

Custo-efetividade de terapias anti-PD-1 comparadas com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost-effectiveness of anti-PD-1 therapies compared with ipilimumab for the treatment of advanced melanoma under the Brazilian supplementary health system perspective

Straus Tanaka¹, Guilherme Aratangy¹, Guareide Carelli¹, Lucas Fahham², Camila Pepe², Graziela Bernardino¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.81-88

Palavras-chave:

melanoma, imuno-oncologia, nivolumabe, custo-efetividade

Keywords:

melanoma, immuno-oncology, nivolumab, cost-effectiveness

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise de custo-efetividade das terapias imuno-oncológicas anti-PD-1 aprovadas no Brasil *versus* ipilimumabe no tratamento do paciente sem tratamento prévio com melanoma metastático (estádios III ou IV), independentemente da mutação BRAF sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo com três estados de saúde mutuamente exclusivos (livre de progressão, progressão da doença e morte) para simular a condição clínica de pacientes tratados com nivolumabe ou pembrolizumabe comparado ao ipilimumabe. Os custos de medicamentos, materiais, exames e procedimentos foram calculados com base na lista oficial de preços no Brasil – CMED (março/2017), revistas *Kairos* e *Simpro*, Planserv 2008 e CBHPM 2015. O desfecho clínico considerado para a análise foi de anos de vida salvos. **Resultados:** O nivolumabe produziu uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 37.231 e o pembrolizumabe, de R\$ 72.760. Ambas as intervenções demonstraram benefício clínico dentro do limiar de disposição a pagar recomendado pela OMS (três vezes o PIB *per capita*), mostrando que as tecnologias são custo-efetivas. Na análise de sensibilidade univariada foi demonstrado que as RCEIs para ambas as análises foram mais sensíveis aos parâmetros referentes à taxa de desconto anual e aos custos de acompanhamento. Entre as terapias imuno-oncológicas anti-PD-1, o nivolumabe apresentou benefício clínico maior a um custo menor. **Conclusão:** Ambas as terapias anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) são custo-efetivas *versus* ipilimumabe, sugerindo-se o nivolumabe como melhor opção para a alocação de recursos no tratamento de pacientes sem tratamento prévio com melanoma avançado, independentemente da mutação BRAF, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of anti-PD-1 therapies approved in Brazil versus ipilimumab for the treatment of previously untreated patients with metastatic melanoma (stage III/IV) irrespective of BRAF status under the Brazilian supplementary health system perspective. **Methods:** A cost-effectiveness model with three mutually exclusive health state (pre-progression, post-progression and death) was developed to simulate the clinical condition of patients with metastatic melanoma treated with nivolumab or pembrolizumab compared with ipilimumab. The cost of drugs, materials, exams and procedures were obtained from official Brazilian price list – CMED, *Kairos* and *Simpro* magazines, Planserv 2008 and CBHPM

Recebido em: 26/04/2017. Aprovado para publicação em: 24/05/2017.

1. Bristol-Myers Squibb.

2. Sense Company.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

Fontes externas de financiamento: Este estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb.

Conflitos de interesse: Os autores Straus Tanaka, Guilherme Aratangy, Graziela Bernardino e Guareide Carelli fazem parte do quadro de funcionários da Bristol-Myers Squibb.

Autor correspondente: Guilherme Aratangy. Bristol-Myers Squibb. Rua Verbo Divino, 1.711, Chácara Santo Antônio. CEP: 04719-002 – São Paulo, SP, Brasil. Telefone: (+55 11) 3882-2456. E-mail: guilherme.aratangy@bms.com.

