

### COSTO EFECTIVIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO (ANTI-PD1/ANTI-CTLA4) Y TERAPIAS DIRIGIDAS (BRAFI/MEKI) EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO

PESCI S., CALDANO J., GABAY C., DIAZ C

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

**1 La incidencia del melanoma cutáneo se encuentra en aumento a nivel mundial.** Según estimaciones del Observatorio de Global del Cáncer (IARC) (International Agency For Research On Cancer, 2018) para la República Argentina, en el año 2018 se registraron:

- 1703 nuevos casos de personas con diagnóstico de melanoma cutáneo. Esta cifra representa 1,32% de todos los nuevos casos de tumores en el país y una tasa de incidencia ajustada por edad del 2,9 % cada 100.000 habitantes
- 592 personas fallecieron por esta patología lo que significa el 0,86 % de las muertes por tumores malignos y una tasa de mortalidad ajustada por edad del 0,94 % cada 100.000 habitantes.



**2 La expectativa de vida de las personas con melanoma cutáneo depende del estadio al momento del diagnóstico:**

- En estadio tempranos - 84 % del total de casos - se considera una enfermedad curable y la cirugía continua siendo el tratamiento angular.
- En estadio metastásico- 4 % del total de casos- continúa siendo una enfermedad incurable donde los objetivos del tratamiento apuntan a prolongar la sobrevida global (SVG) y mejorar la calidad de vida. La tasa de sobrevida a 5 años es de 15 al 20% y un 10% de los pacientes son largos sobrevividores.
- Durante más de tres décadas, la quimioterapia sistémica y la bioquimioterapia han sido el estándar de atención para el melanoma metastásico con una mediana de la supervivencia que oscila entre los 10 y 16 meses para los estadios IIIC y IV.

En los últimos 9 años, se aprobaron agentes de control inmunitario (anti PD-1/PDL-1/CTLA4) y terapias dirigidas BRAFi/MEKi para el tratamiento de primera y segunda línea del melanoma metastásico. Si bien estas terapias han cambiado las perspectivas del pronóstico de la enfermedad, se asociaron con aumentos significativos en los costos globales del tratamiento y es necesario establecer su rentabilidad y la factibilidad de financiamiento particularmente en países de ingresos bajos y medianos.

**Nuestro objetivo es evaluar la relación de costo efectividad de los inhibidores de punto de control inmunes (anti-CTLA4 y anti-PD1) y las terapias dirigidas, contra las proteínas BRAF y MEK, en el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado desde la perspectiva del sistema público de salud argentino.**

