

Análise de custo por desfecho das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida para o mieloma múltiplo recidivado/refratário no Brasil

Cost by outcomes analysis of novel triple-combination therapies with lenalidomide for relapsed/refractory multiple myeloma in Brazil

Straus Tanaka¹, Rana Maroun², Carolina Martinez¹, Danielle Nascimento¹, Guilherme Aratangy¹

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p189-94

Palavras-chave:

mieloma múltiplo, carfilzomibe, daratumumabe, elotuzumabe, ixazomibe, análise econômica, custo por desfecho, sistema de saúde privado, Brasil

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo de tratamento das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida no manejo dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário (MMRR) sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. **Métodos:** Os custos associados da combinação de lenalidomida + dexametasona com carfilzomibe (KRd), daratumumabe (DRd), elotuzumabe (ERd) e ixazomibe (IRd) foram comparados. Para cada terapia, a duração de tratamento foi estimada pela média do tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) restrita a três anos a partir de dados de SLP dos estudos pivotais das respectivas terapias. Os custos de tratamento foram estimados para a duração de tratamento, considerando a posologia específica dos regimes terapêuticos. Os preços dos medicamentos foram baseados no preço fábrica de abril de 2020. Não foi considerado o compartilhamento de doses. O custo total do tratamento, o custo médio por ciclo e o custo por taxa de resposta objetiva (TRO) em três anos foram comparados. **Resultados:** A duração de tratamento no período de três anos foi de 23,3, 27,6, 20,3 e 20,9 meses para KRd, DRd, ERd e IRd, respectivamente. O custo médio total de tratamento foi estimado em 975.557 reais (BRL) para KRd, 1.507.544 BRL para DRd (+55% versus KRd), 1.207.899 BRL para ERd (+24% versus KRd) e 983.917 para IRd (+1% versus KRd). KRd teve o menor custo médio por mês de SLP (horizonte de três anos) entre as terapias, 41.957 BRL versus 54.709 BRL para DRd (+30% versus KRd), 59.635 BRL para ERd (+42% versus KRd) e 47.147 para IRd (+12% versus KRd). Similarmente, o custo por TRO foi 31% menor para KRd (1.119.770 BRL), comparado ao DRd (1.621.015 BRL), 27% menor, comparado ao ERd (1.528.986 BRL), e 11% menor, comparado ao IRd (1.256.064). **Conclusões:** Resultados da presente análise indicam que KRd está associado a um menor custo médio de tratamento, acompanhado de maior previsibilidade, menor custo por TRO e por mês de SLP, comparado ao DRd, ERd e IRd no horizonte de três anos sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. Os resultados estão associados com alguma incerteza em razão das diferenças nas populações dos estudos, desenho dos estudos (duração fixa de carfilzomibe vs. tratamento até a progressão para daratumumabe, elotuzumabe e ixazomibe) e porque a duração de tratamento é tipicamente menor do que a SLP.

Recebido em: 13/08/2020. Aprovado para publicação em: 23/08/2020.

1. Amgen, São Paulo, SP, Brazil.

2. Amgen, Zug, Switzerland.

Fonte de financiamento: Este trabalho foi patrocinado pela Amgen, Inc.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Rochavera Corporate Towers. Av. das Nações Unidas, 14.171 – 22º andar – São Paulo – SP – 04794-000. E-mail: syoshito@amgen.com

Keywords

multiple myeloma, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib, economic analysis, cost per outcome, private healthcare, Brazil

ABSTRACT

Objective: To estimate treatment costs for novel triple-combination therapies with lenalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients from the Brazilian private healthcare perspective. **Methods:** Treatment costs associated with lenalidomide + dexamethasone combinations with carfilzomib (KRd), daratumumab (DRd), elotuzumab (ERd) and ixazomib (IRd) were compared. For each therapy, treatment duration was estimated as the mean progression-free survival (PFS) time restricted to three years using published PFS data from pivotal trials available for these treatments. Treatment costs were estimated for the modeled treatment duration considering therapy-specific dosing schedules. Drug prices were based on April 2020 Brazilian list prices. No vial sharing was assumed. Total treatment costs, average cost per cycle, and cost per overall response rate (ORR) over the three-year period were compared. **Results:** Modeled treatment duration over the three-year period was 23.3, 27.6, 20.3 and 20.9 months for KRd, DRd, ERd and IRd respectively. Corresponding average total treatment costs were estimated to be 975,557 Brazilian Real (BRL) for KRd; 1,507,544 BRL for DRd (+55% versus KRd); 1,207,899 BRL for ERd (+24% versus KRd) and 983,917 for IRd (+1% versus KRd). KRd had the lowest average cost per month of restricted PFS (3-year time frame) among the therapies, 41,957 BRL versus 54,709 BRL for DRd (+30% versus KRd); 59,635 BRL for ERd (+42% versus KRd); and 47,147 for IRd (+12% versus KRd). Similarly, the cost per achieved ORR was lower for KRd (1,119,770 BRL) than that for DRd (1,621,015 BRL); ERd (1,528,986 BRL); and IRd (1,256,064) by 31%, 27% and 11%, respectively. **Conclusions:** Results of the present analysis indicate that KRd is associated with lower mean treatment costs and more predictable costs, lower cost per ORR and per month in PFS than DRd, ERd and IRd over a relevant three-year time horizon from the Brazilian private healthcare perspective. The results are associated with some uncertainty due to differences in trial populations, trial design (fixed duration for carfilzomib vs treatment till progression for daratumumab, elotuzumab and ixazomib) and because treatment duration is typically shorter than PFS.