2015. The clinical outcome considered in the analysis was life years saved. **Results:** Nivolumab produced an incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 37,231 and pembrolizumab of R\$ 72,760. Both interventions offered clinical benefit within the willingness-to-pay threshold recommended by World Health Organization (WHO) (three times per-capita GDP), showing that the technologies are cost-effective. It was demonstrated in the univariate sensitivity analyses that the parameters in which ICER of the comparison of nivolumab vs. ipilimumab and pembrolizumab vs. ipilimumab were more sensitive to annual discount rate (costs) and follow-up costs. **Conclusion:** Both nivolumab and pembrolizumab are cost-effective versus ipilimumab, suggesting that it would be more willing to be adopted for the treatment of previously untreated patients with advanced melanoma regardless of BRAF mutation under Brazilian supplementary health system perspective.

Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade das terapias imuno-oncológicas anti-PD-1 aprovadas no Brasil *versus* ipilimumabe no tratamento do paciente sem tratamento prévio com melanoma metastático (estádios III ou IV), independentemente da mutação BRAF sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

A análise de custo-efetividade comparando nivolumabe *versus* ipilimumabe e pembrolizumabe *versus* ipilimumabe foi baseada em um modelo particionado com três estados de saúde mutuamente exclusivos (livre de progressão, progressão da doença e morte) (Figura 1), para simular a condição clínica de um paciente sem tratamento prévio com melanoma metastático (estádios III/IV), independentemente da mutação BRAF.

A avaliação farmacoeconômica foi conduzida sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, e os custos indiretos não foram considerados na análise.

A escolha do comparador (ipilimumabe) para a análise de custo-efetividade foi baseada na pesquisa de mercado produzida pela consultoria Close-Up (Painel de Oncologia). A pesquisa de mercado é realizada duas vezes ao ano com mais de 50.000 fichas de pacientes preenchidas por oncologistas para mais de 25 tipos diferentes de tumores e capturando o padrão de tratamento do sistema de saúde privado e público no Brasil. A análise da pesquisa de mercado refe-

rente ao período anterior à aprovação de nivolumabe demonstrou que, para o sistema privado de saúde brasileiro, o ipilimumabe foi o padrão de tratamento para a primeira linha terapêutica para os pacientes com melanoma metastático, independentemente da mutação BRAF. Dessa forma, o ipilimumabe foi escolhido como o comparador da análise de custo-efetividade.

Os desfechos clínicos incluídos no modelo foram SG e sobrevida livre de progressão (SLP). As premissas referentes a esses desfechos clínicos foram baseadas nas curvas de sobrevida dos estudos clínicos de fase III (CheckMate 067 e Keynote-006).

O horizonte de tempo da análise utilizado foi de 30 anos, no qual é esperado que a maioria dos pacientes tenha falecido, dessa forma garantindo que a maior parte dos custos e benefícios relacionados aos tratamentos seja capturada na análise.

Parâmetros gerais do modelo

Os dados dos estudos clínicos de fase III podem ser considerados ainda imaturos, uma vez que se espera um benefício a longo prazo, dessa forma a curva em forma de platô é uma característica esperada para os agentes imuno-oncológicos em melanoma (por exemplo: nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe).

Utilizou-se como base a curva de sobrevida do medicamento ipilimumabe recentemente publicada, que apresentou maior tempo de *follow-up* e maior número de pacientes, a fim de capturar todo benefício clínico a longo prazo para as terapias imuno-oncológicas anti-PD-1, resultando na curva em forma de platô (Figura 2).

Nessa análise, a distribuição de Gompertz foi ajustada aos dados de SG do estudo de Schadendorf *et al.* (2015), uma análise com mais de 4.800 pacientes tratados com ipilimumabe em todas as linhas terapêuticas ("*mega-curve*"). A forma dessas curvas foi então aplicada ao nivolumabe e ao pembrolizumabe utilizando o HR (HR reportado no CA 209-067 e Keynote 006, respectivamente) para ajustar a curva tanto de SG quanto SLP. Dessa forma, os benefícios clínicos demonstrados em seus respectivos estudos foram preservados, e a metodologia foi aplicada igualmente para estimar a curva de nivolumabe e pembrolizumabe.

