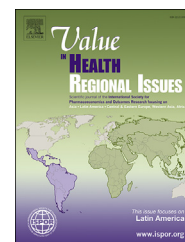


Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vhri](http://www.elsevier.com/locate/vhri)

## Economic Evaluation

# Cost Utility of Target Therapies Compared to Dacarbazine for First-Line Treatment of Advanced Non-Surgical and Metastatic Melanoma in the Brazilian National Health System

Renata Leborato Guerra, PhD<sup>1,\*</sup>, Flávia de Miranda Corrêa, PhD<sup>1</sup>, Ricardo Ribeiro Alves Fernandes, PhD<sup>1</sup>, Ivan Ricardo Zimmerman, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Divisão de Pesquisa Populacional do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; <sup>2</sup>Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brazil



## A B S T R A C T

**Objective:** To estimate the incremental cost-utility ratio (ICUR) of isolated and combined targeted therapy regimens compared to dacarbazine for first-line treatment of advanced and metastatic melanoma with BRAF V600 mutation. **Methods:** A Markov model with three health states (no progression, progression and death), monthly duration cycle and 10-year time horizon was constructed to compare targeted therapy regimens (vemurafenib, dabrafenib, vemurafenib/cobimetinib and dabrafenib/trametinib) with dacarbazine chemotherapy under the Brazilian public health perspective. One-way and probabilistic sensitivity analyses were performed. **Results:** Mean cost was R\$5662.50 (\$1490.13) for dacarbazine, R\$175 937.18 (46 299.26) for vemurafenib, R\$167 461.70 (\$44 068.87) for dabrafenib, R\$425 901 (\$112 079.21) for vemurafenib/cobimetinib and R\$411 799.81 (\$108 368.37) for dabrafenib/trametinib, whereas QALY was 0.91 for dacarbazine, 1.08

for vemurafenib, 1.12 for dabrafenib, 1.64 for vemurafenib/cobimetinib and 1.56 for dabrafenib/trametinib. The ICUR was estimated from R\$572 165.76 (\$150 569.94) to R\$1 012 524.56 (\$266 453.83) per patient, and the most impactful parameters were risk of progression and death, and treatment cost. **Conclusion:** The incorporation of targeted therapies in the Brazilian public health system would produce an additional expenditure of at least 19 times the national GDP per capita to increase in one year the quality-adjusted survival of each patient with advanced/metastatic BRAF-mutant melanoma.

© 2019 ISPOR—The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

## R E S U M O

**Objetivo:** Estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de esquemas de terapias-alvo isoladas e combinadas em comparação à dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático com mutação no gene BRAF V600. **Métodos:** Um modelo de Markov com três estados de saúde (sem progressão, progressão e morte), ciclo de duração mensal e horizonte temporal de 10 anos foi construído para comparar terapias-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, vemurafenibe/cobimetinibe e dabrafenibe/trametinibe) com a quimioterapia com dacarbazina, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística foram realizadas. **Resultados:** O custo médio das terapias foi R\$5.662,50 para dacarbazina, R\$175.937,18 para vemurafenibe, R\$167.461,70 para dabrafenibe, R\$425.901,00 para vemurafenibe/

cobimetinibe e R\$411.799,81 para dabrafenibe/trametinibe. O QALY foi estimado em 0,91 para dacarbazina, 1,08 para vemurafenibe, 1,12 para dabrafenibe, 1,64 para vemurafenibe/cobimetinibe e 1,56 para dabrafenibe/trametinibe. A RCUI variou desde R\$572.165,76 a R\$1.012.524,56 por paciente, e os parâmetros com maior impacto no resultado foram risco de progressão e morte e custo do tratamento. **Conclusão:** A incorporação das terapias-alvo no SUS produziria um gasto adicional de pelo menos 19 vezes o PIB per capita nacional para aumentar em um ano a sobrevida ajustada por qualidade de cada paciente com melanoma avançado/metastático BRAF-mutante.

© 2019 ISPOR—The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

Conflict of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

\* Address correspondence to: Renata Leborato Guerra, MD, MSc, PhD, MBA, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Divisão de Pesquisa Populacional do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (NATS/DIPEP/INCA), Rua Marquês de Pombal, 125 – 7° andar – Centro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil – CEP 20230-240.