Introdução

Mais de 150.000 novos casos de mieloma múltiplo (MM) foram reportados em 2018 no mundo todo, com mais de 100.000 mortes no mesmo ano (IARC, 2018). Em 2020, 32.700 novos casos são esperados nos EUA, com quase 40% de casos compreendendo adultos em idade produtiva (20-65 anos de idade) (SEER, 2020).

Embora o MM responda a uma variedade de tratamentos, a doença é geralmente considerada incurável, com a maioria dos pacientes com doença recidivada ou refratária (MMRR) apresentando a necessidade de linhas de terapia subsequentes. De acordo com dados de mundo real dos EUA, 37% a 61% dos pacientes com MM progridem após a primeira linha de terapia e seguem para a linha subsequente de terapia, enquanto 22% a 43% dos pacientes necessitam de uma terceira linha ou linhas posteriores (Rifkin *et al.*, 2019).

A duração do tratamento diminui inversamente à medida que se aumenta o número de tratamentos anteriores. Além disso, a cada recaída, não apenas o estado de saúde do paciente pode piorar em decorrência da progressão da doença e das toxicidades relacionadas ao tratamento, mas também os custos podem aumentar à medida que a doença progride (Armoiry *et al.*, 2011).

A introdução de novos medicamentos e regimes para o tratamento na segunda e na terceira linha terapêutica de MMRR proporciona benefícios clínicos, prolongando a sobrevida livre de progressão (SLP) e melhorando a qualidade de vida (Carlson *et al.*, 2018).

O *guideline* de práticas clínicas da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda que a escolha da terapia para pacientes refratários depende de uma série de

parâmetros como a idade, o estado de saúde, a comorbidade, o tipo, eficácia e tolerância de tratamentos prévios, o número de tratamentos prévios, os tratamentos restantes disponíveis, o intervalo desde a última terapia e o tipo de recaída. Nesse contexto, para os pacientes previamente expostos a regimes com imunomoduladores (IMiDs) (lenalidomida + dexametasona [Rd] ou combinado) em primeira linha, após a primeira recaída, é recomendado o tratamento com regimes baseados sem a presença de lenalidomida (inibidores de proteassoma [IP] e/ou anticorpo monoclonal [mAb]), já para os pacientes que utilizaram bortezomibe prévio (sem associação a Rd) é recomendado o tratamento com regimes associados a lenalidomida (IP+ Rd ou mAb + Rd) (Moreau *et al.*, 2017).

Em mesma consonância com o *guideline* da ESMO, combinações triplas com carfilzomibe (K), lenalidomida (R) e dexametasona (d) (KRd); daratumumabe (D), bortezomibe (V) e dexametasona (DVd); daratumumabe, lenalidomida e dexametasona (DRd); elotuzumabe (e), lenalidomida e dexametasona (ERd) são todas classificadas como regimes preferenciais para pacientes com MM previamente tratados de acordo com o *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN (NCCN, 2020).

Embora a eficácia seja primordial, ao se considerar a melhor opção para o paciente, o profissional da saúde também deve buscar a sustentabilidade, especialmente considerando as restrições orçamentárias enfrentadas por muitos sistemas de saúde.

Assim, é ideal o foco em tratamento que proporcione um balanço entre um maior tempo para o próximo tratamento (TTNT), maior SLP e sobrevida global, menor toxicidade, como também uma melhor relação de custo-benefício.

Assim, o objetivo desta análise foi estimar o custo de tratamento e o custo por desfecho dos novos regimes terapêuticos tripos no manejo de pacientes com MMRR sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.