## METODOLOGIA

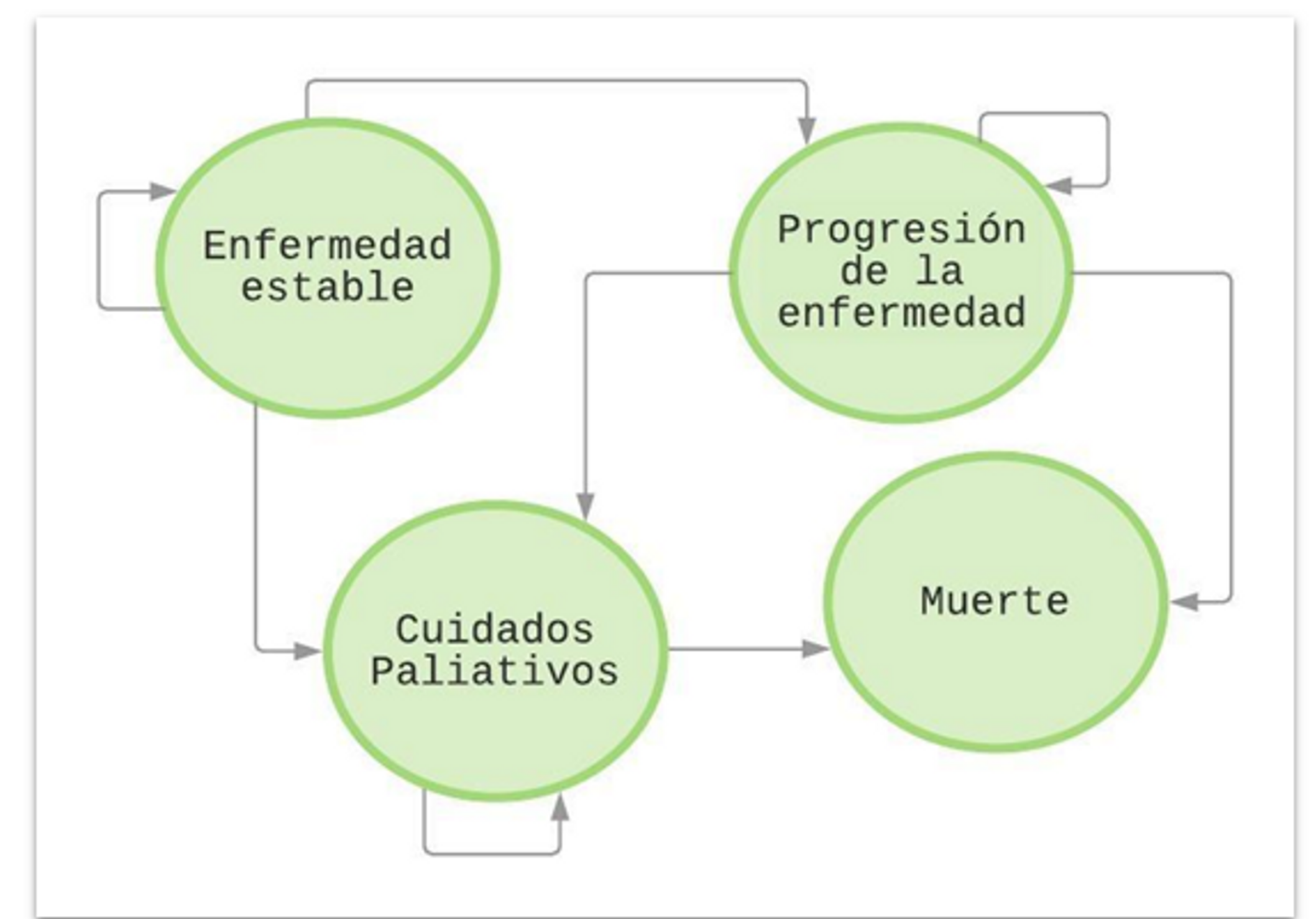
### MODELO DE MARKOV

- Modelo de Markov con tres estados de salud, perspectiva del sistema público de salud, horizonte temporal de 10 años y poblaciones de pacientes BRAF no mutado/ BRAF mutado.
- La relación de CE se estimó como la relación entre el costo incremental (USD 2018) y la efectividad incremental que se estimó en años de vida ganados y años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC).
- Los resultados se sometieron a análisis de sensibilidad univariantes y probabilísticos mediante una simulación de Monte Carlo con un total 1000 iteraciones de los parámetros de entrada.

### INTERVENCIÓN Y COMPARADORES

**1) Independientemente de la mutación BRAF:** a) Nivolumab (240 mg) cada 2 semanas, b) Nivolumab (1 mg/kg) + Ipilimumab (3 mg/kg) por 4 dosis cada 3 semanas seguido de Nivolumab (240 mg) cada 2 semanas , Ipilimumab (3 mg/kg) por 4 dosis cada 2 semanas, Dacarbazina, (850 mg/mts 2) cada 3 semanas, Pembrolizumab (200 mg) cada 3 semanas)

**2) Población BRAF mutada (cuando inmunoterapia no es una opción):** Dabrafenib monoterapia (150 mg dos veces al día) y Dabrafenib (150 mg dos veces al día) más trametinib (2 mg / día).



### COSTOS

Se incluyen solo costos de adquisición de drogas para el Banco de Drogas de la Nación y la Provincia de Buenos Aires. Para medicamentos que no forman parte del VADEME oficial, se estiman descuentos esperados sobre Precio de Venta al Público (PVP) de ANMAT utilizando un factor de corrección creciente con el número de laboratorios que comercializan la droga.

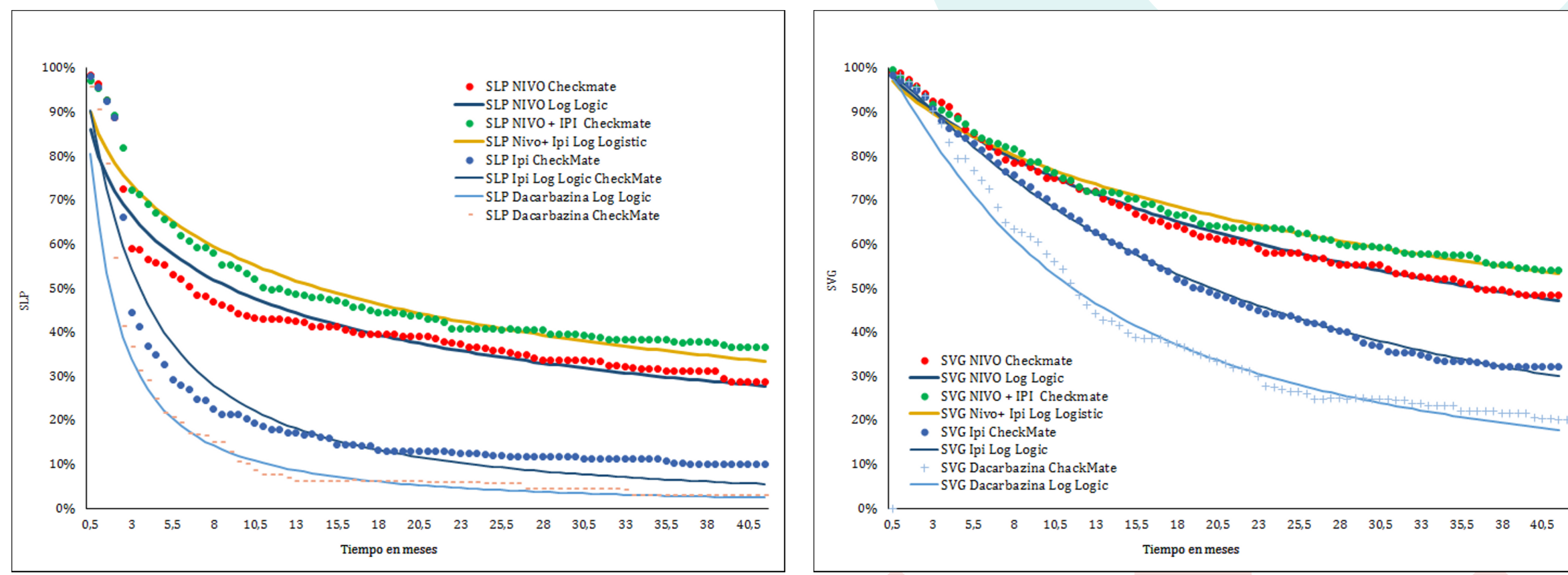
Resultados expresados en dolares estadounidenses y se utiliza una tasa de descuento del 3% anual en el caso base.