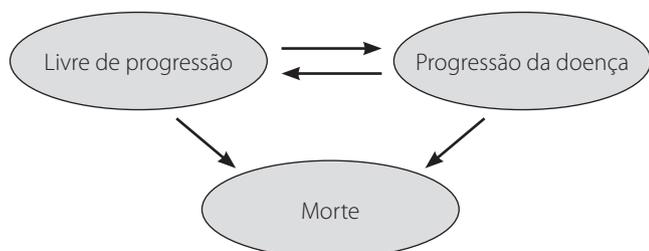


Figura 1. Estrutura do modelo com três estados de transição adotado para a análise de custo-efetividade.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade

| | Nivolumabe | Ipilimumabe | Pembrolizumabe |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Estimativa de sobrevida | HR de CheckMate 067 vs. ipilimumabe | Schadendorf <i>et al.</i> (2015) | HR de Keynote-006 vs. ipilimumabe |
| Parametrização | Distribuição de Gompertz | Distribuição de Gompertz | Distribuição de Gompertz |
| Tempo máximo de tratamento | Máximo de 96 semanas | Número médio de 3,4 doses | Máximo de 96 semanas |

HR: razão de risco (*hazard ratio*).

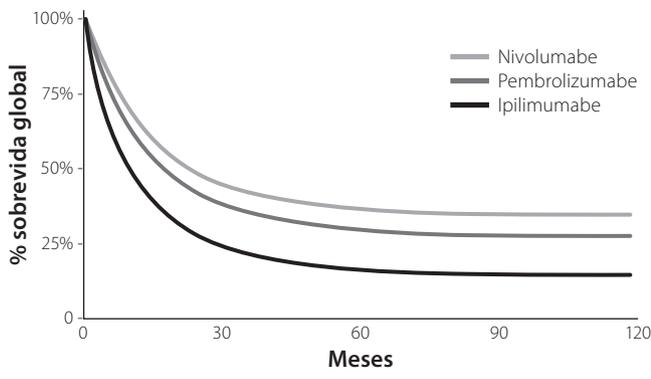


Figura 2. Ajuste da curva de sobrevida global.

Duração do tratamento

Foi aplicada uma regra de tempo máximo de tratamento de 96 semanas como premissa para o cálculo da duração de tratamento para ambos os agentes anti-PD-1, embora a posologia em bula recomende que o tratamento continue até a progressão da doença. Essa regra de tempo máximo de tratamento está baseada no estudo CA 209-003 e se demonstra consistente entre os inibidores de PD-1.

Para o ipilimumabe, foi utilizada uma média de 3,4 doses para todos os pacientes (média de duração de tratamento observada no estudo de Hodi *et al.*, 2010).

Dados de custos e utilidade

Para custear os gastos relacionados com medicamentos, acompanhamento e manejo de eventos adversos de cada esquema de tratamento terapêutico incluído na análise, foi utilizado o método de microcusteio, que envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada intervenção.

Dessa forma, para o cálculo dos custos relacionados aos medicamentos, materiais e procedimentos médicos/hospitalares, foram utilizados os preços publicados respectivamente na lista oficial de preços no Brasil – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – março/2017), revista *Kairos* e *Simpro*, Planserv 2008 e Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2015.

Os custos associados aos tratamentos medicamentosos foram calculados a partir da posologia descrita em bula do nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe, com base no preço fábrica (PF) com ICMS 0%. As doses de infusão das terapias foram estimadas utilizando o peso médio do brasileiro de 67,0 kg, de acordo com os últimos dados oficiais publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2010), e o custo de infusão referente ao medicamento foi calculado arredondando a quantidade de frascos que melhor se ajuste à dose necessária para esse paciente (Tabela 2).