Métodos

Um modelo econômico foi desenvolvido para estimar: (1) o custo do tratamento em três anos considerando as posologias terapêuticas específicas de cada terapia; (2) o custo para alcançar a resposta objetiva e o custo por mês de média de SLP.

Os custos de tratamento dos regimes KRd, DRd, ERd e IRd foram estimados considerando: o custo da aquisição dos medicamentos Kyprolis®, Dalinvi®, Empliciti®, Ninlaro® e Revlimid® de acordo com o preço fábrica (PF 18%) publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2020; as posologias previstas em suas respectivas bulas; a média de SLP em um horizonte de três anos como duração de tratamento. A duração dos regimes foi estimada pela área da curva de SLP até três anos.

Para o custo da aquisição de medicamento, foi considerado o preço fábrica (PF 18%) publicado pela CMED em abril de 2020 para todos os produtos considerados na análise (Tabela 2).

O custo por desfecho (média de SLP e taxa de resposta objetiva [TRO]) no horizonte de três anos foi calculado como segue:

$$\text{Custo por desfecho} = \frac{\text{Custo médio estimado de tratamento}}{\text{Desfecho clínico}}$$

Tabela 1. Média de sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO)

Regime	Média SLP (Horizonte de 3 anos; meses)	TRO
KRd (Stewart <i>et al.</i> , 2015)	23,3	87,1%
DRd (Bahlis <i>et al.</i> , 2020)	27,6	93,0%
ERd (Dimopoulos <i>et al.</i> , 2017)	20,3	79,0%
IRd (Moreau <i>et al.</i> , 2016)	20,9	78,3%

Tabela 2. Lista de preços de medicamentos (CMED, abril 2020)

Molécula	Apresentação	PF 18%
Carfilzomibe	60 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	5.852,79
Daratumumabe	400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	7.571,15
Daratumumabe	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML	1.892,79
Elotuzumabe	400 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS	9.085,36
Elotuzumabe	300 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS	6.814,03
Ixazomibe	4 MG CAP DURA CT BL AL X 3	23.107,03
Lenalidomida	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	20.264,66

Resultados

Custo de tratamento

O custo médio de tratamento ao final do primeiro ano foi menor para o regime IRd, seguido por KRd e ERd, com ambas as terapias apresentando similaridade nos custos e o regime DRd se apresentando como a terapia mais custosa.

Apesar de ao final do segundo ano não se observar mudança na sequência em termos de custos entre as terapias, após o 18º ciclo observou-se uma nova tendência para o KRd, contribuindo para uma aproximação com o custo de IRd.

Ao final do terceiro ano, o regime KRd se apresentou como a terapia menos custosa, seguida de IRd, ERd e DRd (Figura 1).

Custo por ciclo ao longo do tempo

Enquanto o custo por ciclo de IRd permanece constante ao longo do tempo, o custo por ciclo de KRd, DRd e ERd diminuiu ao longo do tempo em até 63%, 61% e 38%, respectivamente, em resultado da redução na frequência de administração medicamentosa e também pela descontinuação de carfilzomibe após o 18º ciclo (Figura 2).

Por exemplo, para o regime ERd, o elotuzumabe deve ser administrado semanalmente nos dois primeiros ciclos e em seguida a cada duas semanas até a progressão da doença (Figura 2). Entretanto, no estudo ASPIRE, o carfilzomibe foi administrado por apenas 18 ciclos de acordo com o protocolo, e a partir do 13º ciclo em diante o carfilzomibe foi administrado a cada duas semanas, sendo omitido nos dias 8 e 9 da dosagem.

Custo por desfecho

Entre as terapias triplas combinadas com lenalidomida, KRd apresentou o menor custo por TRO (1.119.770 BRL). O custo por TRO foi 45% maior para DRd, 37% maior para ERd e 12% maior para IRd.

KRd se apresentou com o menor custo por mês de média de SLP (até 30% menor do que ERd), seguido de IRd, DRd e ERd (Figura 4).

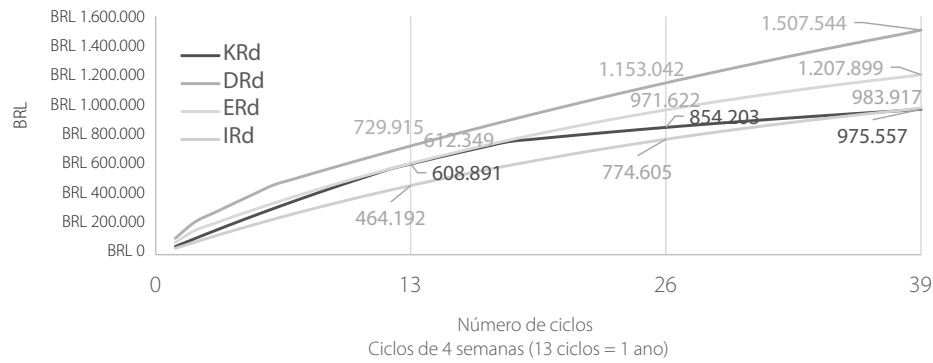


Figura 1. Custo acumulado ao longo do tempo (número de ciclos) para KRd, DRd, ERd e IRd.