Email: [renataleborato@gmail.com](mailto:renataleborato@gmail.com), [renata.guerra@inca.gov.br](mailto:renata.guerra@inca.gov.br)

2212-1099/\$36.00 - see front matter © 2019 ISPOR—The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.04.001>

## Introdução

Em 2018, um total de 6.260 casos novos de melanoma maligno de pele foram estimados no Brasil com, aproximadamente, 78% dos casos nas regiões Sul e Sudeste.<sup>1</sup> Embora não esteja entre os tumores malignos com maior incidência, o melanoma é considerado o tipo mais agressivo de câncer de pele em decorrência do seu elevado potencial de disseminação com metástases à distância e da sua alta letalidade. O número de óbitos pela doença no país tem aumentado progressivamente ao longo dos anos, com 1.794 óbitos em 2015, isto é, mais do que o dobro do número registrado duas décadas antes.<sup>2</sup>

A terapia sistêmica é considerada a base do tratamento da doença em estágios avançados, não cirúrgico e metastático, sendo o prognóstico destes pacientes bastante reservado. Embora o melanoma tenha sido considerado quimiorresistente por muito tempo, até recentemente, a quimioterapia citotóxica representou a única opção terapêutica disponível, proporcionando uma sobrevida global (SG) mediana de seis meses, aproximadamente, e taxa de sobrevida em um ano de apenas 25.5%.<sup>3</sup> Regimes de quimioterapia com agente único, mais comumente a dacarbazina, apesar de bem tolerados, são associados a taxas de resposta objetiva do tumor de até 20% somente. A quimioterapia citotóxica combinada produz melhores taxas de resposta, porém não prolonga a sobrevida e está associada a maior toxicidade, enquanto a imunoterapia com altas doses de interleucina-2 produz respostas terapêuticas mais duradouras apenas em uma pequena porcentagem de pacientes.<sup>4</sup>

A partir de 2010, a introdução da terapia-alvo como uma nova classe de tratamento sistêmico para casos avançados não cirúrgicos e metastáticos proporcionou melhora significativa da resposta terapêutica em pacientes com mutação no proto-oncogene B-Raf, representados por, aproximadamente, 50% dos pacientes com melanoma.<sup>5,6</sup> A terapia-alvo atua por meio da inibição seletiva da mutação BRAF, bloqueando a via de sinalização da proteína quinase serina-treonina BRAF, responsável pela proliferação celular não dependente de fatores de crescimento e, consequentemente, inibindo o crescimento tumoral.<sup>6</sup> Em comparação à dacarbazina, o tratamento com esquema de terapia-alvo isolada com vemurafenibe produziu redução significativa do risco de morte de 30% (*hazard ratio* [HR] 0.70 [IC95% 0.57-0.87]) e aumento da SG mediana (13.6 meses vs 9.7 meses), enquanto com o esquema de terapia-alvo isolada com dabrafenibe esses valores foram de 24% (HR 0.76 [IC95% 0.48-1.21]) e 18.2 meses versus 15.6 meses, respectivamente.<sup>7,8</sup>

A combinação da terapia-alvo com inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno MEK1 e MEK2 tem como alvos celulares as proteínas BRAF mutadas e as proteínas MEK simultaneamente, resultando em inibição da sinalização intracelular e diminuição da proliferação tumoral mais intensa, com consequente melhor resposta terapêutica.<sup>6</sup> Os principais esquemas incluem o vemurafenibe em associação ao inibidor MEK1 cobimetinibe e o dabrafenibe em combinação com o inibidor MEK2 trametinibe. Em comparação ao vemurafenibe isolado, a terapia com vemurafenibe/cobimetinibe apresentou HR de 0.70 (IC95% 0.55-0.90) e SG mediana de 22.3 meses versus 17.4 meses.<sup>9</sup> A terapia com dabrafenibe/trametinibe apresentou HR de 0.69 (IC95% 0.53-0.89) e SG mediana de 21 meses em comparação a 17.2 meses com o vemurafenibe isolado, enquanto HR de 0.71 (IC95% 0.55-0.92) e SG mediana de 25.1 meses em comparação a 18.7 meses com dabrafenibe isolado.<sup>10,11</sup>

Atualmente, a quimioterapia com dacarbazina é considerada a terapia padrão no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>12</sup> A incorporação e a disponibilização de novas terapias no sistema de saúde deve ser orientada pelo princípio da eficiência, ou seja, maximização de benefícios a partir da disponibilidade de um orçamento finito.<sup>13</sup>

Além disso, o tratamento do melanoma avançado tem como objetivo não apenas o aumento na sobrevida, mas a melhora da qualidade de vida dos pacientes, de forma a contrapor o controle dos sintomas da doença e a ocorrência de eventos adversos inerentes à terapia. Portanto, o objetivo deste estudo foi estimar a custo-utilidade dos esquemas de terapias-alvo isoladas e combinadas em comparação à dacarbazina para tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático sob a perspectiva do SUS.

## Métodos

### População-alvo

A população-alvo do estudo consiste em um coorte hipotética de pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático (estágio III irrecorrível e estágio IV) com mutação no gene BRAF V600 e sem tratamento prévio.

