

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

Oliveira APCD¹, Marinheiro PS¹, Magro FB¹.

¹Bristol Myers Squibb, São Paulo, Brasil

PD-06

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 imunoterapia⁵;
- Dabrafenibe + trametinibe (DAB + TRAM) é o regime de tratamento mais utilizado para pacientes com melanoma avançado com mutação BRAF no sistema de saúde privado brasileiro⁵.

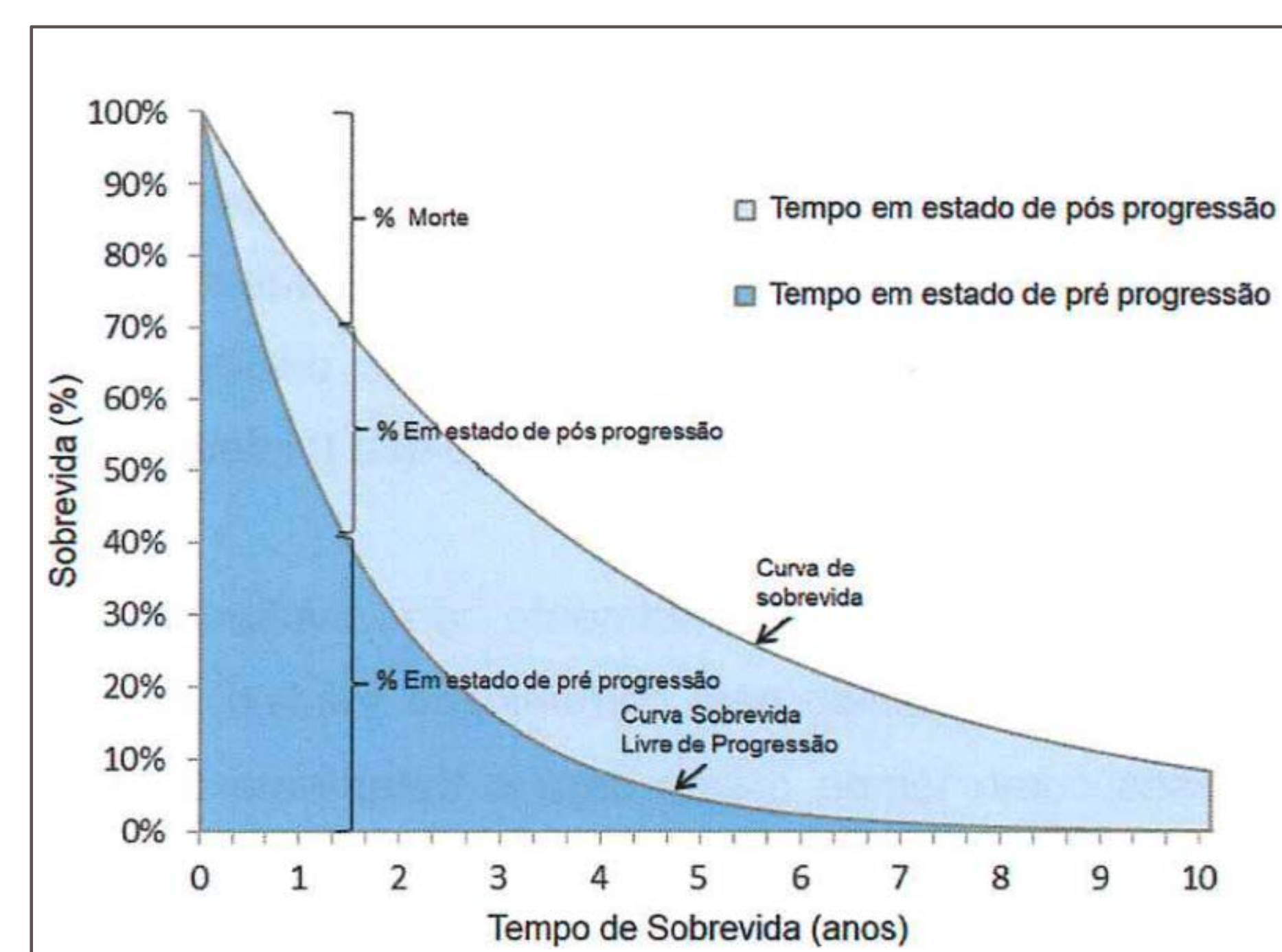
Objetivo

Avaliar a relação de custo-efetividade incremental de nivolumabe + ipilimumabe (NIVO + IPI), dabrafenibe + trametinibe (DAB + TRAM) e vemurafenibe + cobimetinibe (VEM + COB) como regimes de tratamento de primeira linha para pacientes com melanoma avançado com mutação BRAF no setor privado brasileiro do sistema de saúde.