		Promedio Anmat	Pesos Arg.	USD
NIVOLUMAB 40 MG	AMPOLLA por 4 ML	\$ 38 392.52	\$ 18 820.55	USD 501.35
IPILIMUMAB 50 MG	AMPOLLA por 10 ML	\$ 188 947.28	\$ 92 624.60	USD 2.467.36
PEMBROLIZUMAB 100 MG	AMPOLLA por 4 ML	\$ 199 483.81	\$ 97 789.75	USD 2.293.95
DACARBAZINA 200 MG	AMPOLLA por 200 MG	\$ 1329.3	\$ 449.72	USD 11.98
DABRAFENIB 50 MG	FRASCO por 28 UNID	\$ 63 486.10	\$ 31 121.77	USD 829.03

1) Promedio de Precios de Venta al Público publicados en el VADEME de ANMAT para el mes de Febrero/2019. Disponible en : <https://servicios.pami.org.ar/rademecum/Views/consultasPublicoListado.cul>  
 2) Precio Calculado según metodología del Banco de Drogas Oncológicas del Ministerio de Salud de La Nación - Precio línea base (pvp/7545)\* 1.21 coef.concentración  
 3) Equivalencias en dólares realizadas utilizando el promedio del tipo de cambio de referencia publicado por el Banco Central de la República Argentina para primer trimestre del año 2019, disponible en : [http://www.bca.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipos\\_de\\_cambios.asp](http://www.bca.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipos_de_cambios.asp)

### PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN

- Se realizó una revisión sistemática de la literatura, la certeza de la evidencia fue alta según la metodología GRADE®.
- Las probabilidades de transición entre estados de salud, se estimaron mediante curvas paramétricas log-logic utilizando los datos de los ensayos clínicos Check Mate 066, Check Mate 067 y Combi -d.
- Adicionalmente se utilizan los datos publicados en (Schadendorf , D, et al., 2015) para estimar las tasas de riesgo a largo plazo.
- Las tasas de mortalidad por otras causas se derivan de las estadísticas vitales del Ministerio de Salud.



### SUPUESTOS ADICIONALES

- El algoritmo de tratamiento fue acordado mediante consenso de expertos.
- Luego de progresión de la enfermedad solo se consideran drogas de alto según la proporción reportada en los ensayos clínicos:
  - Terapia Brafi/Meki por 7 meses
  - Inmunoterapia CTLA4 3,3 ciclos
  - Inmunoterapia PDL1 13,3 ciclos
- Las utilidades se modelizan según los resultados del cuestionario EQ-5D del ensayo Check Mate 067 que incorpora penalidad según toxicidad.
- En base a una comparación indirecta, se supuso igual efectividad para nivolumab y pembrolizumab. Es decir que las diferencias entre ambas drogas de clase se explican por el costo mensual de tratamiento. Dado igual supuesto de descuento sobre PVP, el costo mensual del tratamiento con Pembrolizumab se estima un 30 % mayor.

## RESULTADOS

### 1) Población General

Estrategia	Costo	Δ Costo	Años de Vida	AVAC	Δ AVAC	RCEI
<b>Nivolumab + Ipilimumab versus Nivolumab</b>						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 92 295	<b>USD 25.940</b>	4,25	2,938	<b>0,211</b>	<b>USD 122.885</b>
Nivolumab	USD 66.356		3,90	2,727		
<b>Nivolumab versus Ipilimumab</b>						
Ipilimumab	USD 61 276	<b>USD 5.079</b>	2,90	2,027	<b>0,701</b>	<b>USD 7.249</b>
<b>Nivolumab versus Dacarbazina</b>						
Dacarbazina	USD 18.763	<b>USD 47.593</b>	1,628	1,180	<b>1,547</b>	<b>USD 30.757</b>
<b>Pembrolizumab versus Dacarbazina</b>						
Pembrolizumab	USD 81.143	<b>USD 62.380</b>	3,90	2,727	<b>1,547</b>	<b>USD 40.313</b>