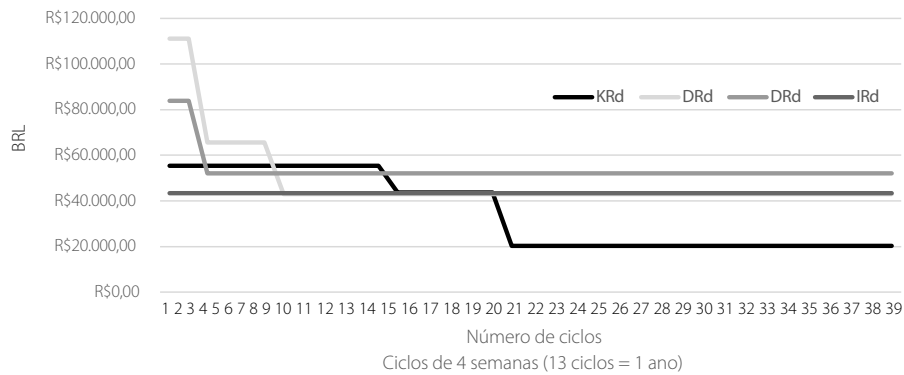
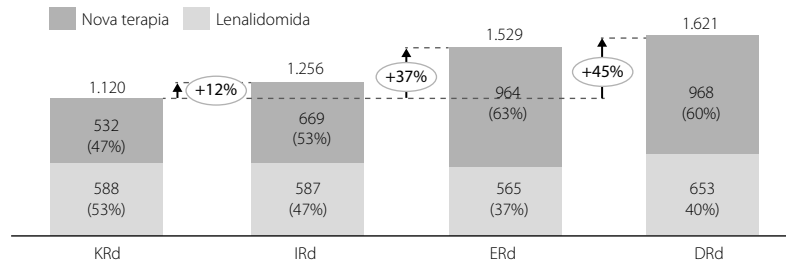
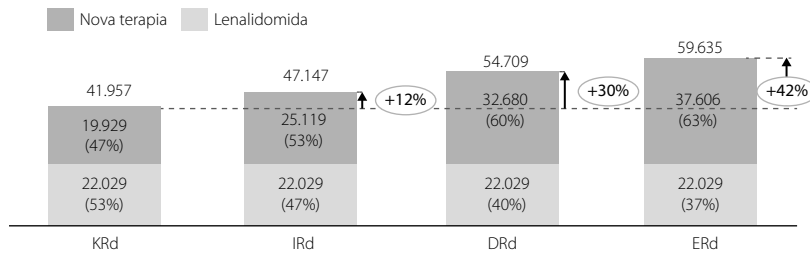


Figura 2. Custo por ciclo ao longo do tempo (número de ciclos) para KRd, DRd, ERd e IRd.



* Nova terapia se refere a carfilzomibe, ixazomibe, elotuzumabe ou daratumumabe.

Figura 3. Custo por taxa de resposta objetiva (x 1,000) para KRd, DRd, ERd e IRd.



* Nova terapia se refere a carfilzomibe, ixazomibe, elotuzumabe ou daratumumabe.

Figura 4. Custo por mês de média de SLP para KRd, DRd, ERd e IRd.

Discussão

Os novos regimes terapêuticos melhoraram dramaticamente os desfechos de sobrevida para pacientes com MM. A lenalidomida combinada com dexametasona (Rd) apresentou excelentes resultados em pacientes com MM que receberam pelo menos uma terapia anterior (NCCN) e é considerada uma terapia categoria 1 para pacientes com MMRR (NCCN, 2020). Além disso, foi relatado que o uso de carfilzomibe combinado com lenalidomida e dexametasona reforça e amplia as evidências do uso de regimes triplos compostos por um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e dexametasona em pacientes com MM recidivado (Stewart *et al.*, 2015; Jakubowiak *et al.*, 2012).