Métodos

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

Figura 1. Abordagem do modelo de sobrevida particionado



- Os desfechos de saúde e a incidência de eventos adversos foram obtidos do estudo de Fase 3 CA209-067⁶, metanálise de rede⁷ 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)⁸. Outros custos diretos (por exemplo, manejo de eventos adversos, administração, acompanhamento, etc.) foram estimados por meio da abordagem de micro custeio⁹ onde os custos unitários por item foram coletados de fontes de dados públicos (Simpro e CBHPM)^{10,11} (Tabela 2 e 3);
- 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.
- O custo por evento adverso considerado no modelo restringe-se ao ciclo de tratamento em que se verifica a ocorrência do evento (Tabela 2);

Tabela 1. Custos de medicamentos (CMED PF 18% ICMS)⁸

| 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 |
| Dabrafenibe 75 mg (28 cápsulas) | 7.725,04 |
| Trametinibe 2 mg (30 comp) | 19.645,84 |
| Vemurafenibe 240 mg (56 comp) | 8.615,30 |
| Cobimetinibe 20 mg (63 comp) | 17.937,70 |

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 |

- 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 3. Custos de eventos adversos por ciclo de esquema

| Esquema | Custo (R\$) |
|-----------------------------|-------------|
| Nivolumabe + Ipilimumabe | 902,12 |
| Dabrafenibe + trametinibe | 151,12 |
| Vemurafenibe + Cobimetinibe | 374,54 |

- Foi aplicada uma taxa de desconto anual recomendada de 5% para custos e desfechos de saúde⁹. 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)¹².

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 aplicadas¹³;
- Como o ICER de VEM + COB vs. DAB + TRAM foi de R\$ 90.198/LYG e o ICER de NIVO + IPI vs. VEM + COB foi de R\$ 31.930/LYG, o VEM + COB foi objeto de dominância estendida por NIVO + IPI. Após excluir a intervenção objeto de dominância estendida (VEM + COB), a ICER de NIVO + IPI vs. DAB + TRAM foi de R\$ 46.107/LYG (Tabela 4);
- De acordo com a análise de sensibilidade univariada, 'acompanhamento sem tratamento, resposta' foi o parâmetro com a maior incerteza e, portanto, pode potencialmente influenciar o resultado de custo-efetividade de NIVO + IPI vs. DAB + TRAM (Figura 2);
- O plano de custo-efetividade na Figura 3 mostra 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 (97,6% de probabilidade de ser custo-efetivo).

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 |
|-----------------------|-------------------|-----------|---------------|-------|--------|
| DAB + TRAM | 488.254 | 3,18 | | | |
| VEM + COB | 573.125 | 4,12 | 84.871 | 0,94 | 90.198 |
| NIVO + IPI | 666.560 | 7,05 | 93.435 | 2,93 | 31.930 |
| DAB + TRAM | 488.254 | 3,18 | | | |
| NIVO + IPI | 666.560 | 7,05 | 178.306 | 3,87 | 46.107 |

