

Custo-efetividade do esquema com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona em comparação com terapias à base de carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado e refratário na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost-effectiveness analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone combination in comparison to carfilzomib, elotuzumab and ixazomib-based therapies for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma from a Brazilian private payer perspective

Cyntia Okoshi Fioratti¹, Ricardo Papaléo Rosim¹, Luciana Scaccabarozzi¹, Glaciano Nogueira Ribeiro²

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p148-156

Palavras-chave:

mieloma múltiplo, daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe, ixazomibe, custo-efetividade

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é estimar a razão de custo-efetividade incremental da combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) em comparação com carfilzomibe com dexametasona (Kd); carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (KRd); elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona (ERd); e ixazomibe, lenalidomida e dexametasona (IRd) no tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivado (MMRR) sob a perspectiva de um pagador privado no Brasil.

Métodos: Foi utilizado um modelo de transição com três estados, baseado no método de área sob a curva, para simular a trajetória de uma coorte com MMRR: pré-progressão, pós-progressão e morte. Parâmetros clínicos foram obtidos por meio de uma metanálise e os custos incluídos foram aquisição e administração de medicamentos e serviços médicos. O horizonte de tempo adotado foi de 30 anos e descontos de 5% foram aplicados tanto a custos quanto a desfechos de efetividade. Análise de sensibilidade probabilística foi realizada. **Resultados:** Demonstrou-se que o esquema terapêutico DVd é dominante sobre Kd, KRd, ERd e IRd. DVd gerou 1,09 ano de vida incremental versus Kd com economia de R\$ 174.227; 0,15 ano de vida incremental com redução de R\$ 238.324 em comparação com KRd; incremento de 0,06 ano de vida com redução de R\$ 641.021 comparado com ERd; e 0,59 ano de vida incremental com economia de R\$ 254.367 comparado com IRd. A análise de sensibilidade probabilística confirmou a consistência e a robustez do modelo e demonstrou que DVd tem probabilidades de 92,9%, 89,1%, 99,9% e 94,2% de ser custo-efetivo em comparação com Kd, KRd, ERd e IRd, respectivamente, assumindo um limiar de disposição a pagar de 3 PIB *per capita*.

Conclusão: DVd demonstrou ser superior aos comparadores tanto em desfechos clínicos quanto econômicos no tratamento do MMRR, dados a maior sobrevida e os menores custos.

Recebido em: 10/07/2018. Aprovado para publicação em: 16/07/2018.

1. Janssen-Cilag Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil.

2. Clínica Hematológica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Janssen-Cilag Farmacêutica.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O projeto foi realizado pela Janssen Brasil.

Autor correspondente: Cyntia Fioratti. Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, bloco B, São Paulo, SP. CEP: 04543-011. Telefone: (11) 2788-4728. E-mail: cfioratti@its.jnj.com

Keywords:

multiple myeloma,
daratumumab, carfilzomib,
elotuzumab, ixazomib,
cost-effectiveness

ABSTRACT

Objective: To estimate the incremental cost-effectiveness ratio of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) combination in comparison to carfilzomib and dexamethasone (Kd); carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd); elotuzumab, lenalidomide and dexamethasone (ERd); and ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRd) for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) from a Brazilian private payer perspective. **Methods:** It was used a three-health state transition model based on the area under the curve method to simulate the cohort trajectory: pre-progression, post-progression, and death. Clinical parameters were obtained in a meta-analysis and considered costs were: drugs acquisition and administration, and medical services. Time-horizon was 30 years, and discount rates applied to costs and outcomes were 5%. A probabilistic sensitivity analysis was performed to evaluate the impact of the uncertainty of the input values. **Results:** The analysis demonstrated that DVD treatment is dominant over Kd, KRd, ERd, and IRd, providing an increment of 1.09 life year with cost reduction of R\$174.227 when compared to Kd, an increment of 0,15 life year with cost reduction of R\$238.324 when compared to KRd, an increment of 0,06 life year with cost reduction of R\$641.021 when compared to ERd, and an increment of 0,59 life year with cost reduction of R\$254.367 when compared to IRd. The probabilistic sensitivity analysis confirms the robustness of the model and results consistency, demonstrating that DVD has 92.9%, 89.1%, 99.9%, and 94,2% probability of being cost-effective versus Kd, KRd, ERd, and IRd, respectively, when an ICER of 3 per-capita GDP is assumed. **Conclusion:** DVD combination demonstrated superior clinical and economic outcomes in RRMM patients when compared to Kd, KRd, ERd, and IRd, since the therapy provides longer survival to patients at a lower cost to payers.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas no microambiente da medula óssea, frequentemente associada à secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no sangue e/ou na urina (Palumbo *et al.*, 2011; Röllig *et al.*, 2015). O MM é diagnosticado mais frequentemente entre os 65 e 74 anos (NCI, 2017) e a mediana de sobrevida é de aproximadamente cinco anos, podendo variar de acordo com diversos fatores, como estadiamento da doença, citogenética e resposta à terapia (Rajkumar e Kumar, 2016). A incidência de MM mundial estimada pelo projeto GLOBOCAN foi de 114.251 casos em 2012, dos quais 3.518 casos foram no Brasil (WHO, 2017). A mortalidade por MM registrada no Brasil entre 2011 e 2015 foi de 12.962 casos (SIM/DATASUS, 2018).