Gráfico : Costo y Efectividad Tratamientos de 1era Línea Población General

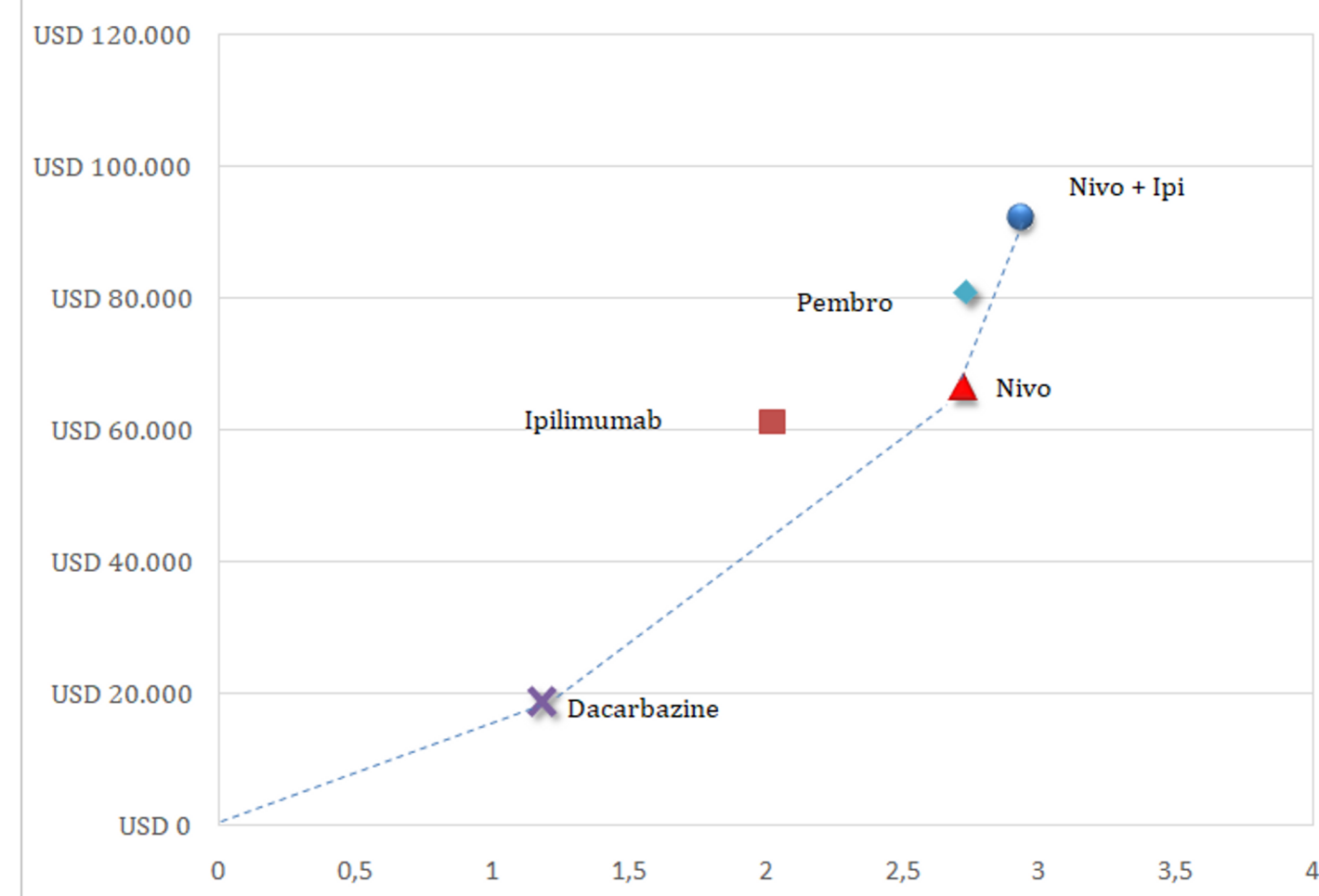
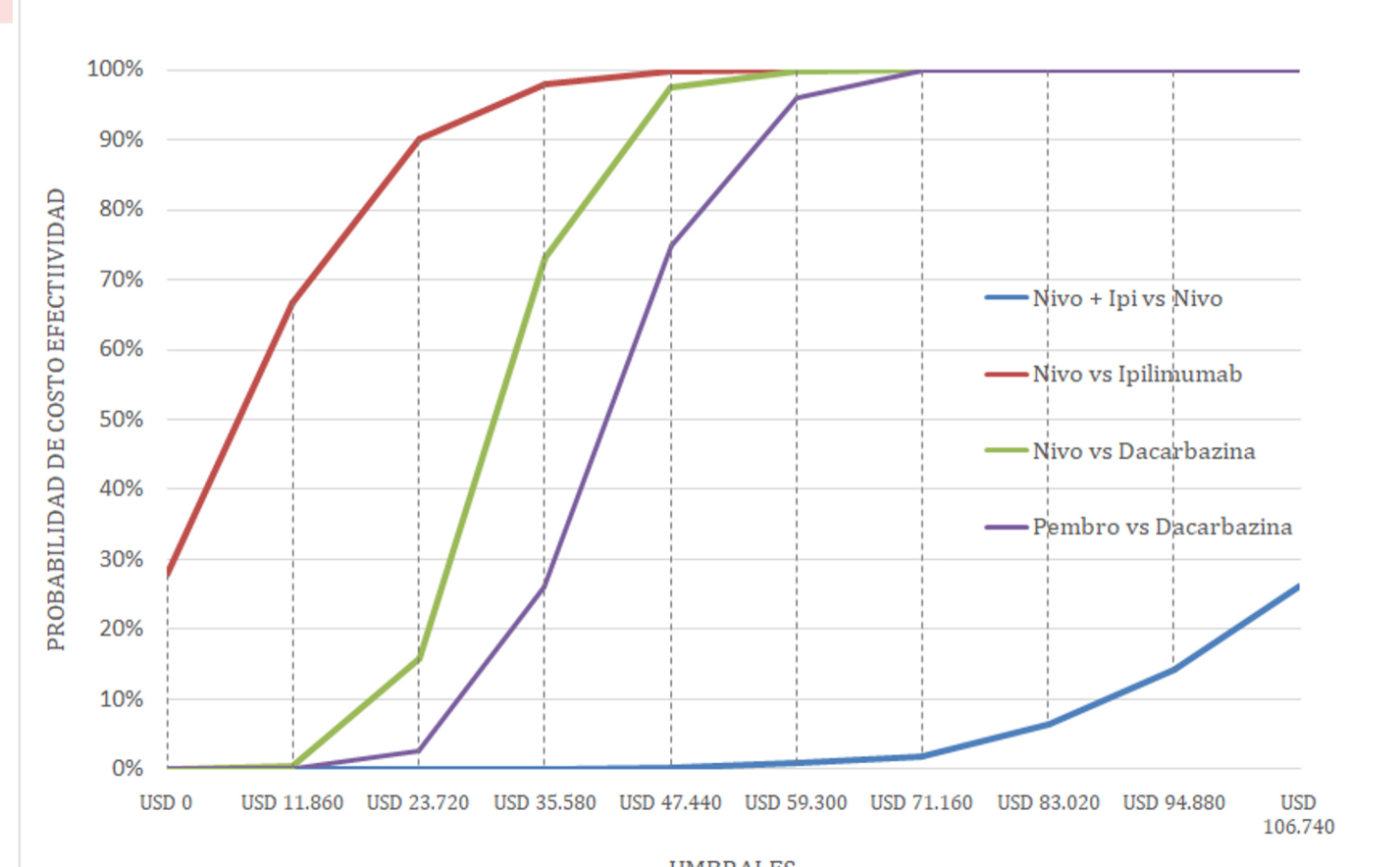