Para o custo de administração, o custeio foi realizado a partir do custo de infusão (procedimentos e materiais), tendo em conta o número de ciclos por mês. A frequência de eventos adversos de graus 3 e 4 (Tabela 3) foi considerada a fim de capturar os custos associados ao manejo de efeitos adversos (EAs) relacionados à terapia. Além disso, também foram considerados os custos de acompanhamento (hospitalizações, honorários, exames e procedimentos) e tratamentos subsequentes, a fim de capturar todo o custo associado à doença durante o tratamento do paciente com melanoma avançado.

O custo-efetividade das terapias imuno-oncológicas anti-PD-1 *versus* ipilimumabe foi expresso em razão de custo-efetividade incremental, em termos de reais por ano de vida salvo.

$$RCEI = \frac{\Delta\text{Custo}}{\Delta\text{Efetividade}}$$

Tabela 2. Custo da terapia medicamentosa (mensal)

| Tratamento | Dose | Intervalo de ciclo | Preço Fábrica (PF 0%) | Custo por infusão (peso médio de 67,0 kg) |
|-------------------------|---------|--------------------|-----------------------|---|
| Nivolumabe (40 mg) | 3 mg/kg | 2 semanas | R\$ 2.486,15 | R\$ 13.673,82 |
| Nivolumabe (100 mg) | 3 mg/kg | 2 semanas | R\$ 6.215,37 | R\$ 13.673,82 |
| Ipilimumabe (50 mg) | 3 mg/kg | 3 semanas | R\$ 13.488,25 | R\$ 67.441,25 |
| Pembrolizumabe (100 mg) | 2 mg/kg | 3 semanas | R\$ 11.187,67 | R\$ 22.375,34 |

Tabela 3. Frequência e custo dos eventos adversos graus 3 e 4

| Evento | Nivolumabe | Ipilimumabe | Pembrolizumabe | Custo por evento |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|------------------|
| Febre | - | 0,3% | 0,4% | R\$ 1.004,74 |
| Infecção | - | - | - | R\$ 5.324,26 |
| Mialgia/Dor | - | - | 0,4% | R\$ 1.352,93 |
| Rash | 1,6% | 2,9% | - | R\$ 990,96 |
| Fadiga | 1,3% | 1,0% | 0,4% | R\$ 439,38 |
| Hipotensão | - | - | - | R\$ 0,00 |
| Diarreia | 2,2% | 6,1% | 1,1% | R\$ 2.972,82 |
| Náusea/Vômito | 0,3% | 0,3% | 0,4% | R\$ 2.289,75 |
| Colite | 0,6% | 8,7% | 1,8% | R\$ 4.326,93 |
| Dispneia | 0,3% | - | 0,4% | R\$ 1.103,66 |
| Anemia | - | - | 1,1% | R\$ 3.986,27 |
| Trombocitopenia | 0,3% | - | - | R\$ 2.463,21 |
| Neutropenia | 0,6% | 0,3% | - | R\$ 3.052,00 |
| | CA209-067 CSR | CA209-067 CSR | Robert (2015b) | |

Dados de utilidade ou *utilities* são utilizados para quantificar a qualidade de vida de um paciente relacionado ao peso de se carregar uma doença. Um *utility* igual a 0 representa a morte, enquanto um *utility* igual a 1 representa o paciente em estado de saúde plena. Até o presente momento não há dados de literatura que apresentem valores de *utilities* para a população brasileira e, pelo fato de que preferências podem diferir de uma cultura para outra, a transposição de dados de utilidade de outros países para a população brasileira deve ser realizada de forma cautelosa. Como esse fator pode afetar o resultado final de um estudo, foram utilizados como desfecho clínico de interesse os anos de vida salvos, sem realizar o ajuste pela utilidade.

Taxa de desconto

Uma vez que a análise excede o período de um ano, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano sobre os custos e valores de efetividade. A aplicação dessa taxa de desconto empregada neste modelo segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2014).

Resultados

Os resultados de custo-efetividade de nivolumabe e pembrolizumabe comparados com ipilimumabe estão apresentados, respectivamente, nas tabelas 4 e 5.