O MM é uma patologia progressiva e de cura improvável, portanto o objetivo primário de seu tratamento é estender o tempo em que o paciente permanece sem progressão da doença (Fonseca *et al.*, 2017). Uma vez diagnosticado o MM, pode-se seguir pelas seguintes fases: tratamento medicamentoso inicial seguido de transplante autólogo de medula óssea; para os pacientes elegíveis, pode ser realizada consolidação ou manutenção de acordo com o protocolo de cada instituição (Rajkumar e Kumar, 2016). Todos os pacientes com MM eventualmente terão recaída (Rajkumar, 2011) e a mediana de tempo de sobrevida de um paciente recidivado, após a falha ao primeiro tratamento, em 2004, antes do surgimento das terapias mais modernas, era de 1,5 ano (Kumar *et al.*, 2004). Há diversos tratamentos disponíveis para o mieloma múltiplo recidivado e refratário (MMRR) e a escolha é baseada em diversos fatores, como disponibilidade de medica-

mentos, resposta à terapia prévia, agressividade da recaída, elegibilidade ao transplante e se a recaída ocorreu durante a terapia ou não (Rajkumar e Kumar, 2016).

Os custos associados ao tratamento do MMRR englobam, além de medicamentos, custos de hospitalizações, consultas, exames, manejo de eventos adversos, entre outros, e variam amplamente, dependendo de fatores como prognóstico do paciente e tratamento escolhido (Cook, 2008; Gaultney *et al.*, 2013; Petrucci *et al.*, 2013). Um estudo com pacientes franceses com MMRR avaliou que o custo direto da doença é de aproximadamente €73.000 por paciente, que passam por, em média, 2,75 linhas de tratamento, com custo médio mensal de €3.130 por paciente (Armoiry *et al.*, 2011). Um estudo realizado na Holanda encontrou resultados similares, ou seja, custo de € 72.968 por paciente ou €3.981 por paciente ao mês (Gaultney *et al.*, 2013). Entretanto, um estudo norte-americano que avaliou pacientes em terapias que incluem medicamentos de desenvolvimento mais recente verificou custo médio mensal por paciente de \$22.527, \$35.266 e \$47.417 na primeira, na segunda e na terceira linha de tratamento (MacEwan *et al.*, 2017). No Brasil, a doença também é responsável por custos significativos, da ordem de R\$ 120 mil por paciente-ano, dos quais cerca de 40% são decorrentes de hospitalizações (Pepe *et al.*, 2018).

Nos últimos 15 anos, o tratamento do MM evoluiu significativamente, impactando a sobrevida do paciente (Kumar *et al.*, 2014; Rajkumar, 2011). Apesar dessa evolução, que está relacionada ao desenvolvimento de novas terapias e à melhora nos cuidados do paciente, ainda são necessárias alternativas terapêuticas que prolonguem o tempo de sobrevida do paciente (Kumar *et al.*, 2014). Após mais de uma década com poucas opções de tratamento disponíveis, recentemente novas alternativas terapêuticas receberam aprovação no

Brasil para o tratamento do MMRR, entre elas daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe, ixazomibe e lenalidomida, em terapia combinada ou monoterapia, dependendo do medicamento e da linha de tratamento.

Nos Estados Unidos, um estudo avaliou a custo-efetividade dessas novas terapias, e um dos achados é que, dentre os tratamentos aprovados no Brasil, o esquema de combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametazona (DVd) é o mais custo-efetivo (Carlson *et al.*, 2018).

Entretanto, os estudos de custos desenvolvidos sob a perspectiva de outros países não podem ser extrapolados para o cenário brasileiro de maneira fidedigna. Assim, o objetivo deste estudo é calcular a razão custo-efetividade incremental do tratamento de pacientes com MMRR com daratumumabe, bortezomibe e dexametazona *versus* carfilzomibe e dexametazona (Kd), carfilzomibe, lenalidomida e dexametazona (KRd), elotuzumabe, lenalidomida e dexametazona (ERd) e ixazomibe, lenalidomida e dexametazona (IRd), na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

Parâmetros gerais

Utilizaram-se um horizonte temporal de 30 anos e uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e desfechos de efetividade, de acordo com a recomendação da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica brasileira (Brasil, 2014). Os resultados são apresentados por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida ganhos (AVG) de DVd *versus* Kd, KRd, ERd e IRd.

Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo para simular o curso clínico dos pacientes com MMRR, considerando-se os dados das curvas de Kaplan-Meier (KM) de sobrevida livre de progressão (SLP) e de sobrevida global (SG) das terapias avaliadas. Utilizou-se um modelo de coorte baseado no método de área sob a curva com três estados de transição para simular o acompanhamento de pacientes em tratamento de MMRR desde o início da terapia em análise até a morte (Figura 1). Os três estados de saúde são pré-progressão (em tratamento ou sem tratamento), pós-progressão (na linha subsequente de tratamento ou sem tratamento) e morte. Cada ciclo do modelo tem duração de uma semana.

Parâmetros de eficácia

As curvas do esquema DVd foram parametrizadas a partir dos resultados do estudo CASTOR (Lentzsch *et al.*, 2017). Para as demais terapias, em razão da ausência de estudos de comparação direta, foram utilizados os resultados de uma metanálise em rede (Dimopoulos *et al.*, 2017). No caso do esque-

ma Kd, foram aplicados os *hazard ratios* (HR) em comparação com o braço bortezomibe e dexametazona (Vd) do estudo CASTOR (Lentzsch *et al.*, 2017). Já para os esquemas à base de lenalidomida, foram aplicados os HR em relação ao braço lenalidomida e dexametazona (Rd) do estudo POLLUX (Dimopoulos *et al.*, 2016b).

Os parâmetros das curvas e HR obtidos na metanálise de comparação indireta são apresentados na Tabela 1. Considerando que os pacientes no estado de SLP podem morrer ou progredir, calculou-se uma taxa de transição de pacientes

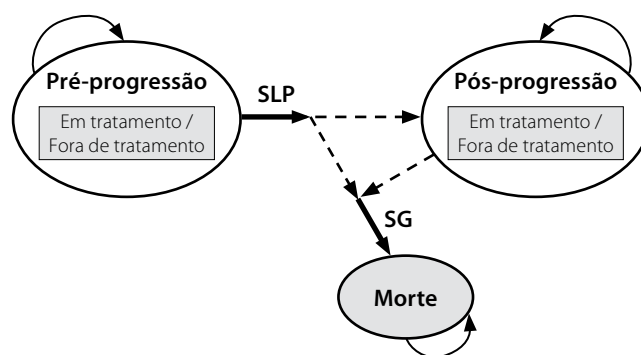


Figura 1. Estrutura do modelo.

Tabela 1. Parâmetros de efetividade do modelo

Curvas parametrizadas		Distribuição	Mediana modelada (meses)	
SLP	Vd	Exponencial	6,1	
	DVd	Log-normal	17,3	
	Rd	Weibull	42,1	
SG	Vd	Weibull	31,0	
	DVd	Weibull	61,1	
	Rd	Weibull	48,0	

Hazard ratios		HR	IC inferior a 95%	IC superior a 95%	Mediana modelada (meses)*
SLP	Kd	0,53	0,39	0,72	11,3
	KRd	0,69	0,47	1,00	24,0
	ERd	0,69	0,46	1,00	24,0
	IRd	0,74	0,50	1,12	22,4
SG	Kd	0,79	0,50	1,25	40,1
	KRd	0,79	0,49	1,26	59,2
	ERd	0,77	0,48	1,24	60,7
	IRd	0,90	0,55	1,50	52,5

*A mediana modelada depende do formato de curva parametrizada adotada e do HR obtido na metanálise e pode diferir da observada no estudo clínico randomizado.

do estado livre de progressão diretamente para o estado de morte no modelo. O cálculo foi baseado no estudo CASTOR para terapias à base de inibidor de proteassoma (bortezomibe ou carfilzomibe) e no estudo POLLUX para terapias à base de lenalidomida, obtendo-se taxas de 10,3% e 13,9%.

Esquema terapêutico

O esquema terapêutico dos tratamentos segue as bulas aprovadas no Brasil. O esquema DVd tem como base daratumumabe a uma dose de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa (IV), uma vez por semana, nas primeiras nove semanas, seguido pela administração uma vez a cada três semanas, da semana 10 à semana 24 e, posteriormente, a cada quatro semanas até a progressão da doença. A dosagem de bortezomibe é de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas, em ciclos de tratamento repetidos de 21 dias, sendo o tratamento composto de um total de oito ciclos. O regime posológico da dexametasona é de 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 durante os oito ciclos de bortezomibe (Dalinvi, 2018).