Gráfico : Curva de Aceptabilidad Tratamientos de 1era Línea Población General



### 2) Población BRAF Mutada

Estrategia	Costo	Δ Costo	Años de Vida	AVAC	Δ AVAC	RCEI
<b>Nivolumab + Ipilimumab versus Nivolumab</b>						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 110 613	<b>USD 32.536</b>	4,817	3,325	<b>0,395</b>	<b>USD 82.280</b>
Nivolumab	USD 78.077		4,187	2,930		
<b>Dabrafenib + Trametinib versus Dabrafenib</b>						
Dabrafenib + Trametinib	USD 90 495	<b>USD 38.485</b>	3,306	2,263	<b>0,374</b>	<b>USD 102.980</b>
Dabrafenib	USD 52 010		2,659	1,890		
<b>Dabrafenib versus Dacarbazina</b>						
Dacarbazina	USD 27 531	<b>USD 24.479</b>	0,908	0,877	<b>1,213</b>	<b>USD 20.188</b>

Gráfico : Costo y Efectividad Tratamientos de 1era Línea Población BRAF Mutada

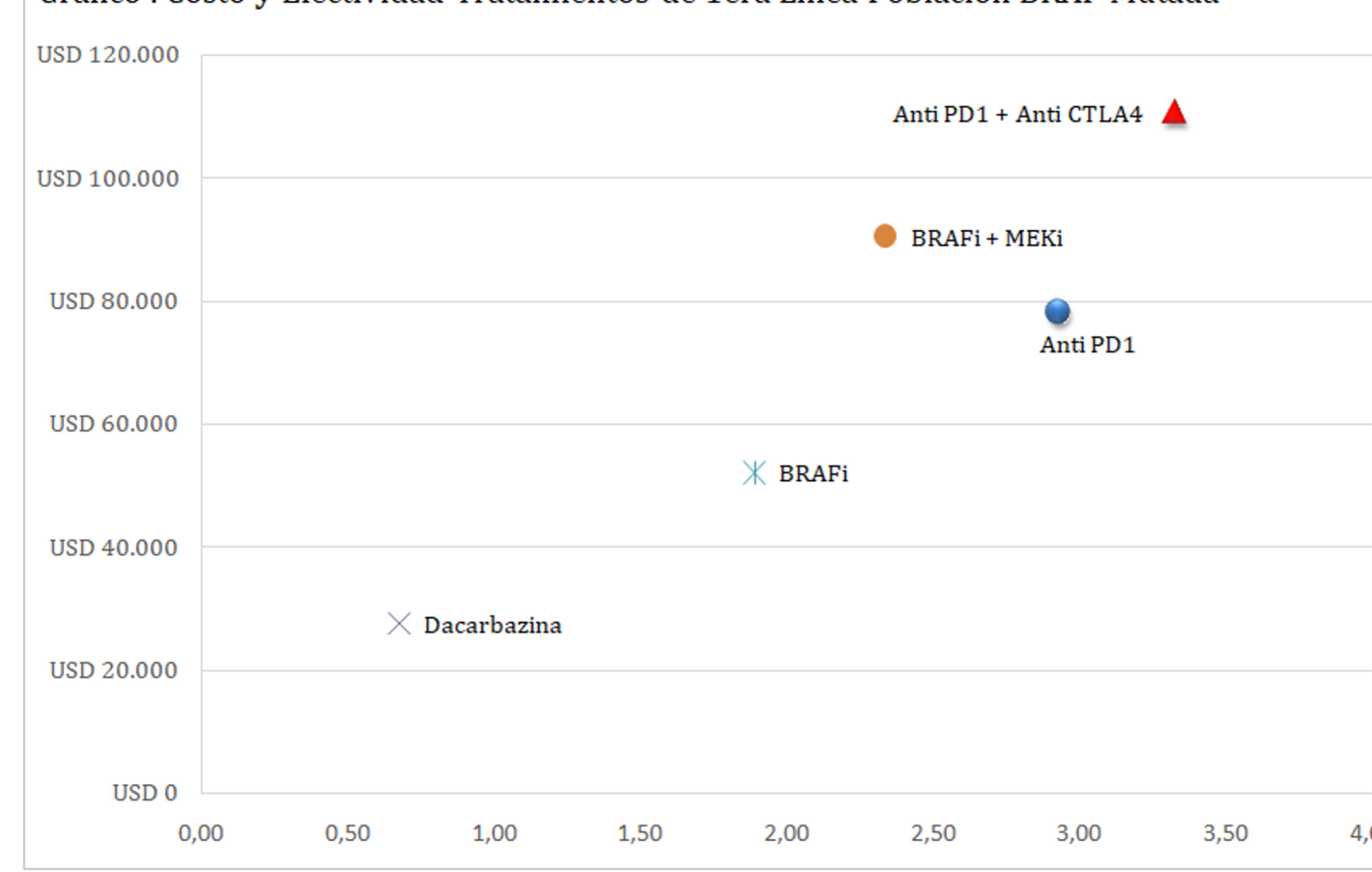
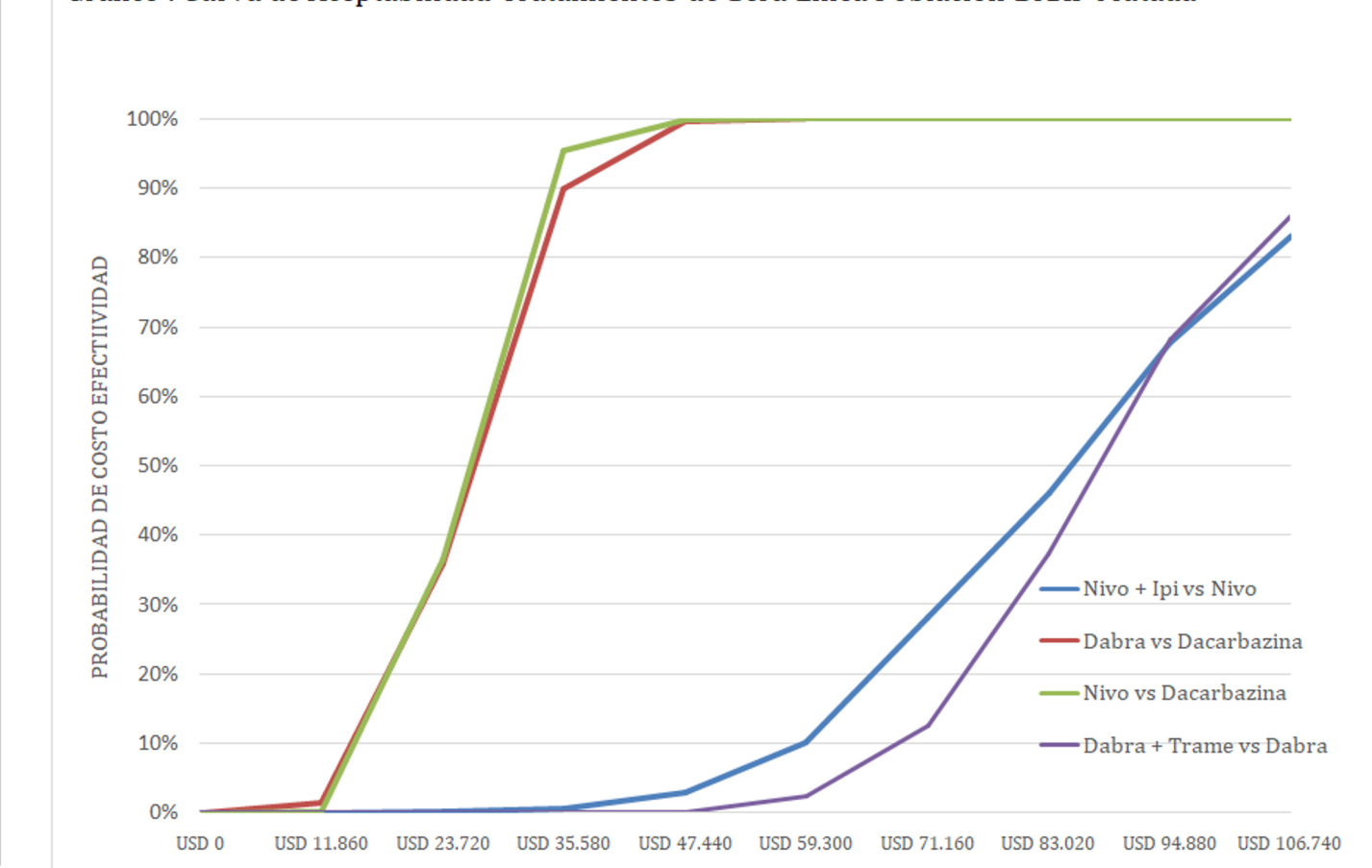


Gráfico : Curva de Aceptabilidad Tratamientos de 1era Línea Población BRAF Mutada



### 3) Población BRAF No Mutada

Estrategia	Costo	Δ Costo	Años de Vida	AVAC	Δ AVAC	RCEI
<b>Nivolumab + Ipilimumab versus Nivolumab</b>						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 85 682	<b>USD 24.217</b>	4,001	2,771	<b>0,100</b>	<b>USD 241.817</b>
Nivolumab	USD 61 465		3,818	2,671		
<b>Nivolumab versus Ipilimumab</b>						
Ipilimumab	USD 53 639	<b>USD 7.826</b>	2,802	1,961	<b>0,710</b>	<b>USD 11.024</b>
<b>Nivolumab versus Dacarbazina</b>						
Dacarbazina	USD 22.352	<b>USD 39.113</b>	1,893	1,347	<b>1,325</b>	<b>USD 29.529</b>

Gráfico : Costo y Efectividad Tratamientos de 1era Línea Población BRAF No Mutada

