

Tratamentos de primeira linha de melanoma avançado independentemente do status de mutação BRAF na perspectiva do pagador privado brasileiro: uma análise de custo-efetividade

PD-05

Oliveira APCD¹, Marinheiro PS¹, Magro FB¹.

¹Bristol Myers Squibb, São Paulo, Brasil

Introdução

- O melanoma é um tumor de pele maligno originado dos melanócitos¹;
- Pacientes com melanoma em estadios tardios têm prognóstico ruim. Sua incidência crescente apresenta uma necessidade significativa de terapias que podem atenuar esse fardo^{2,3};
- A terapia sistêmica é o tratamento primário para pacientes com metástases e esses pacientes não são elegíveis para cirurgia⁴;
- Existem três classes de tratamento que compreendem quimioterapia (tipicamente dacarbazina), terapia alvo e imunoterapia⁴;
- O perfil do paciente com tumores tipo BRAF selvagem tem um conjunto de terapia limitado, portanto, este estudo se limitou a comparar as imunoterapias disponíveis.

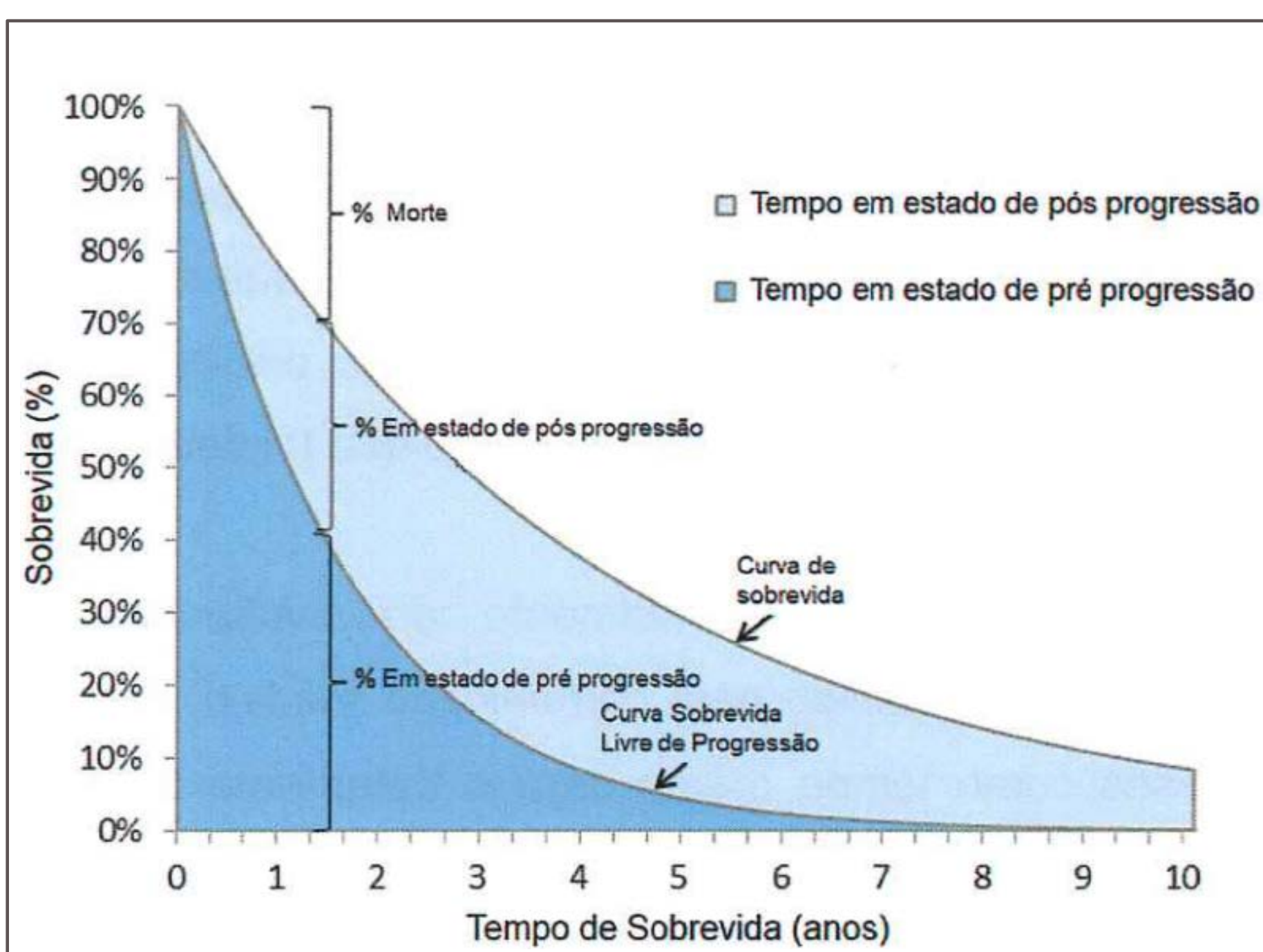
Objetivo

Avaliar a relação de custo-efetividade incremental da combinação de tratamento de primeira linha de nivolumabe + ipilimumabe (NIVO + IPI) em comparação com as monoterapias pembrolizumabe (PEMB) ou nivolumabe (NIVO) para tratar pacientes com melanoma avançado, independentemente do status da mutação BRAF no sistema de saúde privado brasileiro.

Métodos

- Um modelo padrão de sobrevida particionada em três estados foi empregado (figura 1);

Figura 1. Abordagem do modelo de sobrevida particionada



- Os desfechos de saúde e a incidência de eventos adversos foram obtidos do estudo de Fase 3 CA209-067⁵, metanálise de rede⁶ e literatura publicada. Métodos de extrapolação de trinta anos foram aplicados para curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP);
- Os custos dos medicamentos foram obtidos pela tabela CMED (Tabela 1)⁷. Outros custos diretos (por exemplo, manejo de eventos adversos, administração, acompanhamento, etc.) foram estimados por meio da abordagem de micro custeio⁸ onde os custos unitários por item foram coletados de fontes de dados públicos (Simpro e CBHPM)^{9,10} (Tabela 2);