### Intervenções e comparador

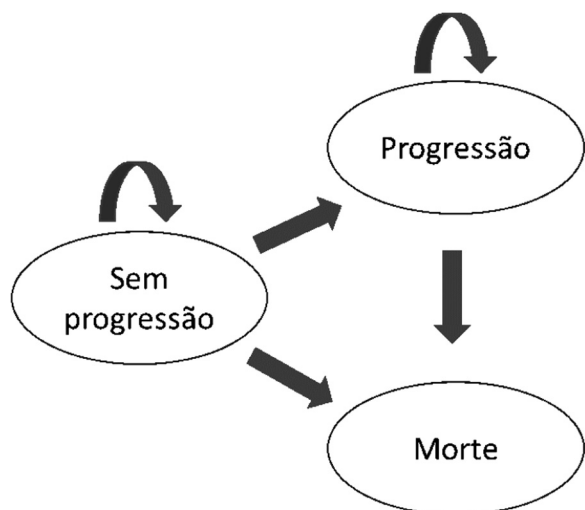
Os esquemas de terapias-alvo isoladas e combinadas aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento do melanoma avançado não cirúrgico e metastático avaliados neste estudo correspondem a: 1. Vemurafenibe: 960 mg (4 comprimidos 240 mg) via oral 12/12 horas; 2. Dabrafenibe: 150 mg (2 cápsulas 75 mg ou 3 cápsulas 50 mg) via oral 12/12 horas; 3. Vemurafenibe + cobimetinibe: 960 mg (4 comprimidos 240 mg) via oral 12/12 horas + 60 mg (3 comprimidos 20 mg) via oral uma vez/dia a cada 21 dias; 4. Dabrafenibe + trametinibe: 150 mg (2 cápsulas 75 mg ou 3 cápsulas 50 mg) via oral 12/12 horas + 2mg (1 comprimido 2 mg ou 4 comprimidos 0,5 mg) via oral uma vez/dia. Os esquemas são utilizados até que o paciente apresente progressão da doença ou intolerância não controlada ao tratamento.

O tratamento padrão da população-alvo no SUS é realizado com quimioterapia com dacarbazina na dose de 1.000 mg/m<sup>2</sup> (250 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias) por via venosa a cada 21 dias até progressão da doença ou intolerância não controlada ao tratamento.

### Estrutura do modelo econômico

Um modelo de Markov foi construído para calcular a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de tecnologias terapêuticas não disponíveis no SUS (terapia-alvo com vemurafenibe, dabrafenibe, vemurafenibe/cobimetinibe e dabrafenibe/trametinibe) versus quimioterapia com dacarbazina, sendo os resultados expressos em custo por ano de vida ganho ajustado para qualidade (QALY – *quality adjusted life year*). O horizonte temporal utilizado foi de 10 anos com um ciclo de duração mensal, considerando o cenário de doença metastática. Uma taxa de desconto de 5% ao ano foi aplicada para os desfechos de custo e efetividade.<sup>14</sup>

Conforme demonstrado na Figura 1, o modelo apresenta três estados de saúde relacionados ao melanoma avançado não cirúrgico e metastático (sem progressão, progressão e morte), cada um associado a um valor de utilidade e a um custo. Todos os pacientes entram no modelo a partir do estado sem progressão e, ao final de cada ciclo mensal, permanecem nesse estado ou são transferidos para os estados de progressão ou morte, de acordo com as respectivas probabilidades de transição. Para estimar as probabilidades de transição do estado sem progressão para doença progressiva e destes para morte, os resultados de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram utilizados, considerando como probabilidades de progressão e morte, respectivamente, 1-SLP e 1-SG. A probabilidade de transição do estado sem progressão para o estado de progressão foi calculada em duas etapas, inicialmente aplicando a probabilidade de morte (1-SG) e, em seguida, a probabilidade de progressão



**Fig. 1 – Diagrama dos estados de saúde e possibilidades de transição do modelo de Markov.**

condicionada à sobrevivência. Não foi possível distinguir mortalidade antes e após progressão, portanto uma probabilidade basal única de morte, independente da progressão, foi considerada para o modelo.

A construção do modelo e a análise econômica foram realizadas através do software TreeAge Pro® 2017 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA).

#### Estimativas dos parâmetros do modelo econômico

As estimativas dos parâmetros utilizados no modelo são descritas na Tabela 1. Os desfechos de SLP, SG e utilidade para estimativa de QALY foram obtidos a partir do levantamento de dados da literatura científica. Uma busca sistemática foi realizada nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination) para a recuperação de revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR), avaliações econômicas completas, relatórios de avaliações de tecnologias em saúde realizadas por agências internacionais e *guidelines* relacionados ao tema. A triagem das referências identificadas pela busca foi realizada por meio da leitura do título e do resumo das publicações e a seleção das publicações elegíveis foi realizada, em seguida, por meio da leitura do artigo na íntegra. Ambas as etapas foram conduzidas por dois pesquisadores de forma independente e as discrepâncias resolvidas por consenso. Os parâmetros utilizados como referências para esta avaliação econômica foram extraídos dos estudos por um pesquisador e revisados pelo segundo pesquisador.