Os resultados de custo-efetividade para nivolumabe e pembrolizumabe em primeira linha terapêutica no tratamento dos pacientes de melanoma metastático apresentaram ganho de efetividade com incremento adicional de recursos quando comparados com o ipilimumabe.

Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação de incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. Portanto, foram realizadas análises de sensibilidade univariada para melhor compor o resultado da análise.

Análise de sensibilidade univariada

As análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez dentro de um intervalo definido, mantendo os demais parâmetros constantes. Nesta análise foram analisados diversos parâmetros diferentes presentes no modelo (incluindo o custo de acompanhamento e os custos de manejo de eventos adversos) e, a partir do seu valor no cenário-base, foram variados para valores-limite de 20%, exceto o parâmetro referente à taxa de desconto que, de acordo com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), é recomendado na análise de sensibilidade à utilização de taxas de desconto de 0% e 10%, para se determinar em que extensão a seleção da taxa afetou a conclusão do estudo (Tabela 6). Os resultados obtidos para o custo por ano de vida salvo foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário-base da análise. Os 10 parâmetros em que a RCEI é mais sensível estão apresentados no diagrama de Tornado para a comparação de nivolumabe vs. ipilimumabe e pembrolizumabe vs. ipilimumabe (Figuras 3 e 4).

A análise de sensibilidade univariada realizada para ambas as análises de custo-efetividade – nivolumabe *versus* ipilimumabe ou pembrolizumabe *versus* ipilimumabe –

Tabela 4. Resultados de custo-efetividade: nivolumabe como tratamento de primeira linha de melanoma avançado comparado com ipilimumabe

| Custo-efetividade | | | |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|
| Custos acumulados por componente | Nivolumabe | Ipilimumabe | Incremental |
| Custo com medicamento | R\$ 269.819 | R\$ 227.698 | R\$ 42.121 |
| Custo com administração | R\$ 7.438 | R\$ 1.273 | R\$ 6.165 |
| Custo com acompanhamento | R\$ 53.615 | R\$ 41.758 | R\$ 11.857 |
| Custo com eventos adversos | R\$ 1.401 | R\$ 962 | R\$ 439 |
| Custo de tratamento subsequente | R\$ 101.089 | R\$ 52.687 | R\$ 48.402 |
| Custo total | R\$ 433.362 | R\$ 324.378 | R\$ 108.984 |
| <i>Life years (97,5% IC)</i> | 6,035 (5,61-6,46) | 3,108 (2,78-3,45) | 2,927 (2,83-3,00) |
| Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (R\$/LY) | | R\$ 37.231 | |

Tabela 5. Resultados de custo-efetividade: pembrolizumabe como tratamento de primeira linha de melanoma avançado comparado com ipilimumabe

| Custo-efetividade: (cenário-base – preço por ampola) | | | |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Custo acumulado por componente | Pembrolizumabe | Ipilimumabe | Incremental |
| Custo com medicamento | R\$ 323.227 | R\$ 227.698 | R\$ 95.529 |
| Custo com administração | R\$ 5.437 | R\$ 1.273 | R\$ 4.164 |
| Custo com acompanhamento | R\$ 74.748 | R\$ 41.758 | R\$ 32.990 |
| Custo com eventos adversos | R\$ 1.752 | R\$ 962 | R\$ 790 |
| Custo de tratamento subsequente | R\$ 61.514 | R\$ 52.687 | R\$ 8.827 |
| Custo total | R\$ 466.677 | R\$ 324.378 | R\$ 142.299 |
| <i>Life years (97,5% IC)</i> | 5,064 (4,65-5,48) | 3,108 (2,78-3,45) | 1,956 (1,87-2,02) |
| Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (R\$/LY) | | R\$ 72.760 | |

demonstrou que a diferença na taxa de desconto anual e o custo de acompanhamento, seja durante ou após o tratamento, foram os fatores mais influentes dentro do modelo.

