

Avaliação econômica do ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa

Economic evaluation of ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD)

Maíra Libertad Soligo Takemoto¹, Cibele Suzuki², Roberta Arinelli Fernandes¹, Plínio Marcos Leal Santos¹, Ana Clara Melo Tolentino¹, Nilcéia Lopes da Silva²

Palavras-chave:

Degeneração macular, custos e análise de custo, terapia biológica, formulação de políticas

Keywords:

Macular degeneration, costs and cost analysis, biological therapy, policy making

RESUMO

Objetivo: Conduzir avaliação de custo-efetividade do ranibizumabe (LUC) versus melhor cuidado de suporte (BSC), terapia fotodinâmica com verteporfina (TFD) e pegaptanibe (MAC) no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Custos por anos de visão ganhos (AVG), definidos como o número de anos com acuidade visual (AV) >20/200, foram adotados como desfecho. Um modelo de Markov foi desenhado para simular a evolução da AV em um horizonte de 10 anos. Dados de eficácia foram obtidos a partir dos ensaios clínicos MARINA, ANCHOR, PIER, TAP, EXCITE, SUSTAIN e MONTBLANC. Padrões de utilização de recursos foram obtidos através de um painel de especialistas e os custos unitários correspondentes foram coletados de listas oficiais brasileiras. Apenas os custos diretamente relacionados à DMRI foram considerados. Análises de sensibilidade univariadas e probabilísticas foram conduzidas. Custos e desfechos clínicos foram descontados a uma taxa de 5% ao ano. **Resultados:** O caso base estimou 0,06 AVG incrementais para LUC versus MAC, 0,98 versus BSC e 1,16 versus TFD. Custos totais de tratamento da DMRI foram 25.995BRL, 1.113BRL, 24.923BRL e 36.419BRL para LUC, BSC, TFD e MAC, respectivamente. LUC mostrou-se *cost-saving* quando comparado a MAC (custo incremental de -10.424BRL) e a razão de custo-efetividade incremental projetada foi de 927BRL por AVG versus TFD e 25.439BRL versus BSC. A análise de sensibilidade probabilística indicou LUC como dominante em 70% dos cenários versus MAC e em 50% versus TFD. Adotando-se um limiar hipotético de aceitabilidade de 30.000BRL, LUC mostrou-se custo-efetivo em 73%, 99% e 86% de todos os cenários versus BSC, PDT e MAC, respectivamente. **Conclusão:** LUC demonstrou efetividade adicional em todas as comparações e um perfil de custo-efetividade aceitável quando comparado às demais alternativas terapêuticas.

ABSTRACT

Objective: To assess the cost-effectiveness of ranibizumab (LUC) versus best supportive care (BSC), verteporfin photodynamic therapy (PDT), and pegaptanib (MAC) in wet age-related macular degeneration (AMD), from a public payer perspective in Brazil (SUS). **Methods:** The adopted outcome for the cost-effectiveness evaluation was 'vision years gained' (VYG), defined as years spent with a visual acuity (VA) >20/200. A Markov state transition model was designed to simulate the evolution of VA over 10-years time horizon. Efficacy data were obtained from the MARINA, ANCHOR, PIER, TAP, EXCITE, SUSTAIN and MONTBLANC clinical trials. Based on a panel of clinical experts, direct AMD related medical resource utilization patterns were assessed and unit costs were obtained from Brazilian official lists. Only AMD-related direct costs were included. Both deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed. Annual discount rate of 5% was applied both to costs and outcomes. **Results:** Base case analysis estimated incremental VYG for LUC of 0.06 versus MAC, 0.98 versus BSC, and 1.16 versus PDT. Total AMD treatment costs were 25,995BRL, 1,113BRL, 24,923BRL, and 36,419BRL for LUC, BSC, PDT and MAC, respectively. LUC was cost-saving as compared to MAC (incremental cost of -10,424BRL) and the projected ICER was 927BRL per VYG versus PDT and 25,439BRL versus BSC. Probabilistic sensitivity analysis showed LUC as dominant in 70% of iterations versus MAC and in 50% of iterations versus PDT. When a hypothetical acceptability threshold of 30,000BRL was set, LUC was cost-effective in 73%, 99% and 86% of all scenarios versus BSC, PDT and MAC, respectively. **Conclusion:** LUC exhibited incremental clinical effectiveness across all comparisons and an acceptable cost-effectiveness profile as compared to active competing alternatives.