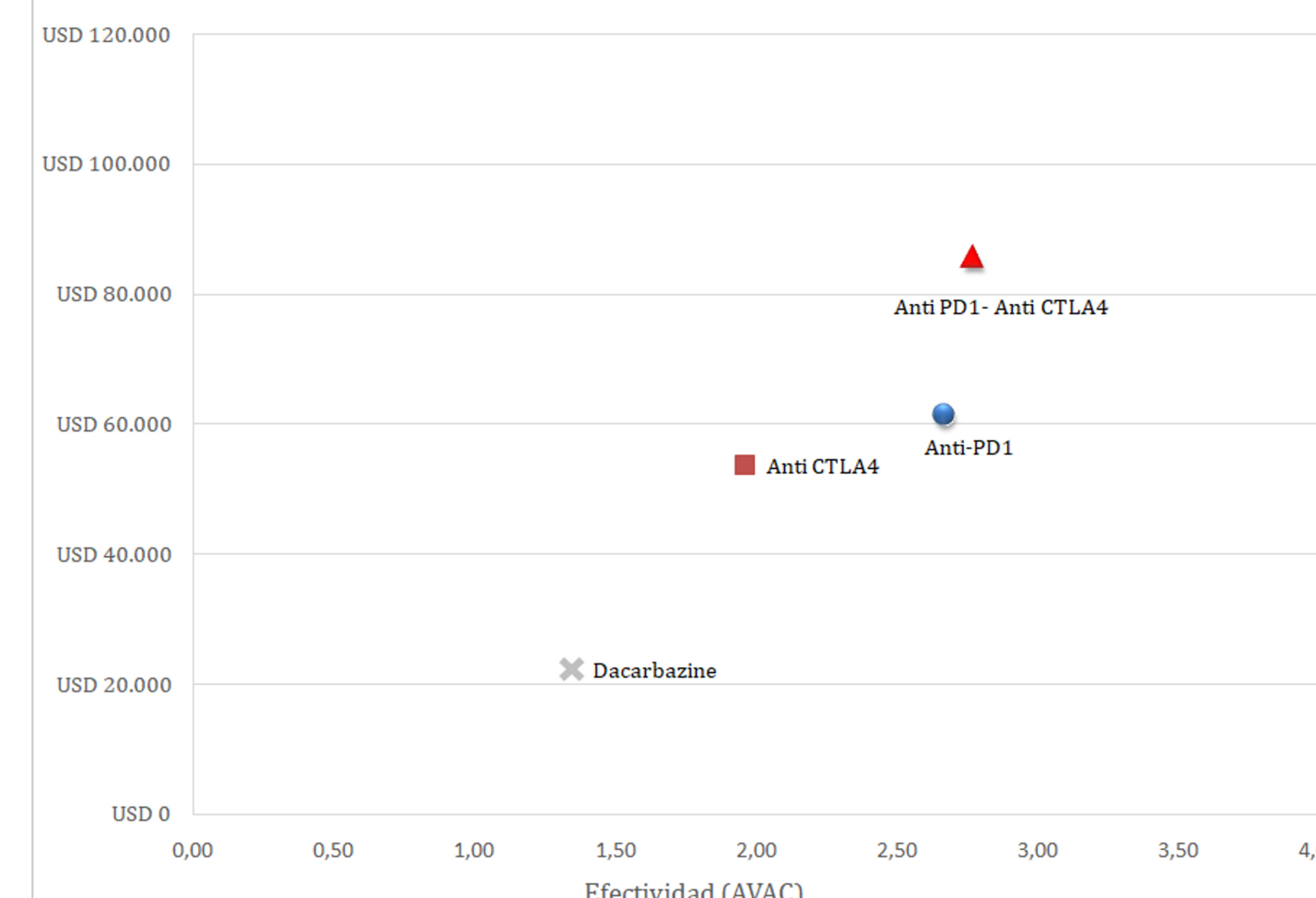
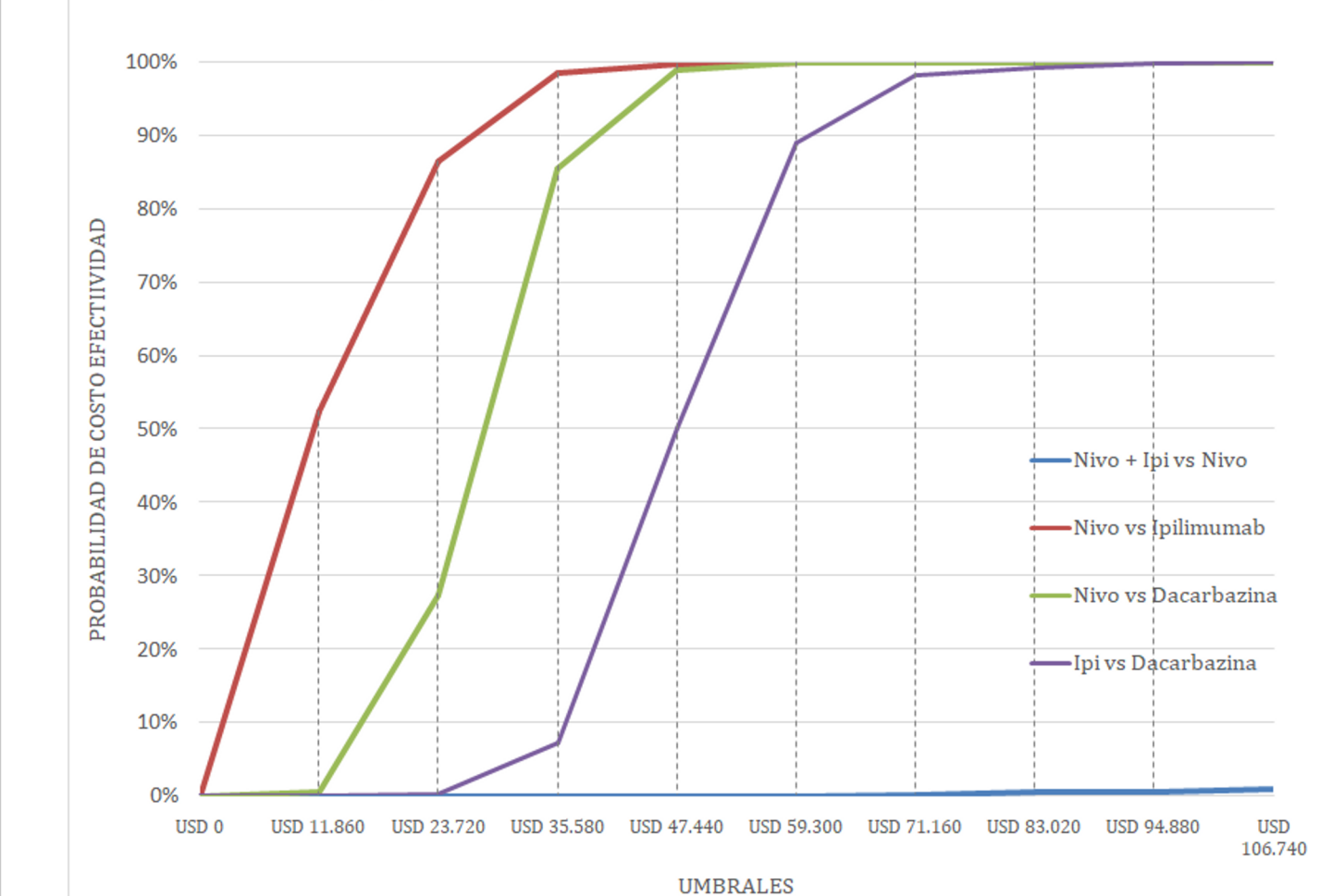