As probabilidades basais de progressão e morte basearam-se nos dados de SLP e SG extraídos das curvas de sobrevida de pacientes em tratamento com dacarbazina em um ECR, através do software WebPlotDigitizer® v4.1 (Ankit Rohatgi. Austin, Texas, USA). Neste ECR, não houve *crossover* dos pacientes em uso de dacarbazina que apresentaram progressão da doença para o grupo de intervenção do estudo e os pacientes de ambos os grupos de comparação receberam quimioterapia pós-progressão em frequência e categorias semelhantes.<sup>15</sup> Considerando o horizonte temporal curto na expectativa de vida da população simulada e que a integridade dos dados de sobrevida foi adequada ao final do ECR, métodos de extrapolação não foram utilizados.

Para estimar as probabilidades de progressão e morte das novas tecnologias comparadas, os valores de HR para eventos de

progressão e morte de cada terapia-alvo em relação à dacarbazina foram aplicados às probabilidades basais de transição. Tais valores de HR foram obtidos a partir de uma meta-análise em rede, comparando diferentes esquemas de terapia-alvo e imunoterapia com a dacarbazina para tratamento do melanoma avançado não cirúrgico, como parte de uma Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) realizada na Noruega.<sup>16</sup>

#### Utilidade

Os escores de utilidade derivados do questionário padronizado de qualidade de vida *European Quality of Life Five Dimension (EQ-5D)*, aplicados a pacientes em uso de dacarbazina durante o estado de saúde sem progressão e em pacientes em uso de dabrafenibe nos estados sem e com progressão no estudo BREAK-3, foram obtidos a partir do relatório de ATS do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* da Inglaterra, também sendo reportados em uma avaliação econômica realizada no Canadá.<sup>8,17,18</sup> Para terapia combinada com dabrafenibe/trametinibe, os valores de utilidade também derivados do EQ-5D nos estados de saúde sem e com progressão foram considerados a partir dos resultados do estudo COMBI-v.<sup>10</sup> Por conta de ausência de dados na literatura referentes à utilidade para terapia combinada com vemurafenibe/cobimetinibe, os valores correspondentes ao tratamento com dabrafenibe/trametinibe foram considerados. Além disso, foram assumidos como pressupostos, o mesmo valor de utilidade para as terapias-alvo isoladas (vemurafenibe semelhante ao dabrafenibe) e o maior valor da terapia-alvo isolada na progressão para a dacarbazina neste estado de saúde. O valor de utilidade zero foi considerado para qualquer terapia no estado morte do modelo.

#### Custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado de pacientes com melanoma avançado não cirúrgico e metastático foram estimados a partir da identificação, mensuração e valoração dos recursos em saúde utilizados, tanto para pacientes submetidos às terapias-alvo quanto quimioterapia padrão com dacarbazina. Os recursos relacionados a cada componente de cuidado incluem: teste cobas® 4800 BRAF V600, necessário para seleção dos pacientes candidatos à terapia-alvo anti-BRAF, esquemas terapêuticos e recursos para acompanhamento dos pacientes, como consultas, exames laboratoriais, exames de imagem e exames para monitoramento de eventos adversos droga-específicos.

A identificação e a mensuração dos recursos em saúde foram realizadas a partir da revisão de estudos publicados na literatura científica; consulta às bulas dos medicamentos, aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde, a especialistas em oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e às informações das bases de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), como o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA). A valoração dos recursos em saúde foi realizada por macrocusteio a partir da base SIA, assim como através da consulta de preços no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) e da tabela de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da ANVISA para as terapias-alvo (Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG), conforme a Tabela 1. O preço do teste cobas® 4800 BRAF V600 foi obtido por meio de uma solicitação de orçamento a um laboratório privado. Todos os custos foram estimados em reais (R\$) considerando o ano corrente de 2017. Estudos brasileiros que contemplassem os dados relacionados ao custeio de eventos adversos, internações hospitalares e cuidados paliativos relacionados ao tema não foram encontrados na literatura científica.

**Tabela 1 – Estimativas dos parâmetros do modelo econômico**

Efetividade	Dacarbazina	Vemurafenibe	Dabrafenibe	Vemurafenibe cobimetinibe	Dabrafenibe trametinibe	Referências
HR progressão (IC95%)	-	0.38 (0.24-0.62)	0.37 (0.22-0.63)	0.22 (0.11-0.48)	0.21 (0.12-0.37)	19,20
HR morte (IC95%)	-	0.77 (0.54-1.10)	0.73 (0.49-1.10)	0.50 (0.26-0.96)	0.55 (0.37-0.84)	19,20
Utilidade (sem progressão)	0.75	0.767	0.767	0.751	0.751	9,11,21,22
Utilidade (progressão)	0.677	0.677	0.677	0.751	0.751	9,11,21,22
Custos	Dacarbazina	Vemurafenibe	Dabrafenibe	Vemurafenibe cobimetinibe	Dabrafenibe trametinibe	Referências
Teste mutação BRAF V600 (unidade)	-	R\$1053.00	R\$1053.00	R\$1053.00	R\$1053.00	Laboratório
Tratamento (mensal)	R\$1101.05	R\$21 472.80	R\$19 877.40	R\$32 774.32	R\$31 302.60	SIA 2014, bula, ECR, CMED
Acompanhamento terapia + exames progressão (mensal)	R\$253.13	R\$268.30	R\$264.60	R\$298.69	R\$294.99	PCDT, bula, especialista, SIGTAP
HR indicat hazard ratio; IC 95%, intervalos de confiança de 95%; Ref, referência para o HR; SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; ECR, ensaios clínicos randomizados; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PCDT, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais.						