- O custo por evento adverso considerado no modelo restringe-se ao ciclo de tratamento em que se verifica a ocorrência do evento (Tabela 2);
- O resumo do custo do manejo de eventos adversos por ciclo do esquema de tratamento (Tabela 3) foi obtido aplicando-se a frequência de eventos adversos nos pacientes que recebem o tratamento e o custo por evento adverso (Tabela 2);

Tabela 1. Custos de medicamentos (CMED PF 18% ICMS)⁷

Medicação	Custo / caixa (R\$)
Nivolumabe 40 mg (1 frasco)	3.472,01
Nivolumabe 100 mg (1 frasco)	8.680,01
Ipilimumabe 50 mg (1 frasco)	18.331,86
Pembrolizumabe 100 mg (1 frasco)	15.624,05

Tabela 2. Custos de manejo de eventos adversos

Evento adverso	Custo (R\$)
Febre	1.119,38
Infecção	5.931,76
Mialgia / Dor	1.507,30
Reação da Pele	1.104,03
Fadiga	489,51
Diarreia	3.312,02
Náusea / Vômitos	2.551,01
Estomatite	1.225,45
Colite	4.820,63
Dispneia	1.229,59
Anemia	4.441,10
Trombocitopenia	2.744,26
Neutropenia	3.400,23
Oligúria	3.034,15

Tabela 3. Custos de eventos adversos por ciclo de esquema

Esquema	Custo (R\$)
Nivolumabe + Ipilimumabe	902,12
Nivolumabe	171,34
Pembrolizumabe	195,92

- O modelo foi customizado com custos e desfechos de saúde e, para as três combinações de tratamento, estimamos os custos e anos de vida ganhos (LYG) para uma coorte hipotética com 1.000 pacientes entrando no modelo com a idade de 59,6 anos (idade média inicial no diagnóstico). O modelo foi executado por um período de 30 anos, garantindo custos e benefícios ao longo da vida.
- Foi aplicada uma taxa de desconto anual recomendada de 5% para custos e desfechos de saúde⁸. Os custos foram informados em reais (R\$);
- As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas com todos os parâmetros do modelo que foram estimados com incerteza;
- Foi assumido um limite de disposição a pagar igual a três PIBs per capita no ano base 2019 (R\$ 103.599)¹¹.