O esquema Kd tem como base carfilzomibe administrado por via IV, em dois dias consecutivos por semana, durante três semanas, seguido por um período de descanso de 12 dias, compondo ciclos de 28 dias. A dose inicial é de 20 mg/m² e aumentada para 56 mg/m² no dia 8 do ciclo 1. A dosagem de dexametasona é de 20 mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 de cada ciclo. Ambos os medicamentos são utilizados até a progressão da doença ou intolerância a eventos adversos (Kyprolis, 2018). Já no esquema KRd, carfilzomibe é administrado nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de ciclos de 28 dias, sendo as doses dos dias 8 e 9 omitidas a partir do ciclo 13, e descontinuado após 18 ciclos. A dose inicial é de 20 mg/m², porém aumentada para 27 mg/m² no dia 8 do ciclo 1. A posologia de lenalidomida é de 25 mg nos dias 1 a 21 e a de dexametasona é de 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22, sendo administrada 30 minutos a 4 horas antes de carfilzomibe (Kyprolis, 2018).

No esquema ERd, é administrada uma dose de 10 mg/kg de elotuzumabe semanalmente, nos dois primeiros ciclos de 28 dias e, posteriormente, a cada duas semanas. Nos dias de infusão de elotuzumabe, a dexametasona é administrada em uma dosagem de 28 mg antes da infusão e de 8 mg após. Nas semanas em que não há infusão de elotuzumabe, a dosagem de dexametasona corresponde a 40 mg. A lenalidomida é administrada diariamente nos dias 1 a 21 do ciclo a uma dosagem de 25 mg (Empliciti, 2017).

No esquema IRd, ixazomibe é administrado a uma dosagem de 4 mg semanalmente, nos dias 1, 8 e 15 do ciclo de 28 dias. São administrados 25 mg de lenalidomida diariamente, nos dias 1 a 21, bem como 40 mg de dexametasona nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo de tratamento (Ninlaro, 2018).

Assumiu-se no caso base que 50% dos pacientes usufrirão do compartilhamento de frascos-ampola de daratumumabe, carfilzomibe e elotuzumabe. A fim de avaliar o impacto dessa variável, foram simulados cenários alternativos sem compartilhamento de frasco e com 100% de compartilhamento.

No caso base, assumiu-se um tempo de tratamento específico para cada esquema terapêutico diferente do tempo de SLP, uma vez que os pacientes podem interromper o tratamento por motivos além da progressão da doença. Para DVd, utilizou-se a mediana da curva parametrizada de tempo de tratamento desenvolvida com base nos dados de pacientes do estudo CASTOR (Lentzsch *et al.*, 2017), equivalente a 15 meses; e para os demais tratamentos, utilizou-se a mediana de duração de tratamento baseada no estudo pivotal (Kd: 9,2 meses; KRd: 20,2 meses; ERd: 17,0 meses; IRd: 15,6 meses) (Dimopoulos *et al.*, 2016a; Stewart *et al.*, 2015; Lonial *et al.*, 2015; Moreau *et al.*, 2016).

Após a transição para o estado de pós-progressão, foi considerado que uma parcela dos pacientes recebe tratamento subsequente e assumiu-se uma taxa de 79,5% dos pacientes com base nos dados de DRd do estudo POLLUX. Os esquemas terapêuticos seguem a posologia aprovada no Brasil e a distribuição dos pacientes entre as terapias foi baseada em pesquisa com especialistas (Tabela 2). O tempo em que o paciente permaneceu nesse tratamento foi padronizado como nove meses, com base no dado de SG de um estudo com pacientes já tratados com medicamentos imunomoduladores e bortezomibe (Kumar *et al.*, 2012). Assumiu-se que, concomitantemente à terapia antineoplásica, seriam administrados outros medicamentos, considerando o que as bulas dos medicamentos recomendam a todos os pacientes (Tabela 3).

Custos

Foram considerados os custos de medicamentos e serviços médicos na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Para os custos de medicamentos, utilizou-se o preço de fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) obtido na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Anvisa, 2018), apresentados na Tabela 4.