### Análises de sensibilidade

Incertezas relacionadas aos parâmetros do modelo foram avaliadas através de análise de sensibilidade determinística univariada e análise de sensibilidade probabilística. Para as probabilidades de transição, os limites mínimo e máximo dos intervalos de confiança de 95% (IC95%) das estimativas pontuais de HR foram considerados, enquanto uma variação de  $\pm 0,1$  do valor do caso-base foi considerada para a utilidade, conforme o conceito de diferença mínima clinicamente relevante em avaliações de qualidade de vida.<sup>19</sup> Para os custos, uma variação de  $\pm 20\%$  em relação ao caso-base foi adotada e, finalmente, para a taxa de desconto, uma variação de  $\pm 5\%$ , conforme recomendação das Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.<sup>14</sup> Na análise probabilística, distribuição LogNormal foi utilizada para os valores de HR de progressão e morte das terapias-alvo, enquanto distribuição Gamma para o custo da dacarbazina e distribuição uniforme para a taxa de desconto. Devido à ausência de relato na literatura dos resultados de medidas de precisão e variabilidade para algumas variáveis (probabilidade de progressão e morte com o uso da dacarbazina, utilidade relacionada aos tratamentos e custos das terapias-alvo), não foi possível a inclusão desses parâmetros nesta análise. Análise de limiar foi realizada considerando o valor de três vezes o produto interno bruto (PIB) per capita brasileiro (R\$91 200.00/\$24 000.00).<sup>20</sup>

### Resultados

O custo médio cumulativo para tratamento e acompanhamento de cada paciente com melanoma avançado não cirúrgico/metastático foi de R\$5662.50 (\$1490.13) para a quimioterapia com dacarbazina, enquanto R\$175 937.18 (\$46 299.26) para a terapia com vemurafenibe, R\$167 461.70 (\$44 068.87) para a terapia com dabrafenibe, R\$425 901.00 (\$112 079.21) para a terapia com vemurafenibe/cobimetinibe e R\$411 799.81 (\$108 368.37) para a terapia com dabrafenibe/trametinibe. O QALY médio foi estimado em 0,91 no tratamento com dacarbazina, 1,08 no tratamento com vemurafenibe, 1,12 com uso de dabrafenibe, 1,64 anos com vemurafenibe/cobimetinibe e 1,56 com dabrafenibe/trametinibe.

As terapias-alvo isoladas apresentaram menor custo incremental, porém menor benefício incremental do que as terapias-

alvo combinadas quando comparadas à dacarbazina. A terapia-alvo combinada vemurafenibe/cobimetinibe apresentou o maior valor de benefício incremental em relação à dacarbazina, produzindo a menor razão de custo-utilidade incremental (RCUI) dentre as novas intervenções avaliadas, ainda que o seu custo incremental tenha sido o terceiro maior. Ao incorporar as terapias-alvo em substituição à dacarbazina, o custo incremental necessário para ganhar um ano de vida adicional com qualidade perfeita seria desde R\$572 165.76 (\$150 569.94) a R\$1012.524.56 (\$266 453.83) por paciente com melanoma avançado não cirúrgico/metastático tratado (Tabela 2).

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo que apresentaram maior impacto no resultado da RCUI foram utilidade no estado de progressão, custo do tratamento e risco de progressão para as terapias-alvo isoladas, enquanto risco de morte, risco de progressão e custo do tratamento para as terapias-alvo combinadas. Na Tabela 3, são demonstrados os valores dos parâmetros da terapia-alvo com menor RCUI no caso-base que foram variados na análise de sensibilidade e os resultados modificados de RCUI.

A curva de aceitabilidade obtida por meio da análise de sensibilidade probabilística pode ser vista na Figura 2. Para valores de RCUI a partir de R\$572 165.76, a terapia com vemurafenibe/cobimetinibe passa a ter maior probabilidade de ser custo-efetiva do que a terapia com dacarbazina, conforme demonstrado na análise do caso-base. No entanto, para limiares de disposição a pagar equivalentes a 3 vezes o PIB per capita/QALY ganho, a probabilidade desta terapia ser custo-efetiva é zero.