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

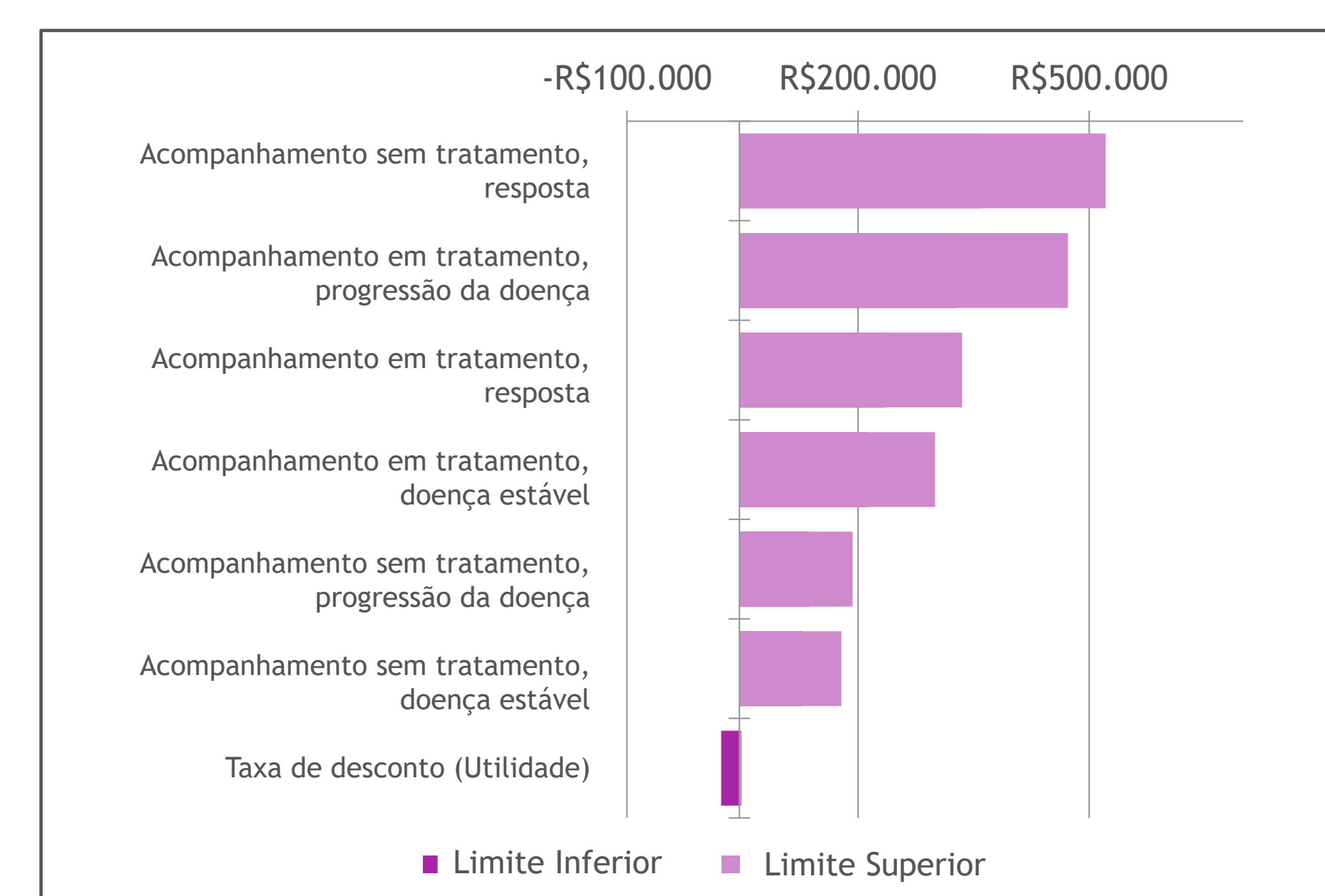
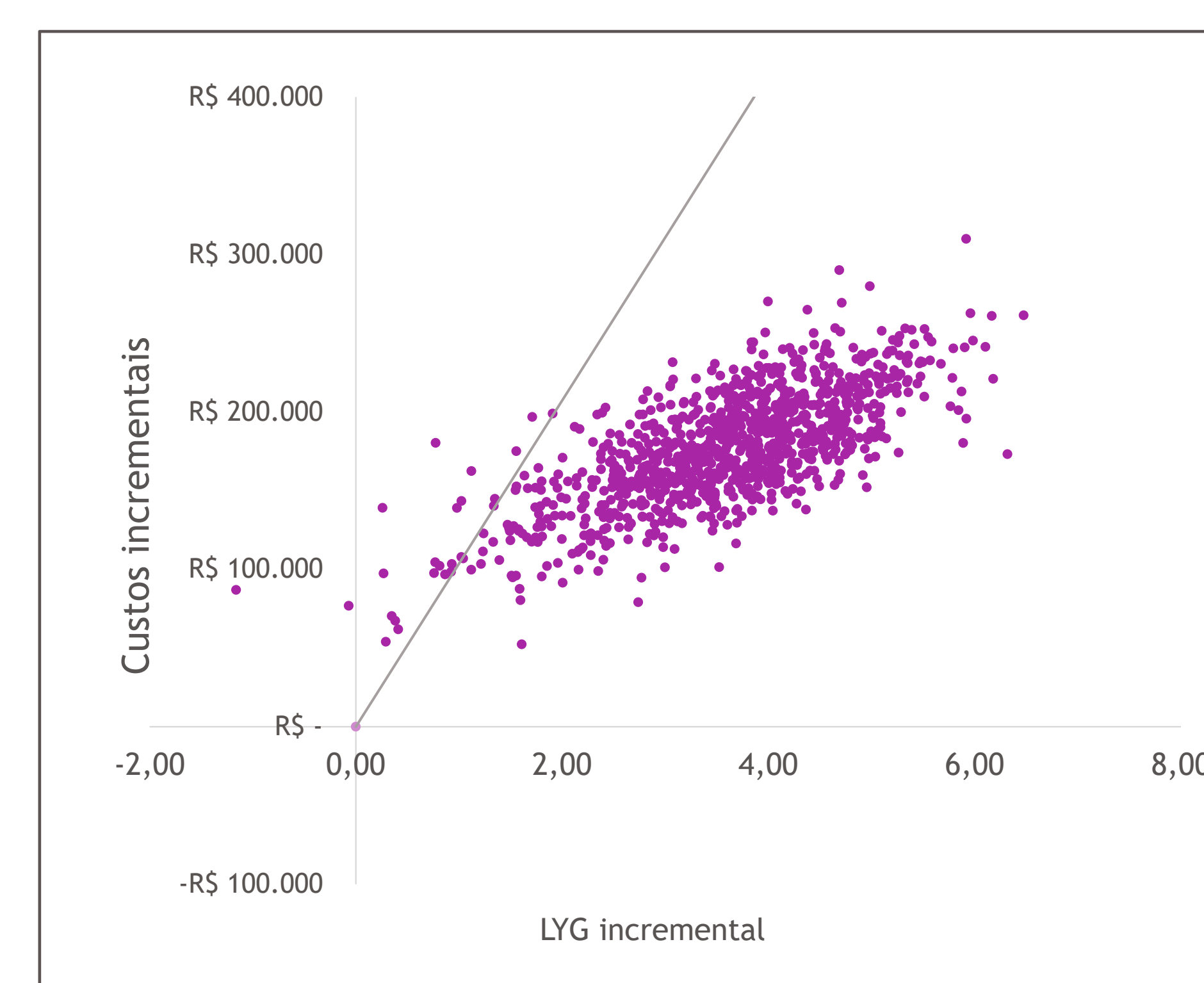


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística: NIVO + IPI vs. DAB + TRAM



Conclusões

- O presente estudo encontrou, com alto grau de certeza, que nivolumabe + ipilimumabe foi custo-efetivo para o tratamento de primeira linha de pacientes com mutação BRAF com melanoma avançado no sistema de saúde privado brasileiro, quando comparado às terapias alvo (dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe);
- Nivolumabe + ipilimumabe fornece um uso eficiente de recursos quando comparado às terapias alvo no cenário do sistema privado de saúde brasileiro.

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://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_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.; BUZAID, 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.
- Internal BMS resources: Medimix Live Tracker Jun 2020
- HODI, Frank Stephen et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 19, n. 11, p. 1480-1492, 2018.
- 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_CONF ORMIDADE_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://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
- Revista SIMPRO. Sistema VideoFarma 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-7-3-trilhoes>.
- CANTOR, Scott B. Cost - Effectiveness Analysis, Extended Dominance, and Ethics. *Medical Decision Making*, [SL], v. 14, n. 3, pág. 259-265, 1994.

Agradecimentos

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