Para o custo de infusão, foi utilizado valor de referência da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, equivalente a R\$ 282,61 (CBHPM, 2016). Os custos de serviços médicos de rotina foram calculados com base em um banco de dados de vida real composto de registros de pacientes com MM, de janeiro de 2013 a junho de 2015, de 102 operadoras de saúde, que representavam 34% das vidas cobertas pelo sistema suplementar de saúde brasileiro no período. Com base na descrição do código da Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) dos procedimentos,

Tabela 2. Distribuição de tratamento subsequente

Tratamento na próxima recidiva	Tratamento na primeira recidiva				
	KRd	ERd	IRd	DVd	Kd
Daratumumabe	12%	9%	9%	8%	11%
Daratumumabe/lenalidomida/dexametasona	12%	9%	10%	8%	10%
Lenalidomida/dexametasona	0%	0%	0%	10%	9%
Carfilzomibe/lenalidomida/dexametasona	0%	12%	12%	13%	11%
Elotuzumabe/lenalidomida/dexametasona	9%	0%	8%	9%	9%
Ixazomibe/lenalidomida/dexametasona	10%	9%	0%	9%	9%
Daratumumabe/bortezomibe/dexametasona	12%	9%	9%	0%	9%
Bortezomibe/dexametasona	10%	9%	9%	0%	0%
Carfilzomibe/dexametasona	0%	11%	11%	11%	0%
Ciclofosfamida/bortezomibe/dexametasona	10%	9%	9%	9%	9%
Talidomida/dexametasona	13%	12%	12%	12%	12%
Talidomida/bortezomibe/dexametasona	12%	11%	11%	11%	11%

Tabela 3. Posologia da medicação concomitante

Medicação	Posologia
Aciclovir	200 mg, quatro vezes ao dia, por três meses, a partir da segunda semana de tratamento a cada administração de daratumumabe, carfilzomibe e ixazomibe
Dexametasona	12 mg a cada administração de daratumumabe em que não há programação do tratamento base e 4 mg no dia subsequente nos ciclos 1 a 3 e nos dois dias subsequentes a partir do ciclo 9
Paracetamol	825 mg* a cada administração de daratumumabe e elotuzumabe
Difenidramina	37,5 mg** a cada administração de daratumumabe e elotuzumabe
Ranitidina	150 mg a cada administração de elotuzumabe

* Bulas recomendam de 650 a 1.000 mg.

** Bulas recomendam de 25 a 50 mg.

calculou-se a média dos custos. No modelo, assumiu-se que a atenção de rotina é uniforme para todos os tratamentos e que todos os pacientes recebem os serviços, diferenciando-se pela frequência semanal de utilização durante e fora de tratamento. A Tabela 5 apresenta os valores assumidos.

Os custos decorrentes de eventos adversos não foram incluídos na análise, visto que não existe estudo de comparação direta ou indireta que compare as taxas de eventos adversos entre as diferentes terapias.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística avaliou a robustez dos parâmetros assumidos no modelo. Os parâmetros do caso base foram variados conforme indicado na Tabela 6. Adicionalmente, cada curva de sobrevida também foi sujeita

Tabela 4. Preço dos medicamentos

Apresentação	Preço (PF 18%)
Tratamento base	
Daratumumabe (Dalinvi®) 100 mg	R\$ 1.814,23
Daratumumabe (Dalinvi®) 400 mg	R\$ 7.256,92
Carfilzomibe (Kyprolis®) 60 mg	R\$ 5.609,88
Elotuzumabe (Empliciti®)	R\$ 8.708,30
Ixazomibe (Ninlaro®) 4 mg	R\$ 22.148,02
Bortezomibe (Velcade®) 3,5mg	R\$ 4.174,50
Lenalidomida (Revlimid®) 25 mg	R\$ 19.082,53
Dexametasona (Decadron®) 4 mg	R\$ 12,51
Tratamento subsequente	
Ciclofosfamida	R\$ 50,54
Talidomida	R\$ 0*
Medicação concomitante	
Aciclovir	R\$ 58,85
Paracetamol	R\$ 15,91
Difenidramina	R\$ 534,96
Ranitidina	R\$ 52,60

* Por ser um produto de venda controlada no Brasil, assumiu-se que 100% dos pacientes terão acesso pelo sistema público de saúde.

à análise de sensibilidade. Para isso, cada par de parâmetros de cada curva (escala e formato) foi variado, utilizando o método de decomposição de Cholesky.

A análise foi realizada com mil iterações e os incrementos de custo e anos de vida ganhos obtidos foram apresentados em um gráfico para avaliar a dispersão dos resultados em um plano de custo-efetividade incremental. Por fim, estruturou-se a curva de aceitabilidade da custo-efetividade para avaliar

Tabela 5. Custos e frequências dos serviços médicos

Serviços	Custo	Frequência no tratamento	Frequência fora de tratamento
Consulta ao hematologista	R\$ 62,44	0,92	0,32
Hemograma	R\$ 11,79	0,84	1,56
Bioquímica - Eletrólitos completos	R\$ 43,76	0,76	1,32
Eletroforese de proteínas séricas	R\$ 15,78	0,52	0,72
Imunoglobulina	R\$ 20,18	0,48	0,76
Eletroforese de proteínas urinárias	R\$ 17,25	0,20	0,36

as probabilidades de cada terapia ser custo-efetiva em diferentes limiares de disposição a pagar.