Na análise de limiar, o custo mensal das terapias necessário para reduzir a RCUI para 3 vezes o PIB per capita foi de R\$2210 (\$581.58) para vemurafenibe, R\$2640 (\$694.74) para dabrafenibe, R\$4600 (\$1210.53) para dabrafenibe/trametinibe e R\$5200 (\$1368.42) para vemurafenibe/cobimetinibe.

### Discussão

Os resultados desta avaliação econômica retratam de forma simplificada, porém fidedigna, a atual situação dos sistemas de saúde mundialmente. À medida que a economia cresce e o avanço tecnológico progride, melhores desfechos em saúde são

**Tabela 2 – Desfechos finais médios, incrementais e razão de custo-utilidade incremental das terapias-alvo em comparação à terapia com dacarbazina**

Tratamentos	Custo médio	Custo (R\$) incremental	QALY	QALY incremental	RCUI (R\$/QALY)
<i>Padrão</i>					
Dacarbazina	5662.65	-	0.91	-	-
<i>Terapias-alvo</i>					
Vemurafenibe	175 937.18	170 274.53	1.08	0.17	1 012 524.56
Dabrafenibe	167 461.70	161 799.04	1.12	0.22	752 042.28
Vemurafenibe/Cobimetinibe	425 901.00	420 238.34	1.64	0.73	572 165.76
Dabrafenibe/Trametinibe	411 799.81	406 137.15	1.56	0.65	625 618.05

QALY indicates quality adjusted life years – anos de vida ajustados para qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

alcançados, aumento da demanda pelos serviços em saúde ocorre e maiores investimentos são esperados.<sup>21</sup> Entretanto, de forma geral, o alto custo das novas tecnologias não é acompanhado em mesmo grau pelo benefício proporcionado aos usuários de tais tecnologias. Neste estudo, o ganho médio de QALY foi 1.2 a 1.8 vezes, enquanto o custo médio foi 24 a 74 vezes maior para as terapias-alvo isoladas e combinadas em comparação à dacarbazina, produzindo um custo incremental por ano de vida ganho com saúde perfeita de R\$572 000 a R\$1 012 000 para cada paciente com melanoma metastático tratado no SUS.

Ainda que na prática, os resultados de eficácia sejam mais utilizados para a decisão sobre a incorporação de uma tecnologia no sistema de saúde, o mesmo benefício clínico encontrado em ECRs pode não ser reproduzido na assistência de rotina, seja por fatores farmacológicos, biológicos e comportamentais relacionados aos pacientes ou por dificuldades e imperfeições relativas à prestação do serviço de saúde. Um estudo realizado na Alemanha com dados do registro nacional de melanoma, por exemplo, demonstrou um benefício clínico menor da terapia-alvo em comparação aos ensaios clínicos, uma vez que a população avaliada também incluiu pacientes com metástases cerebrais, comorbidades e pior condição clínica, isto é, pacientes da prática clínica.<sup>22</sup> A menor efetividade destas terapias produziria uma RCUI ainda mais elevada, tornando mais complexo o cenário de decisão sobre a sua disponibilidade no sistema de saúde.

No Brasil, a tomada de decisão em relação aos cuidados de saúde oferecidos no SUS não é definida por um limiar de disposição a pagar pré-estabelecido. Assim, valores de RCUI tão elevados podem representar um desafio ainda maior para os gestores que, mesmo desconhecendo o quanto a sociedade estaria disposta a pagar pelo benefício ganho, ainda precisam estabelecer prioridades entre diversas necessidades de saúde dentro de um orçamento finito.<sup>21,23</sup> Embora as terapias-alvo sejam capazes de

permitir um retardamento da morte de pacientes em fase final da vida, a alocação de recursos para estas intervenções, nos valores aqui reportados, pode potencialmente impedir o investimento em outras intervenções com maior valor agregado ou voltadas para condições mais prioritárias, produzindo uma perda líquida de saúde na sociedade.

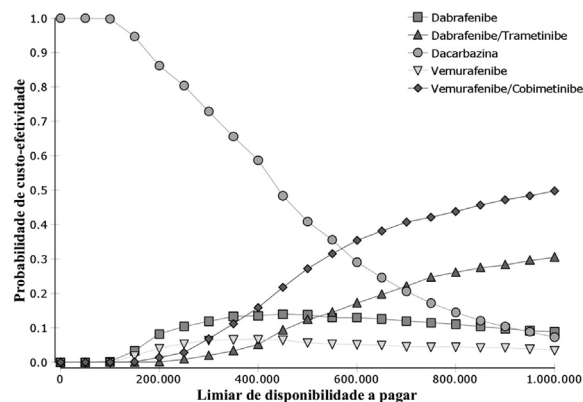
Evidentemente, o preço de venda de um medicamento não é definido de forma simples, sendo levados em consideração questões complexas de mercado, custos relacionados a pesquisa e desenvolvimento, a cadeia entre o fabricante e o consumidor e, além disso, a suposta valorização do benefício pela sociedade. Portanto, maior conhecimento da classificação do “real” valor agregado que uma nova tecnologia produz para sociedade consumidora e, sobretudo, financiadora do sistema de saúde, poderia contribuir para a definição de um limiar de custo-efetividade e, ainda, embasar possíveis negociações comerciais de redução do preço dos tratamentos.