Resultados

- A Tabela 4 resume os resultados (custos médios e LYG) para cada regime de tratamento. Razões de custo-efetividade incrementais (ICER) foram calculadas e regras de decisão aplicadas¹²;
- Uma vez que a ICER de NIVO + IPI vs. NIVO foi de R\$ 69.016/LYG e a ICER de NIVO vs. PEMB foi de R\$ 857/LYG, não houve nem intervenção dominada nem intervenção com dominância estendida. O ICER de NIVO + IPI vs. PEMB foi de R\$ 27.038/LYG (Tabela 4);
- De acordo com a análise de sensibilidade univariada, 'Acompanhamento em tratamento, resposta' foi o parâmetro com maior incerteza, o que pode potencialmente influenciar os resultados de custo-efetividade (Figuras 2 e 3);
- Os planos de custo-efetividade mostram que NIVO + IPI foi a alternativa mais provável de ser custo-efetiva dentro do limite de disposição a pagar de R\$ 103.599 por LYG: 95,6% para NIVO + IPI vs. PEMB (Figura 4) e 62,0% para NIVO + IPI vs. NIVO (Figura 5).

Tabela 4. Custos estimados e LYG de acordo com o tratamento

Esquema de Tratamento	Custo Médio (R\$)	LYG médio	Δ Custo (R\$)	Δ LYG	ICER
PEMB	595.437	4,42			
NIVO	596.825	6,04	1.389	1,62	857
NIVO + IPI	666.560	7,05	69.734	1,01	69.016
PEMB	595.437	4,42			
NIVO + IPI	666.560	7,05	71.123	2,63	27.038