Resultados

Análise de custo-efetividade

Os resultados do caso base em AVG e custos, em um horizonte de tempo de 30 anos, estão apresentados na Tabela 7. O tratamento com o esquema DVd demonstrou benefícios de efetividade a um custo menor quando comparado a todas as terapias analisadas, sendo, portanto, dominante.

Nos cenários alternativos que avaliaram o compartilhamento de frascos-ampola, observou-se que, mesmo que não ocorra desperdício de doses (ou seja, 100% dos pacientes

Tabela 6. Parâmetros da análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Caso base	Distribuição na análise de sensibilidade probabilística	Variação
Peso médio	64,4	Normal	51,5 – 77,3
Área corporal	1,69	Normal	1,4 – 2,0
Custo do medicamento	De acordo com a Tabela 4	Gamma	20% do caso base
Custo de infusão	R\$ 282,61	Gamma	R\$ 226,09 – R\$ 339,13
Custo de monitoramento	De acordo com a Tabela 5	Gamma	20% do caso base
HR de SLP	De acordo com a Tabela 1	Gamma	IC95%
HR de SG	De acordo com a Tabela 1	Gamma	IC95%
Tempo de tratamento	DVd = 15,0 meses; Kd = 9,2 meses; KRd = 20,2 meses; ERd = 17,0 meses; IRd = 15,6 meses	Normal	20% do caso base
Tempo de tratamento subsequente	9,0	Normal	7,2 – 10,8
Proporção de pacientes que fazem tratamento subsequente	79,5%	Beta	20% do caso base
Proporção dos pacientes que morrem ao deixar estado livre de progressão	DVd e Kd: 10,3% Terapias baseadas em lenalidomida: 13,9%	Normal	20% do caso base

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade

Parâmetro	DVd	Kd	KRd	ERd	IRd
Anos de vida ganhos	5,21	4,12	5,06	5,15	4,62
Valor incremental de DVd versus demais terapias*	NA	1,09	0,15	0,06	0,59
Custos totais (em reais)	933.767	1.107.994	1.172.091	1.574.788	1.188.134
Custo do tratamento	661.324	832.101	917.498	1.310.201	931.695
Custo de administração	9.933	23.369	20.736	14.839	0
Custo da medicação concomitante	3.307	2.807	2.995	792	2.948
Custos médicos	18.621	8.224	15.379	15.379	14.441
Custo do tratamento subsequente	225.221	222.479	197.671	215.191	223.241
Custos médicos do tratamento subsequente	15.369	19.016	17.812	18.386	15.809
Valor incremental de DVd versus demais terapias (em reais)**	NA	-174.227	-238.324	-641.021	-254.367
Razão custo-efetividade incremental de DVd versus demais terapias	NA	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante

* Anos de vida adicionais de DVd em comparação com outras terapias. Valores positivos indicam que DVd é mais efetivo.

** Custo adicional de DVd em comparação com outras terapias. Valores negativos indicam que DVd é menos custoso.

compartilhando frascos-ampola) ou que não ocorra compartilhamento de frascos, o esquema DVd continua sendo dominante *versus* todas as terapias analisadas.

Em um cenário alternativo, simulou-se o resultado, incluindo os custos de eventos adversos assumindo as taxas de eventos de graus 3 e 4 observadas nos estudos clínicos pivotais dos medicamentos. Observou-se que os custos relativos a esses eventos representariam menos de 1% do total dos custos calculados no modelo e não afetariam o resultado do estudo.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística calculada com mil iterações gerou os resultados apresentados na Figura 2. Observa-se que DVd é dominante em 66,9%, 48,5%, 48,0% e 58,3% das simulações em comparação com Kd, KRd, ERd e IRd, respectivamente.