Recebido em 18/03/2011 – Aprovado para publicação em 19/08/2011

1. Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, ANOVA – Tradução do Conhecimento em Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.; 2. Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Este trabalho contou com o financiamento da Novartis Brasil. **Nome da Instituição em que o trabalho foi executado:** ANOVA - Tradução do Conhecimento em Saúde, Rio de Janeiro, RJ

Endereço para correspondência: Takemoto, Maíra Libertad Soligo Takemoto - Email: mairatakemoto@anova.org.br - Tel/Fax: +55 (21) 2244-9891 - ANOVA - Tradução do Conhecimento em Saúde, Rio de Janeiro, RJ - Rua General Polidoro 154/03 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22280-005

Introdução

A degeneração macular relacionada à idade neovascular subfoveal (DMRI exsudativa) causa perda grave da visão central, resultando na diminuição da habilidade de realizar tarefas diárias como ler, reconhecer rostos, dirigir etc., levando a um alto nível de dependência. Outras consequências da DMRI incluem a diminuição da qualidade de vida, o aumento do risco de depressão, bem como aumento do risco de quedas e fraturas (Meads *et al.*, 2003). Taxas de prevalência reportadas acima de 50 anos de idade variaram entre 0,1 e 11,6%. A prevalência aumenta exponencialmente com a idade, de 0,2% entre 55-64 anos para 8% acima de 75 anos e 13% acima de 85 anos (Smith *et al.*, 2001; Klein *et al.*, 2007). No Brasil, a prevalência de DMRI na população acima de 55 anos de idade varia de 23 a 30% (Santos *et al.*, 2005).

A DMRI exsudativa frequentemente resulta em cegueira legal (Mitchell *et al.*, 2010), que está associada com prejuízo econômico considerável (Meads, 2003). No Ocidente, a DMRI tem sido identificada como a principal causa de cegueira irreversível em pacientes com idade acima de 50 anos e cerca de 8 milhões de pessoas em todo o mundo são cegas ou apresentam deficiência visual grave por causa da DMRI (World Health Organization, 2010). A DMRI exsudativa pode ser dividida em diferentes tipos de lesões, definidas com base na aparência da retina na angiografia fluoresceína, podendo ser: clássica (tipo com 100% de lesão clássica), oculta (OC, sem componente de lesão clássica), minimamente clássica (MC, <50% de lesão clássica) e predominantemente clássica (PC, >50% de lesão clássica), ou ainda com base em sua localização: subfoveal ou extrafoveal (Serra *et al.*, 2004; Romani, 2005).

Lesões extrafoveais de DMRI exsudativa podem ser tratadas com terapia de fotocoagulação. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta DMRI subfoveal que não pode ser tratada com fotocoagulação, uma vez que esta conduz a uma diminuição imediata da visão central. Para a DMRI exsudativa subfoveal, o tratamento padrão foi composto durante longo tempo por terapia fotodinâmica com verteporfina (TFD) ou melhor cuidado de suporte (BSC, em inglês), abrangendo o acompanhamento da função visual, suportes à visão (por exemplo, ferramentas de auxílio à baixa visão, reabilitação da visão) e serviços sociais, ajudando os pacientes a manter a sua independência por maior tempo possível. No entanto, nos últimos anos, as terapias anti-VEGF-A (fator de crescimento endotelial anti-vascular) foram desenvolvidas para bloquear o crescimento e a permeabilidade de novos vasos sanguíneos que levam à progressão da DMRI exsudativa, assim como à perda de visão, sendo aprovados no Brasil e disponíveis para o tratamento da DMRI exsudativa o pegaptanibe sódico e o ranibizumabe (Nehemy, 2006; Farah *et al.*, 2001; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008b; Rodrigues *et al.*, 2006). No entanto, nenhum medicamento para o

tratamento da DMRI está hoje incorporado às listas oficiais de reembolso do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.

O objetivo do presente estudo é avaliar os resultados de custo-efetividade de ranibizumabe no tratamento da DMRI exsudativa, na perspectiva do SUS como financiador de serviços de saúde, baseando-se nas evidências de ensaios clínicos disponíveis para a medicação e seus comparadores.

Métodos

Foi desenvolvido um modelo econômico para a avaliação da monoterapia com ranibizumabe em DMRI exsudativa, baseado em dados obtidos a partir dos ensaios clínicos MARINA, ANCHOR, PIER, TAP, EXCITE, SUSTAIN e MONTBLANC (Mitchell *et al.*, 2010; Regillo *et al.*, 2008; Rosenfeld *et al.*, 2006; Abraham & Yue, 2010; Holz *et al.*, 2010; Meyer *et al.*, 2008). Os dados dos pacientes individuais disponíveis nas bases de dados de cada um dos estudos foram combinados de modo a obter a evolução de acuidade visual em pacientes que recebem ranibizumabe em injeções realizadas quando clinicamente necessárias, de acordo com os esquemas posológicos recomendados (esquemas PRN, do inglês Patient Reported Need). Apenas para pegaptanibe foram utilizados dados obtidos através de comparação indireta, utilizando melhor cuidado de suporte como comparador comum. Detalhes sobre as fontes de dados clínicos e as análises realizadas estão apresentados a seguir, no item "Dados Clínicos".