Figura 2. Análise de sensibilidade determinística: NIVO + IPI vs. PEMB

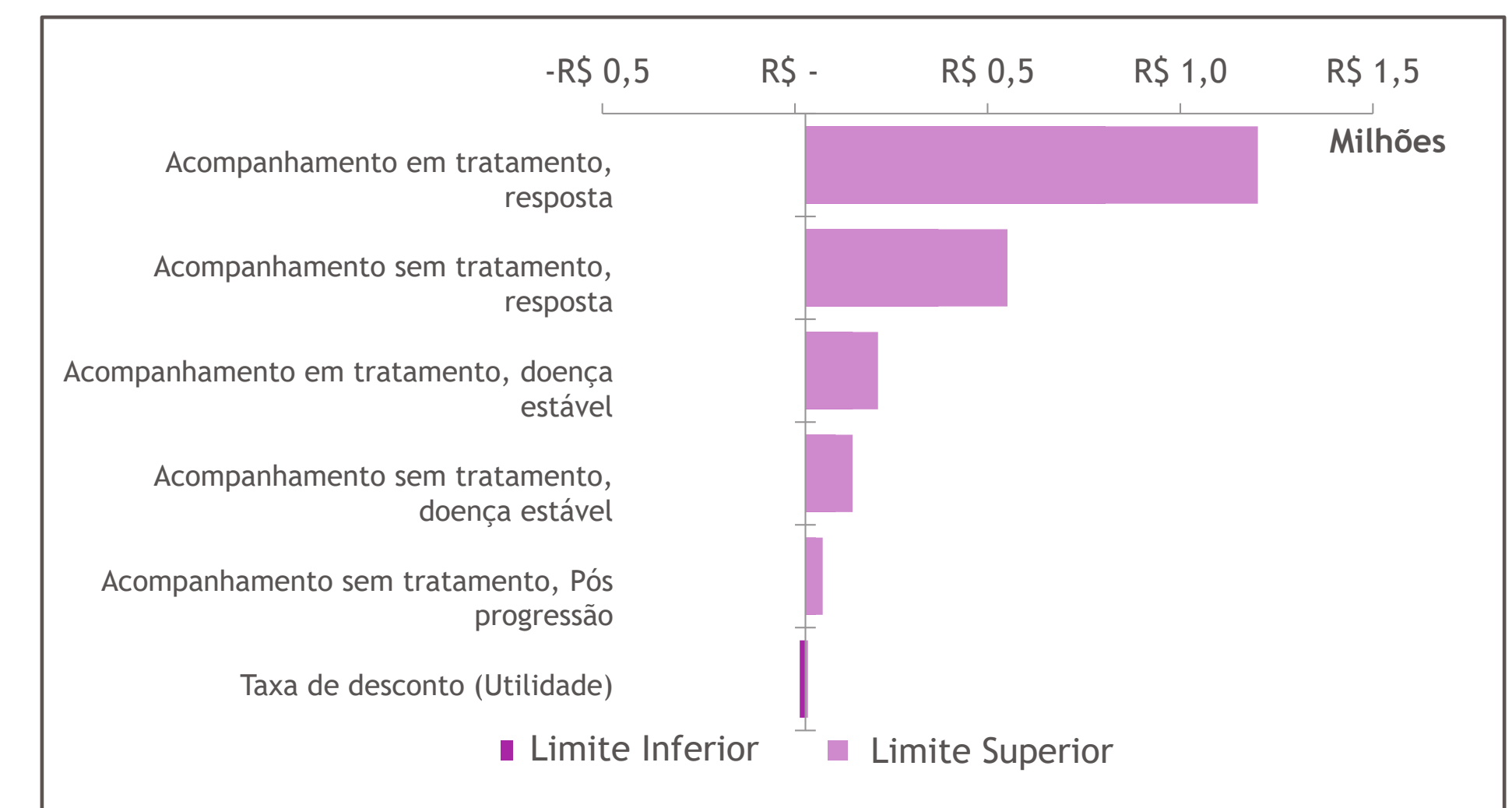


