito de analisar a sensibilidade do modelo aos principais parâmetros, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística, na qual os seguintes parâmetros foram avaliados: horizonte da análise, taxa de desconto e custos das drogas. As tabelas 9 a 11 mostram os resultados dessas análises.

Os resultados mostram que, mesmo com as variações dos principais parâmetros do modelo, o tratamento com aflibercepte continua sendo a opção menos onerosa. Uma análise rápida nos permite concluir que o modelo se torna menos sensível com um horizonte de análise a partir de 10 anos. Também percebemos que o resultado do modelo é sensível às variações nos custos de droga, o que já era esperado, devido ao fato de esse ser o principal componente de custo do modelo.

Tabela 8. Resultados do “cenário base”

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Aflibercepte	R 50.101	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 4.688	3,22
Ranibizumabe	R\$ 67.203	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 6.002	3,22
Diferença de custo	R\$ 17.101	R\$ 12.232	R\$ 3.555	R\$ 1.314	

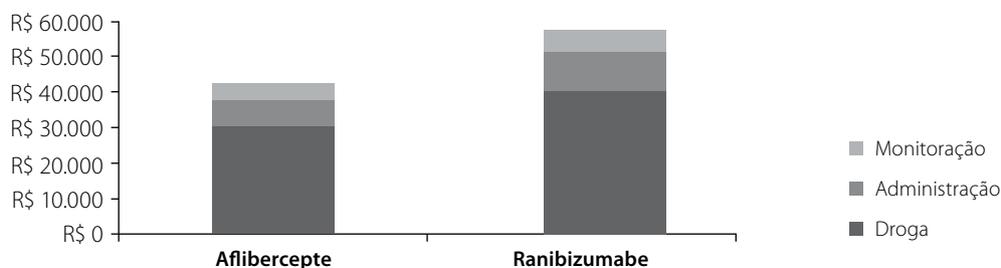


Figura 2. Resultados do “cenário base”

Tabela 9. Resultados de “cenários alternativos”: horizontes de 2 anos, 10 anos e “lifetime”

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Horizonte de 2 anos					
Aflibercepte	R\$ 48.621	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 3.208	1,63
Ranibizumabe	R\$ 65.712	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 4.512	1,63
Horizonte de 10 anos					
Aflibercepte	R\$ 51.704	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 6.291	3,58
Ranibizumabe	R\$ 68.806	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 7.605	3,58
Horizonte de “lifetime”					
Aflibercepte	R\$ 53.674	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 8.260	3,60
Ranibizumabe	R\$ 70.775	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 9.574	3,60

Tabela 10. Resultados de “cenários alternativos”: Taxa de desconto de 0 e 10%

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Taxa de desconto 0%					
Aflibercepte	R\$ 51.251	R\$ 38.910	R\$ 7.360	R\$ 4.980	3,50
Ranibizumabe	R\$ 68.374	R\$ 51.140	R\$ 10.933	R\$ 6.301	3,50
Taxa de desconto 10%					
Aflibercepte	R\$ 49.077	R\$ 37.534	R\$ 7.100	R\$ 4.443	2,99
Ranibizumabe	R\$ 66.158	R\$ 49.768	R\$ 10.639	R\$ 5.750	2,99

Tabela 11. Resultados de “cenários alternativos”: mudança de 20% nos custos de droga

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Aumento de 20% no custo de drogas					
Aflibercepte	R\$ 57.739	R\$ 45.827	R\$ 7.224	R\$ 4.688	3,22
Ranibizumabe	R\$ 77.287	R\$ 60.506	R\$ 10.779	R\$ 6.002	3,22
Diminuição de 20% no custo de drogas					
Aflibercepte	R\$ 42.464	R\$ 30.551	R\$ 7.224	R\$ 4.688	3,22
Ranibizumabe	R\$ 57.118	R\$ 40.337	R\$ 10.779	R\$ 6.002	3,22

Conclusão

Os resultados nos levam a concluir que, entre essas duas terapias mais utilizadas, aflibercepte e ranibizumabe, o tratamento com aflibercepte é menos oneroso para o sistema privado e possui a mesma eficácia clínica, quando compa-

rado ao tratamento com ranibizumabe. Dessa forma, podemos dizer que, no cenário analisado, o tratamento para DMRI úmida com aflibercepte se apresenta como uma alternativa custo-minimizadora, frente ao tratamento com ranibizumabe, apresentando uma economia de R\$ 17.101 por paciente.

Referências bibliográficas

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.
- Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF Agents in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Applying Clinical Trial Results to the Treatment of Everyday Patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:627-637.
- Brown A, Hodge W, Kymes S, *et al*. Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2008.
- CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: www.amb.org.br Acessado em: Setembro de 2013.
- CMED- Câmara de regulação do mercado de medicamentos; Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos ao consumidor. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/ Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>
- Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. 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.
- (ETDRS) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
- Halpern MT, Schmier JK, Covert D, Venkataraman K. Resource utilization and costs of age-related macular degeneration. *Health Care Financing Review*. 2006;27(3):37-47.
- Hazin R, Freeman PD, Kahook MY. Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:134-138.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, *et al*. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-2548.
- Hurley SF, Matthews JP, Guymer RH. Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2008 Jun 24; 6(12).
- IBGE - 2010 Census, available at: http://www.ibge.gov.br/english/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1766&id_pagina=1
- Jousen AM, Bornfeld N. The treatment of wet age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(18):312-317.
- Kulkarni AD and Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57(14):1994-2009.
- Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bulliten of the World Health Organization* 2008;86:63-70.
- Verner-Cole EA, Davis SJ, Lauer AK. Aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs of Today*. 2012;48(5):317-329.
- World Health Organization. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness. Vision 2020, The Right to Sight, Action Plan. 2006-2011. 2007.