Modelo de Decisão

Um modelo de decisão foi construído no Microsoft Excel 2007 para simular a evolução da acuidade visual do olho tratado ao longo do tempo, para cada opção de tratamento de DMRI. Foi utilizado um modelo de Markov que tem como objetivo simular a transição dos pacientes entre estados de saúde representados pelos diferentes níveis de acuidade visual medidos nos ensaios clínicos. A estrutura básica do modelo está apresentada na Figura 1 e aplica-se a todos os comparadores. No modelo, os pacientes podem mudar de estado de saúde a cada intervalo de três meses (duração do ciclo) e foram seguidos por um horizonte de análise de 10 anos. A perspectiva da análise foi a do Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora. Aplicou-se aos custos e aos benefícios uma taxa de desconto de 5% ao ano, com variação de 0% a 10% na análise de sensibilidade, conforme diretrizes nacionais (Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil), 2007).

Uma análise de custo-efetividade foi realizada tendo como medida de desfecho primária "anos de visão ganhos" (AVG), definida como os anos em que o paciente permanece com AV>20/200, acima, portanto, do limite de cegueira legal. Pacientes entram no modelo em diferentes níveis de acuidade

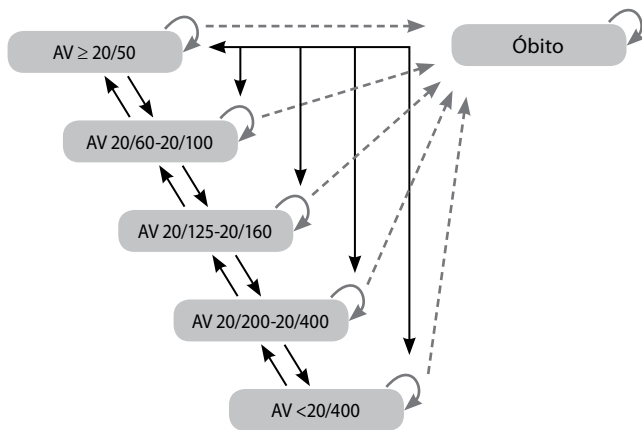


Figura 1 - Estrutura básica do modelo de decisão

de visual (AV). A distribuição dos níveis de AV foi programada a partir da distribuição de níveis de AV observada na população dos estudos clínicos considerados na análise. A idade de início do acompanhamento foi de 76 anos, baseada na idade média dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos.

A partir da entrada no modelo em diferentes níveis de AV, a cada período de três meses, os pacientes podem transitar para outro nível de AV no olho tratado ou permanecer no mesmo nível, isto é, podem permanecer estáveis, piorar ou melhorar. As setas contínuas na Figura 1 indicam as transições possíveis de um estado de AV para outro a cada ciclo do modelo. A qualquer tempo, independente da acuidade visual, os pacientes têm um risco de morte (setas pontilhadas na Figura 1) que é modelado com base na taxa de mortalidade ajustada para sexo e idade para a população geral no Brasil.

O modelo compara quatro possíveis abordagens terapêuticas: tratamento com ranibizumabe quando clinicamente indicado (LUC), melhor cuidado de suporte (BSC), terapia fotodinâmica (TFD) ou pegaptanibe (MAC). Cada tratamento para DMRI está associado com uma evolução diferente na AV ao longo do tempo, programada com base nas observações de ensaios clínicos. O caso base assume uma duração da terapia de dois anos para todos os tratamentos considerados, com base nos dados dos ensaios clínicos, seguidos por acompanhamento subsequente do paciente em melhor cuidado de suporte.

Caso base

O modelo foi desenhado para permitir a customização de cenários para contemplar possíveis variações nos parâmetros de entrada de acordo com a perspectiva em análise, considerando aspectos relacionados às características dos pacientes, esquemas de tratamento, seguimento, duração do efeito após descontinuação, taxa de desconto para custos

e benéficos, regra clínica para interrupção do tratamento e horizonte temporal. Para o caso base, foram selecionados os parâmetros que mais se ajustam à realidade esperada no SUS, bem como às diretrizes nacionais para estudos de avaliação econômica (Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil), 2007).