No entanto, por conta do modelo genérico de remuneração por procedimentos adotado no acesso a medicamentos oncológicos do SUS, as recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) apresentam um papel limitado na regulação de preços, ao contrário da experiência de agências internacionais, como o NICE, por exemplo. Enquanto o procedimento relacionado à terapia sistêmica paliativa para a população deste estudo (quimioterapia do melanoma maligno avançado) tem como valor de reembolso R\$1 080.00 pelo SIGTAP-SUS, o custo mensal dos esquemas de terapia-alvo, considerando o teto de preços PMVG estabelecido pela agência nacional regulatória, varia de R\$20 000 a R\$33 000, aproximadamente. A falta de um processo robusto e transparente de negociação limita a regulação de preços com base nas recomendações da CONITEC sendo, portanto, uma

**Tabela 3 – Análise de sensibilidade com variação dos parâmetros da terapia-alvo com vemurafenibe/cobimetinibe e relações de custo-utilidade incrementais resultantes**

Parâmetros	Varição	RCUI resultante (R\$/QALY)
HR morte	0.26-0.96	291 975.36 - 2 295 193.46
HR progressão	0.11-0.48	360 863.42 - 802 975.99
Custos totais	± 20% dos custos	457 524.20 - 686 807.15
Taxa de desconto	± 5% da taxa (zero a 10%)	507 429.63 - 636 573.54

HR indicates hazard ratio; QALY, quality adjusted life years – anos de vida ajustados para qualidade.

**Fig. 2 – Curva de aceitabilidade das diferentes terapias avaliadas.**

barreira importante para a implementação dos resultados dos estudos de custo-efetividade.

Em uma revisão sistemática com estudos de custo-efetividade internacionais que avaliaram diferentes esquemas de quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia para tratamento do melanoma avançado, as RCUI estimadas encontravam-se acima dos limiares aceitos nos países de origem na maioria dos estudos, não sendo possível concluir que os novos tratamentos são mais custo-efetivos do que a quimioterapia, apesar de apresentarem maior efetividade no prolongamento da sobrevida desses pacientes.<sup>24</sup> A terapia-alvo com vemurafenibe foi disponibilizada no sistema público de saúde da Inglaterra, a partir de uma recomendação do NICE a favor da sua incorporação, porém desde que atrelada a um desconto acordado com o fabricante.<sup>25</sup> As avaliações subsequentes do NICE, assim como de outras agências europeias de ATS, foram realizadas não mais em comparação à dacarbazina, mas de acordo com o surgimento de cada nova terapia no mercado. Diferentemente, o presente estudo avaliou todos os tipos de terapia-alvo disponíveis comercialmente no nosso meio em comparação à dacarbazina que é o único tratamento padrão no SUS atualmente.

Apenas um estudo encontrado na literatura avaliou a dacarbazina como comparador comum a todas as novas possibilidades terapêuticas, incluindo terapias-alvo e imunoterapia, no mesmo modelo econômico.<sup>16</sup> Apesar de todos os tipos de imunoterapia demonstrarem maior efetividade e menor RCUI do que todas as terapias-alvo, as conclusões desse estudo foram: nenhuma das intervenções é custo-efetiva considerando os preços estabelecidos dos medicamentos; o impacto orçamentário seria substancial caso as intervenções fossem incorporadas na prática clínica do sistema de saúde norueguês; e reduções nos preços dos medicamentos, estimadas entre 63% e 84%, seriam necessárias para melhorar a RCUI e reduzir o impacto orçamentário.<sup>16</sup> De fato, a análise de sensibilidade do nosso estudo demonstrou que um dos três parâmetros que mais influenciam o resultado da análise é o custo das terapias-alvo, necessitando de reduções entre 85 e 90% no custo mensal para atingir uma RCUI de três vezes o PIB per capita brasileiro. Considerando que os altos preços dos medicamentos representam uma das principais barreiras de acesso aos tratamentos efetivos, políticas públicas para melhorar a oferta nacional de medicamentos, como o sucesso dos exemplos de produção pública, devem ser enfatizados na agenda do governo brasileiro.<sup>26</sup>