Gráfico : Curva de Aceptabilidad Tratamientos de 1era Línea Población BRAF No Mutada



## CONCLUSIONES & DISCUSIÓN

A pesar de las nuevas opciones de tratamiento para el melanoma, existen provincias donde la quimioterapia convencional y la bioquimioterapia, son las únicas terapias disponibles para paciente con cobertura pública de salud. Esta es la primera evaluación económica que aborda el impacto de la utilización de terapias dirigidas e inmunoterapia en el tratamiento del melanoma avanzado en Argentina y se espera sea de utilidad para decisores en salud.

Nuestro estudio demostró que dabrafenib monoterapia, en la población BRAF Mutada, tiene una probabilidad del 90 % de ser una estrategia costo efectiva en comparación con Dacarbazina en un umbral de disposición a pagar de 3 PBI per capita. Mientras que, en la población general, nivolumab monoterapia presenta una probabilidad mayor al 70 % de costo-efectividad considerando igual comparar y umbral de aceptabilidad. Los regímenes de combinación anti PD1 más anti CTLA4 y Brafi más Meki son estrategias no costo efectivas, en los umbrales definidos por la OMS, cuando se los compara con Anti PD1/Brafi monoterapia. Las variables de mayor impacto en el RCEI son el precio de ipilimumab y trametinib.

Es importante destacar que Argentina no cuenta con un umbral explícito de CE, si bien en este estudio se citan las recomendación de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS, la variabilidad en la práctica clínica, la capacidad instalada, el producto bruto geográfico y las estructuras de costos de los diferentes gobiernos provinciales pueden afectar las conclusiones de este estudio. A expensas del umbral utilizado, es necesario seguir generando espacios de discusión crítica sobre lo que es realmente asequible en un contexto local incorporando criterios que son relevantes para los decisores en salud como la equidad, la ética y la viabilidad política de determinadas decisiones de cobertura.

### REFERENCIAS

- Chapman PB et al. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. NEJM . 364(26):2507-16.
- Chapman PB et al. (2017). Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Ann Oncol . 28(10):2581-2587.
- Flaherty KT et al. (2012). Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. NEJM . 367(2):107-14.
- Hauschild A et al. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet . 380(9853):358-65.
- Hauschild A et al. (2013). Antiproliferative BRAF/MEK inhibition in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology Conference . 30(18 SUPPL 1).
- McArthur GA et al. (2014). 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 Oncology . 15(5): 323-32. PMID: 24508103.
- Robert C et al. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. NEJM . 372(1):30-9. Robert. C. et al. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med . 372(4): 320-30. Doi: 10.1056/NEJMoa1406037.
- Long. GV. et al. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med . 371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037.
- Long. GV. et al. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet . 386(9992):1444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00989-4.
- Long. GV. et al. (2016). Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet Oncol . 17(12):1743-1754. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30578-2.
- McArthur GA et al. (2014). 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 Oncology . 15(5): 323-32. PMID: 24508103.
- Robert C et al. (2015). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. NEJM . 372(1):30-9. Robert. C. et al. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med . 372(4): 320-30. Doi: 10.1056/NEJMoa1406037.
- Schadendorf. D. et al. (2015). Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol . 33(17):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.273.
- Schadendorf. D. et al. (2017). Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer . 82:80-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.031.
- Wolchok JD. et al. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med . 377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709644.