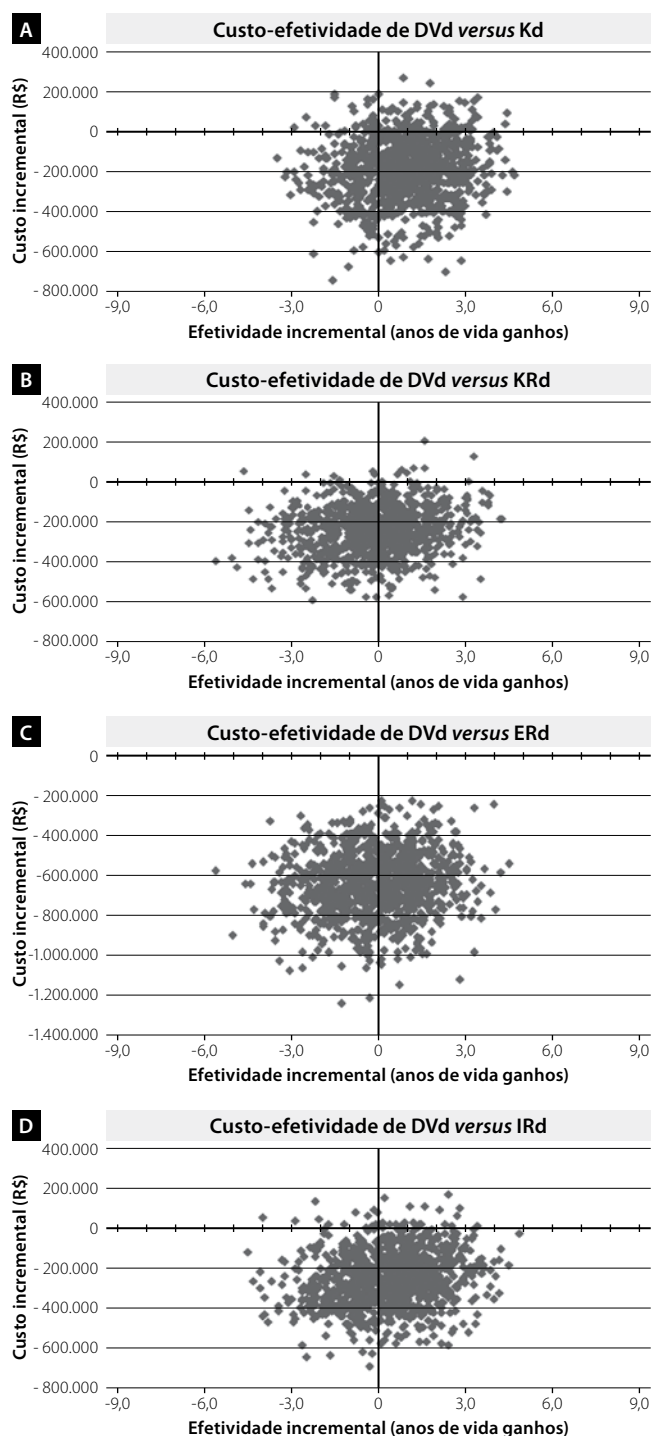
Quando estabelecido um limiar de disposição a pagar de 3 PIB *per capita*, o esquema DVd demonstrou a probabilidade de ser custo-efetivo em 92,9% dos casos quando comparado com Kd, 89,1% quando comparado com KRd, 99,9% quando comparado com ERd e 94,2% quando comparado com IRd. Além disso, a curva de aceitabilidade de custo-efetividade (Figura 3) demonstrou que o esquema DVd tem, pelo menos, 70% de probabilidade de ser custo-efetivo nos limiares de disponibilidade a pagar avaliados (de 0 até 150 mil reais).

Discussão

O presente estudo analisou, por meio de um modelo baseado no método de área sob a curva, a custo-efetividade do tratamento de pacientes com MMRR com o esquema DVd em comparação com os esquemas Kd, KRd, ERd e IRd na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro. Os resultados demonstram que DVd apresenta melhores resultados de efetividade do que as terapias analisadas, o que condiz com dados disponíveis na literatura (Dimopoulos *et al.*, 2017; Beurden-Tan *et al.*, 2017; Carlson, 2018), além de ser a terapia menos custosa.

Para avaliar as incertezas do modelo, realizou-se análise de sensibilidade probabilística, que constatou que, apesar das variações aplicadas, DVd se mantém custo-efetivo na maioria dos cenários quando comparado com todas as terapias analisadas, além de ser a terapia com mais probabilidade de ser custo-efetiva nos cenários avaliados: disposição a pagar de 0 a 150 mil reais.

Os resultados encontrados nesse estudo corroboram a análise de custo-efetividade publicada para o cenário norte-americano (Carlson *et al.*, 2018). Quando analisados os resultados de anos de vida ganho e custos, DVd também demonstrou benefícios de efetividade atrelada à economia de custos quando comparado com KRd, ERd e IRd tanto em



Gráficos de custo-efetividade de: **A)** DVd *versus* Kd; **B)** DVd *versus* KRd; **C)** DVd *versus* ERd; **D)** DVd *versus* IRd.

Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

segunda como em terceira linha de tratamento (o regime Kd não foi avaliado nesse estudo).