- Idade de entrada no modelo: 76 anos (idade média dos pacientes incluídos nos estudos);
- AV de entrada no modelo: distribuição de AV dos estudos clínicos (todos os estudos);
- Dose: LUC na dose aprovada de 0,5 mg;
- Frequência de injeções: baseada na frequência de injeções nos ensaios clínicos para LUC e MAC e baseada nos dados de ensaios clínicos e dados de mundo real para TFD;
- Frequência mínima de seguimento em terapia anti-VEGF: consultas trimestrais;
- Duração do tratamento: 2 anos (duração máxima da evidência clínica disponível) seguidos de melhor cuidado de suporte para todos os comparadores;
- Duração do efeito após descontinuação: Efeito da última administração da terapia considerado para os 3 meses subsequentes baseado na frequência de injeções na fase de manutenção de LUC e do esquema de administração trimestral de TFD. A partir de então, probabilidades de transição de BSC são aplicadas a todos os braços de tratamento;
- Taxa de desconto: 5% para custos e desfechos;
- Regra para interrupção do tratamento: AV < 20/400;
- Horizonte de tempo: 10 anos.

Dados clínicos

Dados de eficácia foram obtidos diretamente da base de dados contendo os resultados de acuidade visual dos pacientes incluídos nos seguintes estudos clínicos:

- LUC: dados combinados dos estudos SUSTAIN e MONTBLANC (todos os tipos de lesões);
- BSC: dados do estudo MARINA (lesões MC/OC) e TAP (todos os tipos de lesões);
- TFD: dados do estudo ANCHOR (lesões PC) e TAP (todos os tipos de lesões);
- MAC: dados dos estudos 1003 e 1004 (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization *et al.*, 2006a; 2006b).

Para cada comparador, as taxas de melhora e piora da acuidade visual foram calculadas a partir de uma reanálise dos registros individuais dos pacientes incluídos em cada um dos estudos. A exceção foi o pegaptanibe sódico, cujos resultados comparativos foram obtidos através de comparação indireta a partir dos dados publicados, utilizando BSC como comparador comum, pela ausência de estudos de comparação direta. Com base nos dados observados, as probabi-

lidades de transição (probabilidade de transitar de um nível de acuidade visual para outro durante um período de tempo especificado) foram calculadas.

Procedimentos de comparação indireta foram empregados para estimar as diferenças de eficácia entre LUC e MAC, utilizando o método descrito em Kuntz & Weinstein, 2002. Métodos de comparação indireta buscam estimar qual seria a diferença observada entre dois tratamentos que não foram até o momento, comparados entre si em um estudo clínico. Dada a ausência de dados para TFD em lesões MC/OC e dados muito limitados sobre BSC em lesões PC, o estudo TAP foi utilizado para estimar a eficácia de LUC *versus* TFD e BSC em lesões MC/OC e PC, respectivamente. Apesar da diversidade de fontes disponíveis para os dados do modelo, análises estatísticas iniciais sobre o banco de dados dos ensaios clínicos revelaram que o tipo de lesão (PC, MC ou OC) não é uma variável independente significativa da mudança de acuidade visual durante o tratamento. Por essa razão, optou-se por reportar os resultados para as comparações *versus* BSC e TFD que utilizaram como fonte estudos randomizados de comparação direta (MARINA e ANCHOR, respectivamente).

Dados de segurança

Dentre os eventos adversos reportados em cada estudo, apenas aqueles considerados clínica ou economicamente relevantes, isto é, que levam a mudança na conduta médica ou nos padrões de utilização de recursos, foram incluídos no modelo. Não foram considerados eventos adversos para o grupo em melhor cuidado de suporte. Baseando-se nas taxas trimestrais de eventos adversos e no custo por evento, estimou-se o custo médio trimestral relacionado ao manejo de eventos adversos.

Custos

Foram incorporados todos os custos relacionados à DMRI exsudativa relevantes a partir da perspectiva do SUS (custos médicos diretos relacionados à assistência oftalmológica para o manejo da DMRI). Custos diretos não médicos (como transporte do paciente para visitas ao serviço de saúde), custos indiretos (como perda de produtividade em razão da doença) e custos não médicos associados à cegueira (adaptações no domicílio, cão guia etc.) não foram considerados. Custos trimestrais associados aos diferentes níveis de AV foram calculados separadamente para cada alternativa terapêutica.