Outros pontos importantes a serem abordados em fases posteriores à avaliação econômica no processo de ATS dizem respeito à implementação da tecnologia e ao monitoramento do horizonte tecnológico. Ainda que as terapias-alvo se mostrassem custo-efetivas, é importante destacar que apenas aproximadamente 50% da população com melanoma avançado e metastático seria beneficiada pelo novo tratamento, necessitando de um planejamento para disponibilização do teste molecular para triagem da mutação tumoral. Além disso, a imunoterapia passou a se destacar no cenário de tratamento do melanoma metastático, em face à possibilidade de resistência à terapia-alvo, secundária a mutações recorrentes, e pela possibilidade de uso em qualquer paciente com a doença, sem necessidade de teste de triagem.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, os custos das terapias comparadas foram subestimados, por conta da dificuldade de obtenção de informações para estimar os custos relacionados ao acompanhamento dos pacientes na progressão, ao manejo de eventos adversos e às internações hospitalares. Entretanto, uma alteração na composição relativa dos custos totais seria pouco provável, uma vez que a frequência dos eventos graus 3/4 que consomem mais recursos em saúde é baixa e semelhante entre as terapias.<sup>7-11</sup> Além disso, devido à ausência de dados na literatura, os valores de utilidade para algumas terapias foram considerados a partir de pressupostos e a

análise de sensibilidade probabilística não englobou todos os parâmetros importantes. E, finalmente, apesar dos HR de morte das terapias-alvo isoladas não terem sido estatisticamente significantes, as estimativas pontuais foram utilizadas no modelo, sendo a incerteza considerada exclusivamente na análise de sensibilidade. Ainda assim, a conclusão do nosso estudo encontra-se alinhada com as avaliações econômicas semelhantes previamente publicadas, a despeito de possíveis fontes de heterogeneidade.

Os resultados deste estudo podem contribuir para as políticas públicas de cobertura tanto no Brasil quanto em países da América Latina, onde tais terapias não foram avaliadas.<sup>27</sup> Em conclusão, diante da ampla discrepância entre o custo médio incremental e o ganho de benefício proporcionados pelas terapias-alvo em comparação à dacarbazina, a incorporação dessas tecnologias no SUS produziria um gasto adicional de pelo menos 19 vezes o PIB per capita brasileiro para aumentar em um ano a sobrevida ajustada por qualidade de cada paciente com melanoma avançado e metastático BRAF-mutante.

## Acknowledgments

À Liz Maria de Almeida e toda equipe da Divisão de Pesquisa Populacional, à Andreia Cristina de Melo da Divisão de Ensaios Clínicos e Desenvolvimento Tecnológico do INCA. Projeto realizado como Trabalho de Conclusão de Curso do MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde da Faculdade de Educação em Ciências da Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS) do Ministério da Saúde do Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Accessed May 2, 2018.
2. Instituto Nacional de Câncer /Coordenação de Prevenção e Vigilância/ Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Accessed May 2, 2018.
3. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):527–534.
4. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology*. 2009;23(6):488–496.
5. Davey RJ, van der Westhuizen A, Bowden NA. Metastatic melanoma treatment: Combining old and new therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:242–253.
6. Carlino MS, Haydu LE, Kakavand H, et al. Correlation of BRAF and NRAS mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):292–299.
7. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323–332.
8. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365.
9. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260.
10. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF V600-mutation-positive melanoma (COMBI-V): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1389–1398.

11. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444–451.
12. Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde do Brasil. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
13. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005.
14. de Ciência Secretária. *Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
15. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–2526.
16. Pike E, Torkilseng EB, Saeterdal I, et al. *A Health Technology Assessment of the New Drugs for Inoperable or Metastatic Malignant Melanoma Patients*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350495/>. Accessed May 2, 2018.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Technology appraisal guidance: Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma*. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/chapter/3-The-companys-submission>; 2014. Accessed May 2, 2018.
18. Delea T, Amdahl J, Wang A, et al. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):367–380.
19. Jayadevappa R, Cook R, Chhatre S. Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life—a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:188–198.
20. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). *Brazil in Summary - Gross Domestic Product (GDP) per capita*. Available from: <https://brasilensintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>; 2016. Accessed May 2, 2018.
21. National Cancer Institute, National Institute of Health (NIH). Available from <https://www.costprojections.cancer.gov/>; 2014. Accessed May 2, 2018.
22. Forscher A, Eichner F, Amaral T, et al. Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011-2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(3):533–540.
23. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Available from: <http://rebrats.saude.gov.br/publicacoes?download=29:pngts>; 2009. Accessed May 2, 2018.
24. Rubio-Rodríguez D, De Diego Blanco S, Pérez M, et al. Cost-Effectiveness of Drug Treatments for Advanced Melanoma: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(9):879–893.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Technology Appraisal Guidance*. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/skin-cancer>. Accessed May 2, 2018.
26. Homedes N, Ugalde A. Improving access to pharmaceuticals in Brazil and Argentina. *Health Policy Plan*. 2006;21(2):123–131.
27. Oubiña M, García Martí S, Pichon-Rivière A et al. Dabrafenib, trametinib y cobimetinib para el tratamiento del melanoma. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Reporte orientado a la formulación de políticas de cobertura N° 051, Buenos Aires, Argentina, 2017.