Discussão

Como em qualquer modelo de custo-efetividade, nossa análise tem limitações, e os resultados podem sofrer alterações caso ocorram mudanças na perspectiva analisada, nos parâmetros utilizados ou na metodologia da análise. Para esta análise, foi considerada como premissas a regra de tempo máximo de tratamento de 96 semanas como premissa no cálculo da duração de tratamento para ambos os agentes anti-PD-1 (ver “Duração do tratamento”); e a eficácia de nivolumabe e pembrolizumabe foi estimada sem qualquer ajuste diretamente a partir dos dados dos estudos clínicos (HR de CheckMate 067 e Keynote-006) (ver “Parâmetros gerais de modelo”).

Isso posto, depois de encerrada uma análise econômica, cabe ao gestor tomar a decisão de implementá-la ou não. Assim, se faz necessária a compreensão do limite de disposição a pagar (LDP, em inglês *willingness to pay threshold* – WPT) para auxiliar o gestor a maximizar o benefício provido aos pacientes dentro de uma determinada restrição orçamentária.

O Brasil ainda não apresenta pesquisa consolidada na área de preço baseado em valor em saúde e não adotou oficialmente um limiar de disposição a pagar. Entretanto, de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (MS), há a recomendação de que as análises econômicas incluam nas curvas de aceitabilidade faixas amplas de análise, incluindo o valor de um a três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* do país. Esse limiar faz referência à recomendação da Comissão de Macroeconomia e Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), que determina que tecnologias com RCEIs menores que uma vez o PIB *per capita* são consideradas muito custo-efetivas, com RCEIs menores que três

Tabela 6. Parâmetros essenciais no modelo

| Parâmetros de entrada | Valor do cenário-base | Intervalos utilizados na análise de sensibilidade univariada | |
|--|-----------------------|--|---------------|
| | | Menor valor | Maior valor |
| Taxa de desconto anual (custos) | 5,0% | 0% | 10% |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, pós-progressão | R\$ 1.886,11 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Seguimento do paciente em tratamento, pós-progressão | R\$ 1.886,11 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Seguimento do paciente em tratamento, com resposta | R\$ 243,73 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, com resposta | R\$ 243,73 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Custo de EA: colite | R\$ 4.326,93 | R\$ 8.437,60 | R\$ 12.656,40 |
| Custo de EA: diarreia | R\$ 2.972,82 | R\$ 4.802,40 | R\$ 7.203,60 |
| Seguimento do paciente em tratamento, doença estável | R\$ 243,73 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Custo de EA: reação cutânea | R\$ 990,96 | R\$ 4.595,20 | R\$ 6.892,80 |
| % mutação BRAF (+) | 48,2% | 38,6% | 57,9% |
| Seguimento do paciente em tratamento, doença progredida | R\$ 1.886,11 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, doença progredida | R\$ 1.886,11 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Custo EA: fadiga | R\$ 439,38 | R\$ 1.655,20 | R\$ 2.482,80 |
| Custo de EA: náusea/vômito | R\$ 2.289,75 | R\$ 1.153,60 | R\$ 1.730,40 |
| Custo de EA: dispnéia | R\$ 1.103,66 | R\$ 2.676,00 | R\$ 4.014,00 |
| Custo de EA: febre | R\$ 1.004,74 | R\$ 2.643,20 | R\$ 3.964,80 |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, doença estável | R\$ 243,73 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Custo de EA: anemia | R\$ 3.986,27 | R\$ 680,80 | R\$ 1.021,20 |
| Custo de EA: mialgia/dor | R\$ 1.352,93 | R\$ 1.557,60 | R\$ 2.336,40 |
| Custo de EA: trombocitopenia | R\$ 2.463,21 | R\$ 683,20 | R\$ 1.024,80 |
| Custo de EA: neutropenia | R\$ 3.052,00 | R\$ 687,20 | R\$ 1.030,80 |
| Custo de EA: infecção | R\$ 5.324,26 | R\$ 3.464,80 | R\$ 5.197,20 |
| Custo de EA: hipotensão | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Custo de EA: estomatite | R\$ 1.099,94 | R\$ 8.068,00 | R\$ 12.102,00 |
| Custo de EA: dificuldade respiratória/edema pulmonar | R\$ 15.235,44 | R\$ 14.505,60 | R\$ 21.758,40 |
| Custo de EA: oligúria | R\$ 2.723,41 | R\$ 3.045,60 | R\$ 4.568,40 |
| Custo de EA: anúria | R\$ 6.278,09 | R\$ 3.045,60 | R\$ 4.568,40 |
| Custo de EA: hipopituitarismo | R\$ 5.793,77 | R\$ 3.983,20 | R\$ 5.974,80 |
| Custo de EA: glomerulonefrite | R\$ 6.490,00 | R\$ 3.374,40 | R\$ 5.061,60 |
| Custo de evento, progressão | R\$ 11.405,55 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Custo de evento, morte | R\$ 6.996,92 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| % BRAF selvagem | 51,8% | 41,4% | 62,1% |
| % Progressão para 2L, BRAF + | 23,4% | 18,8% | 28,1% |
| % Progressão para 2L, BRAF selvagem | 45,0% | 36,0% | 54,0% |
| % Progressão para 2L, BRAF desconhecido | 28,3% | 22,6% | 34,0% |
| Custo de EA: sepse | R\$ 27.334,61 | R\$ 14.199,20 | R\$ 21.298,80 |