Um painel de especialistas foi conduzido com oftalmologistas retinólogos com experiência no tratamento da DMRI. Uma entrevista guiada por um questionário escrito foi aplicada a três oftalmologistas retinólogos para avaliar os padrões de utilização de recursos associados com o manejo dos pa-

cientes em LUC, BSC, TFD e MAC, com o uso de tratamentos de administração intravítreo – cenário da injeção (ambulatorial, hospitalar ou hospital-dia), administração concomitante de medicamentos e visitas de seguimento adicionais – e com o tratamento dos eventos adversos oculares considerados no modelo. A partir das respostas a esses questionários, uma reunião de consenso foi conduzida, de onde foram extraídos os dados finais empregados no modelo.

Os custos unitários foram obtidos através do Banco de Preços em Saúde versão 2008 (para medicamentos e materiais) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do Sistema Único de Saúde (para procedimentos, exames e hospitalizações), com valores de referência para o ano de 2010. Para avaliar as incertezas relacionadas às simulações feitas, foi proposta uma análise de sensibilidade probabilística, que assume uma faixa de variação de cada parâmetro utilizado no modelo para identificar o impacto que cada um deles tem sobre o resultado final.

Análise de sensibilidade

Os parâmetros do modelo selecionados para a análise de sensibilidade foram: a utilização de recursos e os custos de tratamento, a frequência de injeções e as probabilidades de transição entre os níveis de AV (probabilidade de melhora, piora ou estabilidade de cada paciente a cada três meses). O tipo de distribuição de probabilidades utilizado para cada um dos parâmetros foi definido com base na literatura e em diretrizes da área de avaliação econômica:

- Itens de utilização de recursos e custos (distribuição gama)
- Frequência de injeções (distribuição baseada nas observações dos estudos ou premissas)
- Probabilidades de transição (distribuição beta)

Para a análise de sensibilidade, foram gerados 1.000 cenários de simulação e em cada um deles, um valor foi atribuído a cada parâmetro. Para todos os parâmetros de custo, eficácia e utilidade, os valores foram variados de acordo com seus intervalos de confiança de 95% ou faixas atribuídas para variação.

A frequência de injeções foi definida de acordo com a frequência observada de injeções nos estudos de LUC e TFD. Para MAC, a distribuição foi modelada com base em premissas, variando 3 injeções para cima ou para baixo a partir da média, com o limite de 0 a 12 injeções ao ano. A idade no início do modelo foi variada de acordo com uma distribuição normal com média 76 e desvio padrão de 7,8 anos.

Resultados

A Figura 2 apresenta a distribuição dos pacientes segundo a AV ao longo do modelo. A Tabela 1 mostra as taxas trimestrais dos eventos incluídos no modelo e para os quais utili-

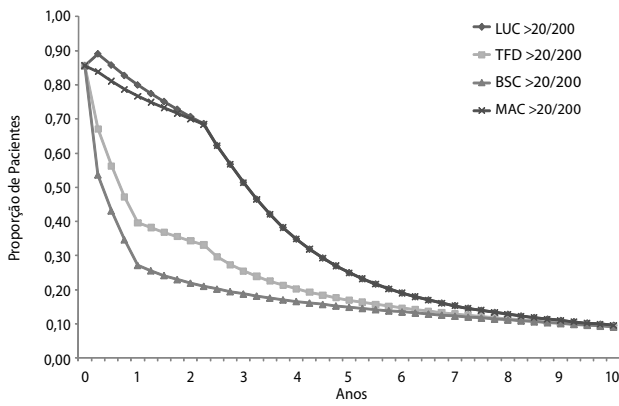


Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo AV ao longo do modelo

zação de recursos e custos associados foram calculados. A Tabela 2 e a Tabela 3 apresentam, respectivamente, os custos de tratamento e os custos para manejo dos eventos adversos considerados em cada ciclo do modelo.

Os resultados da análise do caso base para a comparação de LUC com demais tratamentos estão reportados na Tabela 4. O número de anos de visão ganhos variou de 0,06 *versus* MAC a 1,16 *versus* TFD, indicando benefício clínico do LUC sobre os comparadores. Em termos de custo incremental, as estimativas realizadas resultaram em uma economia de -R\$ 10.424 *versus* MAC e um custo incremental de R\$ 1.073 *versus* TFD e R\$ 24.882 *versus* BSC. Os cenários mais favoráveis para LUC foram aqueles que compararam LUC a MAC (resultado dominante, ou seja, LUC foi mais efetivo e de menor custo)