Dados do estudo ASPIRE mostraram que a adição de carfilzomibe à lenalidomida e dexametasona levou a uma melhora significativa nos desfechos em pacientes com MMRR, com uma relevante redução de 32% no risco de progressão da doença ou morte e um aumento de 8,7 meses na mediana de progressão livre de sobrevida (26,3 meses no grupo carfilzomibe vs. 17,6 meses no grupo controle; risco relativo [RR]: 0,69; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,57-0,83; $P = 0,0001$) (Stewart *et al.*, 2015). Outros estudos comparando lenalidomida associada a dexametasona também demonstraram resultados positivos, como POLLUX – DRD vs. Rd (mediana de SLP 44,5 vs. 1,5 meses; RR: 0,44; IC 95%: 0,35-0,55; $P < 0,0001$), TOURMALINE-MM1 – IRd vs. Rd (mediana de SLP 20,6 vs. 14,7; RR: 0,74; IC 95%: 5,59-0,94; $P = 0,01$) e ELOQUENT-2 – ERd vs. Rd (mediana de SLP 19,4 vs. 14,9; RR: 0,73; IC 95%: 0,60-0,89; $P < 0,0014$) (Bahlis *et al.*, 2020; Moreau *et al.*, 2016; Richardson *et al.*, 2015; Dimopoulos *et al.*, 2017).

Esses medicamentos são relacionados a melhora significativa de sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com MM e, de forma não surpreendente, a um custo considerável (Perry *et al.*, 2019).

Nesse contexto e considerando um cenário de orçamento limitado, essa análise teve como objetivo aumentar o conhecimento dos custos relacionados aos novos regimes triplos combinados com Rd, contribuindo para uma melhor alocação dos escassos recursos baseados em evidências clínicas e econômicas.

Nos resultados da análise de custo de tratamento cumulativo, o regime KRd se apresentou como o menor custo por paciente no horizonte de três anos.

Esse resultado é parcialmente explicado pela posologia de KRd. Em seu estudo ASPIRE, embora a terapia com lenalidomida e dexametasona fosse continuada até a progressão da doença (Stewart *et al.*, 2015), o tratamento com carfilzomibe foi reduzido após 12 ciclos e descontinuado após 18 ciclos de acordo com o protocolo. Entretanto, em outros estudos randomizados de fase III, como o TOURMALINE-MM1, o ELOQUENT-2 e o POLLUX, com populações de pacientes similares à população do estudo ASPIRE, o tratamento foi

continuado até a progressão da doença (Moreau *et al.*, 2016; Richardson *et al.*, 2015; Dimopoulos *et al.*, 2016). Essa descontinuação de carfilzomibe após 18 ciclos leva o regime KRd a custos mais previsíveis.

Em adição, o regime KRd apresentou o menor custo por TRO e menor custo por mês de média de SLP. Esses resultados da análise são consistentes com os resultados apresentados do estudo de Santana *et al.* (2019). Os resultados deste estudo apresentaram o regime KRd com o menor custo de tratamento em dois anos e o menor custo por mês de mediana de SLP.

Limitações

Os resultados estão associados a alguma incerteza em razão da diferença nas populações dos estudos clínicos e desenhos do estudo. Em adição, a duração de tratamento é tipicamente menor que a SLP, e dados de mundo real para MMRR que levassem em consideração as práticas clínicas brasileiras e desfechos clínicos não estavam disponíveis no momento da análise.

Conclusão

Os resultados desta análise sugerem o regime KRd com o menor custo por paciente no tratamento do MMRR acompanhado de maior previsibilidade e também podem estar associados com menor custo por desfecho sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.

Referências bibliográficas

- 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 multi-centre retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(1):19-26.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020;34(7):1875-84.
- 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.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol.* 2017;178(6):896-905.
- 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.* 2016;375(14):1319-31.
- IARC. Multiple Myeloma Statistics. Global Cancer Observatory. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>. Accessed on: May 14, 2020.
- Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(9):1801-9.

- 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.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv52-iv61.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. NCCN Guidelines. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed May 14th, 2020.
- Perry S. Cost effectiveness of novel agents in the treatment of multiple myeloma: a systematic review. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4738.
- Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015;2(12):e516-27.
- Rifkin RM, Medhekar R, Amirian ES, Aguilar KM, Wilson T, Boyd M, et al. A real-world comparative analysis of carfilzomib and other systemic multiple myeloma chemotherapies in a US community oncology setting. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620718816699.
- Santana P, Saad R, Koloanian A, Fioratti C, Junqueira M, Decimoni T. Cost per Progression Free Survival (PFS) of Daratumumab, Elotuzumab, Carfilzomib and Ixazomib Combinations with Lenalidomide/ Dexamethasone (DRd, ERd, KRd, IRd) in Patients with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2019;133(Suppl 1):3149.
- SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Stat Fact Sheets: Myeloma. 2020. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
- 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.