Figura 3. Análise de sensibilidade determinística: NIVO + IPI vs. NIVO

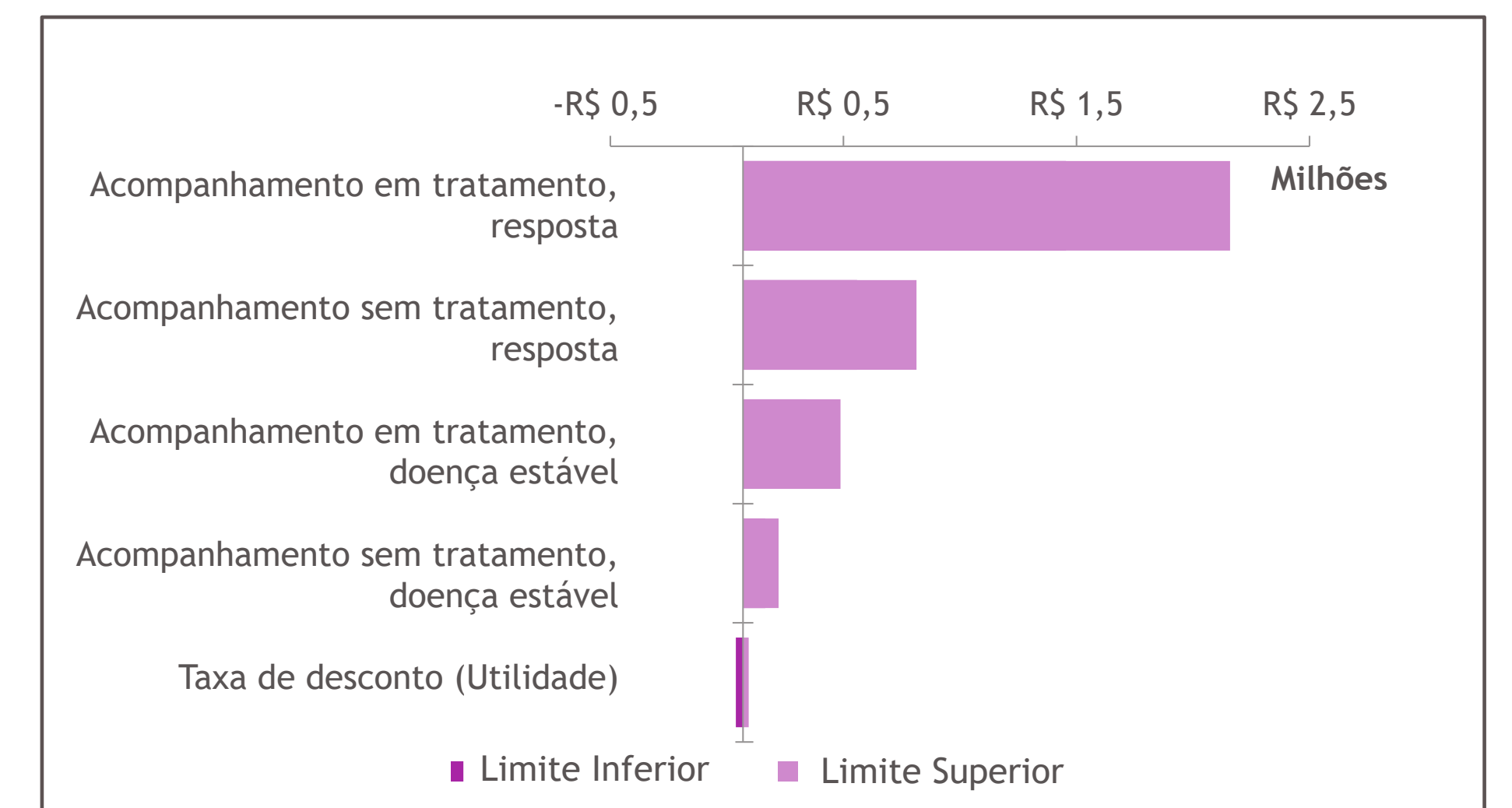


Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística: NIVO + IPI vs. PEMB

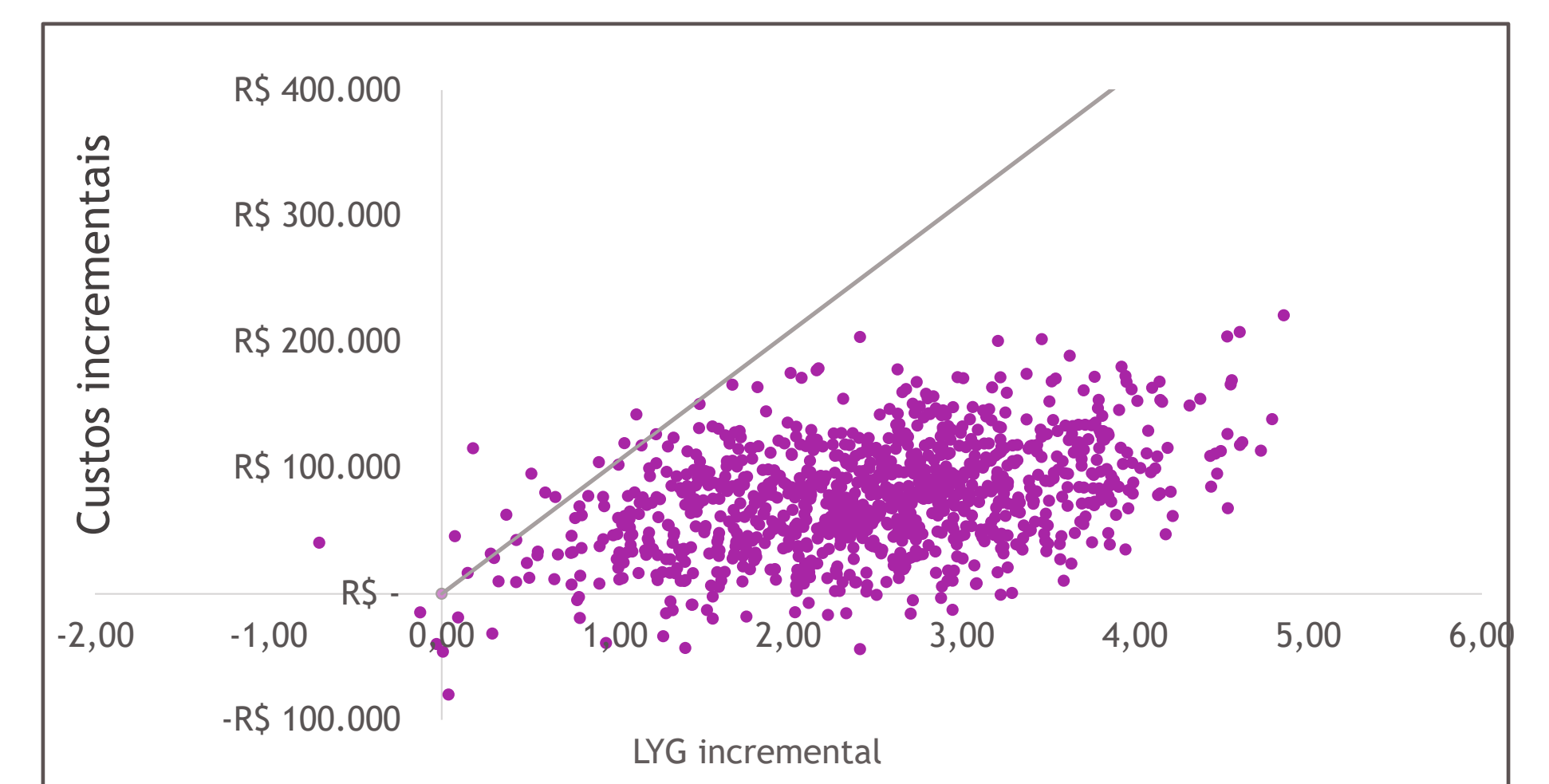
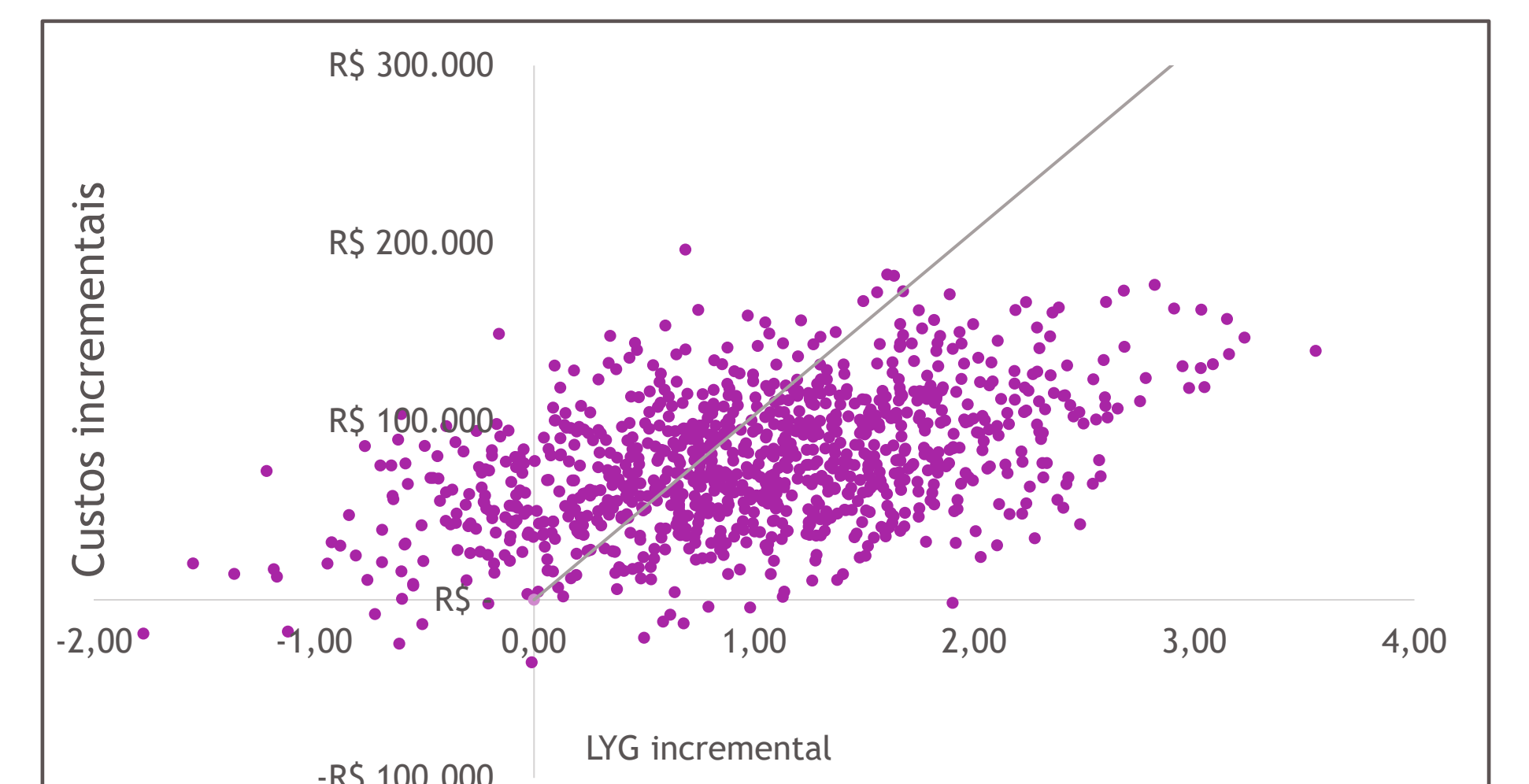