Tabela 1 - Taxas trimestrais de eventos adversos

Evento ocular	LUC	TFD	MAC
Hemorragia conjuntival	0,015	0,160	0,080
Dor ocular	0,007	0,064	0,340
Moscas volantes	0,000	0,012	0,330
Sangramento vítreo	0,001	0,000	0,020
Hemorragia retiniana	0,016	0,247	0,140
PIO aumentada	0,017	0,020	0,140
Uveíte	0,000	0,000	0,013
Endoftalmite	0,000	0,000	0,200
Catarata	0,005	0,018	0,007
Descolamento de retina	0,000	0,003	0,040
Descolamento do vítreo	0,002	0,059	0,003
Oclusão de vaso da retina	0,000	0,000	0,000

Tabela 3 - Custo médio (R\$) de eventos oculares considerados no modelo

Evento	Custo médio por evento (R\$)
Hemorragia conjuntival	36
Dor ocular	29
Moscas volantes	191
Sangramento vítreo	377
Hemorragia retiniana	131
PIO aumentada	28
Uveíte	58
Endoftalmite	283
Catarata	320
Descolamento de retina	1673
Descolamento do vítreo	36
Oclusão de vaso da retina	389

Tabela 2 - Custos trimestrais (R\$) aplicados no modelo no caso base dos pacientes em BSC

Componente	BSC	TFD Ano 1	TFD Seguintes	LUC Ano 1	LUC Seguintes	MAC Ano 1	MAC Subsequente
Terapia ativa	0	3.707	2.472	731	2.923	6.876	5.001
Consultas	10	12	11	30	92	253	184
Exames	36	94	89	42	73	146	115
Cegueira	0	0	0	0	0	0	0
Eventos adversos	0	0	0	0	0	0	0
Total	47	3.866	2.625	809	3.095	7.313	5.337

BSC, melhor cuidado de suporte; TFD, terapia fotodinâmica; LUC, ranibizumabe conforme quadro clínico reportado pelo paciente; MAC, pegaptanibe sódico.

Tabela 4 - Caso base LUC versus diferentes comparadores

<i>Versus</i> BSC (MARINA)	BSC	Custos (R\$)	Anos de visão	Custo/AVG*
	LUC	25.995,00	3,60	
	BSC	1.113,00	2,62	
	Incremental	24.882,00	0,98	25.439,00
<i>Versus</i> TFD (ANCHOR)	TFD	Custos (R\$)	Anos de visão	Custo/AVG
	LUC	25.995,00	3,60	
	TFD	24.923,00	2,45	
	Incremental	1.073,00	1,16	927,00
<i>Versus</i> MAC (Indireta)	MAC	Custos (R\$)	Anos de visão	Custo/AVG
	LUC	25.995,00	3,28	
	MAC	36.419,00	3,23	
	Incremental	-10.424,00	0,06	DOMINANTE

*AVG, anos de visão ganhos.

Tabela 5 - Resultados da análise de sensibilidade probabilística

LUC versus BSC (MARINA)	
Custo incremental médio	R\$ 25.235,00
Média de anos de visão ganhos	1,028
Custo-efetividade (limiar de R\$30.000/AVG) (% de iterações)	73,30%
LUC dominante (% de iterações)	0,00%
LUC dominado (% de iterações)	0,00%
LUC versus TFD (ANCHOR)	
Custo incremental médio	R\$ 1.081,00
Média de anos de visão ganhos	1,157
Custo-efetividade (limiar de R\$30.000/AVG) (% de iterações)	99,60%
LUC dominante (% de iterações)	50,30%
LUC dominado (% de iterações)	0,00%
LUC versus MAC	
Custo incremental médio	- R\$ 9.784,00
Média de anos de visão ganhos	0,063
Custo-efetividade (limiar de R\$30.000/AVG) (% de iterações)	86,10%
LUC dominante (% de iterações)	70,00%
LUC dominado (% de iterações)	2,20%

*AVG, anos de visão ganhos.

e à terapia fotodinâmica (R\$ 927,00 por ano de visão ganho). Os resultados da análise de sensibilidade probabilística (1.000 cenários) estão apresentados na Tabela 5. Nesta análise, os percentuais de aceitabilidade foram considerados a partir de um limite de R\$ 30.000,00, selecionado arbitrariamente para

fins de análise e interpretação dos resultados. LUC mostrou-se custo-efetivo em 73%, 99% e 86% de todos os cenários versus BSC, PDT e MAC, respectivamente.

Discussão

Um modelo econômico foi desenvolvido para simular a evolução da acuidade visual, calcular custos e estimar desfechos de interesse para pacientes com DMRI exsudativa, tratados com ranibizumabe (injeções apenas quando clinicamente necessárias), melhor cuidado de suporte ou terapia fotodinâmica. Foi também realizada uma análise complementar incluindo pegaptanibe como alternativa, através de comparação indireta. O modelo assume a evolução da acuidade visual com base nos níveis de acuidade visual dos pacientes na linha de base dos ensaios clínicos que avaliaram a segurança e eficácia de diferentes esquemas de administração de ranibizumabe versus BSC ou terapia fotodinâmica.

Em análises de custo-efetividade, os resultados são expressos em termos de Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), que é calculada a partir da divisão dos custos incrementais (custo de um tratamento menos o custo do tratamento comparador) pela efetividade incremental (efetividade do novo tratamento menos a efetividade do tratamento comparador). A RCEI é interpretada como o investimento financeiro necessário em uma nova tecnologia para obter uma unidade de benefício clínico adicional em relação ao comparador.

A partir das diversas comparações realizadas, pode-se concluir que o tratamento com ranibizumabe (LUC), em injeções realizadas quando clinicamente necessárias, é uma abordagem que apresenta perfil de custo-efetividade aceitável, como demonstrado nos resultados da análise de sensibilidade probabilística em que LUC foi dominante em mais

de 50% dos cenários simulados. Isto quer dizer que, variando todos os parâmetros do modelo para testar possíveis incertezas, LUC mostra-se um opção mais efetiva e mais econômica em mais de 50% das análises.

A comparação com BSC resultou em razões de custo-efetividade incremental mais altas, em decorrência, principalmente, do baixo custo de tratamento dos pacientes mantidos em suporte no SUS apesar do benefício clinicamente significativo em termos de anos de visão ganhos (0,98, a partir dos dados do estudo MARINA). O custo trimestral do paciente em BSC empregado no modelo foi de R\$ 47,00 (representado por uma consulta e exames de baixa complexidade). Mesmo nesse cenário, no entanto, a RCEI manteve-se abaixo do limite de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que é de três vezes o PIB per capita do país (aproximadamente R\$ 49.000, segundo dados de 2009). Apesar de o limiar da OMS não ter sido oficialmente adotado no Brasil para definir se uma tecnologia é custo-efetiva (Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil), 2007), ele é amplamente utilizado para discutir os resultados de avaliações econômicas na área da saúde.

Ranibizumabe mostrou-se dominante em relação ao MAC na comparação indireta, uma vez que se observou economia de recursos para um benefício clínico adicional. No entanto, estes resultados devem ser considerados com cautela, já que os dados representam uma estimativa de comparação indireta através do estudo MARINA, baseada somente na proporção de pacientes com letras adquiridas ou perdidas, conforme publicado. Ao contrário do que ocorreu com LUC, TFD e BSC, as probabilidades de transição dos pacientes tratados com MAC não foram obtidas através dos registros individuais de pacientes nas bases de dados dos estudos. Neste caso específico, o mesmo risco relativo *versus* BSC foi aplicado para todos os níveis de AV.

Considerando-se as limitações metodológicas impostas pela falta de dados comparativos, poderia ser indicada a análise de custo-minimização, um tipo de análise que assume eficácias similares para as alternativas e compara apenas os custos de tratamento. Nesse cenário, para obter benefícios clínicos comparáveis em termos de anos de visão ganhos, LUC resultaria em uma economia de recursos de -R\$ 10.424,00 quando comparado ao tratamento com MAC no caso base. A análise de sensibilidade probabilística resultaria em custo incremental negativo para LUC em 79,6% das iterações quando comparado a MAC.

A revisão da literatura identificou um único estudo de avaliação de custos das diferentes terapias para DMRI no Brasil, conduzido pela equipe técnica do Ministério da Saúde e publicado no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). A publicação fez uma comparação entre ranibizumabe, pegaptanibe e uso *off-label* de bevacizumabe no que diz respeito exclusivamente aos custos com aquisição de

medicamentos pelos serviços de saúde. Os resultados indicaram um custo intermediário do ranibizumabe (esquema de três injeções mensais), situado entre o bevacizumabe *off-label* (menor custo de tratamento, esquema de três injeções mensais) e o pegaptanibe (maior custo de tratamento, esquema de 9 injeções durante o ano) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008a; 2008b). Convém destacar que este estudo incluiu um comparador sem aprovação para a indicação em questão e que não foram considerados todos os custos de tratamento da doença (incluindo despesas e economias de curto, médio e longo prazos). Adicionalmente, estudo observacional de mundo real conduzido recentemente com 146.942 idosos americanos com DMRI identificou um risco maior de mortalidade e acidente vascular cerebral entre os pacientes recebendo bevacizumabe, quando comparado ao ranibizumabe, evidenciando questões de segurança importantes que devem ser levadas em consideração na avaliação de adoção de terapias *off-label* nesse cenário (Curtis *et al.*, 2010).