vezes o PIB *per capita* são consideradas custo-efetivas e com RCEIs acima de três vezes o PIB *per capita* são consideradas não custo-efetivas.

De acordo com os últimos dados oficiais disponíveis pelo IBGE, o PIB *per capita* do Brasil em 2015 foi de R\$ 28.876 e, seguindo as recomendações anteriormente citadas, o limiar

máximo de disposição a pagar por benefício clínico adicional no Brasil é de R\$ 86.628 (R\$ 28.876 x 3).

Nesse contexto, os resultados demonstram que nivolumabe e pembrolizumabe são intervenções custo-efetivas, uma vez que a RCEI está dentro do limite de disposição a pagar. No entanto, entre os novos agentes imunológico-



Figura 3. Análise de sensibilidade univariada: nivolumabe *versus* ipilimumabe.



Figura 4. Análise de sensibilidade univariada: pembrolizumabe *versus* ipilimumabe.

cos, o nivolumabe apresentou benefício clínico maior a um custo menor.

Adicionalmente, o custo com medicamento foi responsável pelo maior impacto monetário, especialmente para o braço de pembrolizumabe, devido às apresentações superdimensionadas, que levam a um desperdício substancial do medicamento.

Conclusão

Os novos agentes imuno-oncológicos anti-PD-1, por meio do seu mecanismo de ação de potencializar as respostas das células T, incluindo as respostas antitumorais, pelo bloqueio da interação do receptor PD-1 (presente nas células T) com PD-L1 (presente nas células tumorais), são clinicamente eficazes no tratamento em primeira linha terapêutica dos pa-

cientes com melanoma metastático, contribuindo para uma melhora no desfecho clínico de SG.

Os resultados da análise mostraram que ambas as terapias imuno-oncológicas são custo-efetivas *versus* ipilimumabe, com nivolumabe apresentando benefício clínico maior a um custo menor, sugerindo uma melhor alocação de recursos no tratamento de pacientes sem tratamento prévio com melanoma avançado, independentemente da mutação BRAF, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Referências bibliográficas

American Cancer Society. Cancer facts & figures – 2012. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>>. Acessado em: 20 jan. 2017.

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos familiares 2008-2009. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>>. Acessado em: 23 jan. 2017.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer – MS. Estimativa – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância; 2016.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191-6.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes de avaliação econômica. Diretrizes metodológicas. 2ª ed.; 2014.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015a;372(4):320-30.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015b;372(26):2521-32.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889-94.