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística: NIVO + IPI vs. NIVO



Conclusões

- O presente estudo constatou que nivolumabe + ipilimumabe foi uma opção custo-efetiva para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado em comparação com as monoterapias na perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. Nossos achados corroboram os publicados por Sabater et al. 2017¹³.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília, 2014. Recuperado em setembro de 2020, em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf.
- ROMANO, E.; SCORDO, M.; DUSZA, S. W.; COIT, D. G.; CHAPMAN, P. B. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: Implications for follow-up guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n.18, p. 3042-3047, 2010.
- DE MELO, A. C.; WAINSTEIN, A. K. A.; BUZALID, A. C.; THULER, L. C. S. Melanoma signature in Brazil: Epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Research*, v. 28, n. 6, p. 629 - 636, 2018.
- MUNHOZ, R. et al. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Melanoma cutâneo, 2020. Recuperado em setembro de 2020, em: https://www.sbec.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2020/lot5/Diretrizes-SBOC-2020-Melanoma-PS-PUBLICAO.pdf.
- LARKIN, J et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 381, n. 16, pág. 1535-1546, 2019.
- Internal BMS resources: network meta-analysis May 2019
- CMED. Lista de preços de medicamentos junho 2020. Recuperado em setembro de 2020, em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5967916/LISTA_CONFORMIDADE_2020_08_v1.pdf/f49b3235-7f92-48ae-b548-f252699bbe7b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2 ed. Brasília, 2014. Recuperado em setembro de 2020 em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
- Revista SIMPRO. Sistema VídeoFarma Tabela Simpro. Recuperado em setembro de 2020.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Recuperado em setembro de 2020 em: www.cbo.net.br/novo/publicacoes/CBHPM_2016.pdf.
- NERY, Carmen. PIB cresce 1,1% e fecha 2019 em R\$ 7,3 trilhões. Agência IBGE Notícias, março de 2020. Recuperado em setembro de 2020 em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/27007- PIB-cresce-1-1-e-fecha-2019-em-r-7-3-trilhoes>.
- CANTOR, Scott B. Cost - Effectiveness Analysis, Extended Dominance, and Ethics. *Medical Decision Making*, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 259-265, 1994.
- SABATER, J et al. A Cost-effectiveness of nivolumab+ipilimumab in first-line treatment of advanced melanoma: analysis using 28-month overall survival from checkmate 067. *Annals Of Oncology*, [S.L.], v. 28, 2017.

Agradecimentos

- Bristol Myers Squibb (Brasil);
- Este estudo foi financiado pela Bristol Myers Squibb;
- Todos os autores contribuíram e aprovaram a apresentação.