O presente estudo utilizou como comparadores apenas aqueles tratamentos aprovados no Brasil, até o momento, para a indicação avaliada. No Reino Unido, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) realizou revisão sistemática e avaliação de custo-efetividade de ranibizumabe e pegaptanibe e encontrou resultados similares aos do presente estudo, quando ambos foram comparados ao cuidado de rotina e à terapia fotodinâmica. A análise de custo-efetividade mostrou que os dois medicamentos oferecem benefícios adicionais sobre os comparadores (BSC e TFD) a um custo mais alto (Colquitt *et al.*, 2008).

Um ponto forte importante do modelo é que os dados retirados de ensaios clínicos permitiram calcular as probabilidades de transição específicas por níveis de acuidade visual no início do seguimento, uma vez que a acuidade visual no *baseline* demonstrou ser uma variável independente preditora de mudanças na acuidade visual ao longo do tempo. Outro ponto forte do modelo é o horizonte de tempo de análise longo, que está de acordo com as recomendações nacionais e internacionais para a avaliação econômica de doenças crônicas e que é considerado fundamental para estimar todos os benefícios potenciais do tratamento, além de incluir taxas de descontinuação da terapia. Embora premissas fossem necessárias para o período pós-tratamento, uma suposição apropriada foi adotada: todos os pacientes passariam a BSC após o tratamento ativo da DMRI. O banco de dados utilizado continha, ainda, informações sobre o nível de acuidade visual dos pacientes no período em BSC, específicos por faixas de acuidade visual.

Resultados comparativos entre ranibizumabe e pegaptanibe e estudos locais de seguimento prospectivo de pacientes brasileiros podem fornecer dados adicionais que aumentem a robustez do modelo, minimizando possíveis

incertezas. Novos estudos têm investigado o papel da terapia fotodinâmica com verteporfina associada à terapia anti-angiogênica e podem demandar novos cenários de análise para o tratamento da DMRI no Brasil futuramente.

Conclusão

Considerando-se a ausência de medicamentos específicos para o tratamento da DMRI no SUS, a eficácia e a segurança do ranibizumabe em diversos ensaios clínicos e os resultados de custo-efetividade obtidos através desse estudo, a terapia com ranibizumabe mostrou-se uma alternativa terapêutica com benefícios clínicos adicionais, viável economicamente, resultando em economias para o sistema em diversos cenários de comparação. Análises posteriores de impacto orçamentário podem oferecer informações adicionais para subsidiar tomadores de decisão no processo de incorporação do ranibizumabe no SUS.

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;150:315-324.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anexos. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*. 2008a;6:1-6.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*. 2008b;6:1-13.

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;12:1-238.

Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1273-9.

Farah ME, Oshima A, Costa RA, Sallum, JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64:583-588.

Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, Mitchell P, Schmidt-Erfurth U, Wolf S, Markabi S, Schmidli H, Weichselberger A. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:405-12.

Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:253-62.

Kuntz K, Weinstein M. Modelling in Economic Evaluation. In: Drummond MF, McGuire A, eds. *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 141-171.

Meads C. What is the cost of blindness? *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1201-1204.

Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C. Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2003;7:v-vi, 1-98.

Meyer CH, Eter N, Holz FG, SUSTAIN Study Group. 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.

Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:2-13.

Nehemy MB. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69:955-958.

Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-248.

Rodrigues EB, Eglas ER, Grumann Junior A, Meyer CH, HoV AC. Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69:756-765.

Romani FA. Prevalência de transtornos oculares na população de idosos residentes na cidade de Veranópolis, RS, Brasil. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68:649-655.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.

Santos LPF, Diniz JR, Leão ACS, Sena MF de. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68:229-233.

Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil). Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde para o Ministério da Saúde. Brasília; 2007.

Serra D, Angelucci R, Sugano D, Sampaio PR, Rehder JR. Análise epidemiológica dos pacientes acometidos por Degeneração Macular Relacionada à Idade, atendidos no Setor de Retina da Faculdade de Medicina do ABC. *Arq Bras Ciênc Saúde*. 2004;33:20-23.

Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108:697-704.

VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006a;113:992-1001.

VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006b;113:1508.

World Health Organization (WHO). Visual impairment and blindness. Geneva: World Health Organization; 2010. [citado 2010 out 15]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>.