É importante reconhecer as limitações do presente estudo, como a utilização de uma metanálise em rede como parâmetros de eficácia, porém essa metodologia demonstrou ser a melhor evidência disponível na ausência de um estudo de comparação direta. Além disso, há limitações quanto às premissas assumidas para o tratamento subsequente, como

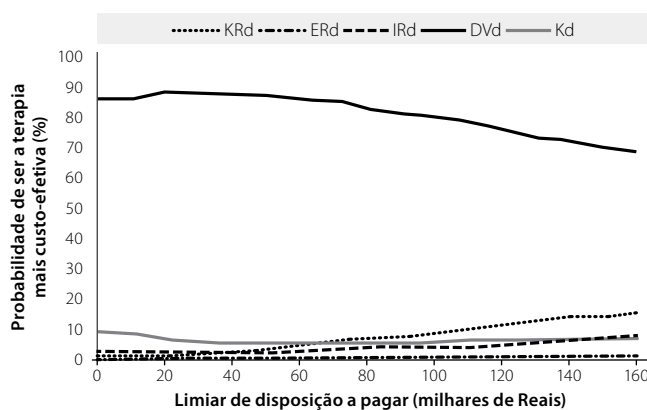


Figura 3. Curva de aceitabilidade.

a padronização do tempo em que o paciente permanece em tratamento e a escolha da terapia. Porém, foram assumidas as premissas mencionadas anteriormente, uma vez que não são o foco da análise. Apesar dessas limitações e das incertezas de alguns parâmetros, inerentes a qualquer análise de custo-efetividade, análise de sensibilidade probabilística comprova a robustez dos resultados encontrados, demonstrando que o esquema DVd é consistentemente custo-efetivo em comparação com os esquemas Kd, KRd, ERd e IRd.

Conclusão

A presente análise de custo-efetividade demonstrou que o tratamento de pacientes com MMRR com o esquema DVd é dominante em relação a Kd, KRd, ERd e IRd na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro, uma vez que DVd apresentou mais eficácia a um custo inferior quando comparado às terapias analisadas.

Referências bibliográficas

- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Atualizada em: 26 jan 2018. Acesso em: jan 2018.
- Armoiry X, Fagnani F, Benboubker L, Facon T, Fermand JP, Hulin C, et al. Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs: a multicentre retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(1):19-26.
- Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Groot CAU, Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1312-20.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 10 ago. 2018.
- Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of drugs to treat relapsed/refractory multiple myeloma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(1):29-38.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: https://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf. Acesso em: jan 2018.
- Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(7):S19-S25.
- Dalinni: daratumumabe [bula]. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. Schaffhausen: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.; 2018.
- Datasus. Sistema de Informações de Mortalidade. Disponível em: <http://www2.DATASUS.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VOBJ=http://tabnet.DATASUS.gov.br/cgi/defectohtm.exe?sim/cnv/obt10>. Acesso em: 10 ago. 2018.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016b;375(14):1319-31.
- Dimopoulos MA, Weisel K, Kaufman J, Sonneveld P, Rizzo M, Xu Y, et al. Efficacy of daratumumab-based regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma – A systematic literature review and network meta-analysis. 16th International Myeloma Workshop. 2017.
- Durie BGM. Revisão concisa do mieloma e opções de tratamento. International Myeloma Foundation Latin America. 2015.
- Empliciti: elotuzumabe [bula]. Responsável técnica: Elizabeth M. Oliveira. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.; 2017.
- Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma. *Leukemia*. 2017;31:1915-21.
- Gaultney JG, Franken MG, Tan SS, Redekop WK, Huijgens PC, Sonneveld P, et al. Real-world health care costs of relapsed/refractory multiple myeloma during the era of novel cancer agents. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(1):41-7.
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a Multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.
- Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867-74.
- Kyprolis: Carfilzomibe [bula]. Responsável técnica: Monica Carolina Dantas Pedrazzi. Allentown: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.; 2018.
- Lentzsch S, Weisel KC, Mateos MV, Hungria V, Munder M, Nooka AJ, et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2017.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.

- MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, et al. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2017;13:1-9.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
- NCI – National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer stat facts sheet: myeloma. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Acesso em: set. 2017.
- Ninlaro: ixazomibe [bula]. Responsável técnica: Carla A. Inpossinato. Schaffhausen: Takeda Pharma Ltda.; 2018.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-60.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:754-66.
- Pepe C, Asano E, Senna T, Asano E, Rosim RP. Impacto econômico do mieloma múltiplo no sistema privado de saúde do Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(1):9-14.
- Petrucchi MT, Calabrese E, Levi A, Federico V, Ceccolini M, Rizzi R, et al. Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the CoMiM study. *Tumori*. 2013;99:e193-e202.
- Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(8):479-91.
- Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-19.
- Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385:2197-208.
- San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195-206.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
- WHO – World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Population fact sheets. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Acesso em: set 2017.