

# Análise de custo-efetividade do tratamento do mieloma múltiplo em primeira, segunda e terceira linha sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS)

*Cost-effectiveness bortezomibe in first, second and third line in multiple myeloma using health economic modeling*

Vanessa Teich<sup>1</sup>, Maria Lucia Pereira<sup>2</sup>, André Morais<sup>2</sup>

## PALAVRAS-CHAVE:

avaliação de custo-efetividade, bortezomibe, mieloma múltiplo

## KEYWORDS:

cost-benefit analysis, bortezomib, multiple myeloma

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O mieloma múltiplo é uma neoplasia rara com poucas opções terapêuticas, especialmente em pacientes que não são elegíveis a transplante de medula óssea. Bortezomibe, um inibidor de proteassoma, é uma opção importante com resultados clínicos significantes tanto no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo como na doença refratária. **OBJETIVO:** Analisar a custo-efetividade do uso de bortezomibe em primeira, segunda e terceira linha de tratamento do mieloma múltiplo, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Os modelos desenvolvidos são baseados nos resultados dos principais estudos clínicos randomizados de bortezomibe, considerando ainda estudos abertos de follow-up. O horizonte de tempo considerado foi lifetime dos pacientes. **RESULTADOS:** O uso de bortezomibe em primeira linha demonstrou-se mais custo-efetivo, apresentando uma relação de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 26.668 por ano de vida ganho comparado a MP. Em segunda e terceira linha, bortezomibe apresentou uma RCEI de R\$52.357 e R\$ 57.284 respectivamente, comparado a dexametasona. **CONCLUSÕES:** O uso antecipado de bortezomibe representa não só uma opção importante para pacientes, mas para pagadores também.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Multiple myeloma is a rare neoplasm with only a few therapeutic options, especially for patients not eligible to Bone Marrow Transplant. Bortezomib, a proteasome inhibitor, is an important option with significant clinical results in the treatment of first line multiple myeloma as well as in refractory disease. **OBJECTIVE:** To evaluate the cost-effectiveness of bortezomib used as first, second or third line treatment for multiple myeloma, under the perspective of the Brazilian Public Health Care system. **METHODS:** The models were developed based on the results of the pivotal randomized clinical trials of bortezomib, considering also open follow-up studies. A lifetime horizon was considered for the analyses. **RESULTS:** The use of bortezomib as first line treatment demonstrated to be cost-effective resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$26.668 per life year gained when compared to MP. In second and third line, bortezomib resulted in an ICER of R\$52.357 and R\$ 57.284 respectively, when compared to dexamethasone. **CONCLUSIONS:** The anticipated use of bortezomib represents not only an important option to patients but also to payers.

Recebido em: 03/09/2010 / Aprovado para publicação em: 04/11/2010

1. MedInsight Evidências Consultoria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 2. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil

Fontes de financiamento: esse estudo foi financiado por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil

Endereço para correspondência: Vanessa Teich - Av. das Américas, 4801, sala 235, Rio de Janeiro, RJ, CEP 22631-004, vanessa.teich@meconsult.com

## Introdução

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, caracterizada pela infiltração medular de plasmócitos derivados de um clone anômalo, com consequente superprodução de imunoglobulina monoclonal, conhecida como proteína M (Bittencourt et al., 2004). A proliferação e acúmulo de plasmócitos na medula óssea, associada à produção de proteína monoclonal no sangue e na urina, determinam as manifestações clínicas do mieloma (Kristinsson, et al., 1993): lesões ósseas focais, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal.

A incidência ajustada por idade do mieloma múltiplo em países ocidentais é de 2,5 - 7,2 casos por 100.000 habitantes/ano (Kristinsson, et al., 1993). Dados brasileiros do final da década de 90 apontam para uma incidência ajustada para idade de 3,2/100.000 na população feminina e 4,1/100.000 na população masculina (Mirra et al., 2003). A sobrevida relativa estimada em 5 anos pode variar de 56,7% entre pacientes abaixo de 50 anos a 15,2% entre pacientes com 80 anos ou mais (Brenner et al., 2008). A sobrevida dos pacientes vem aumentando nos últimos anos, possivelmente em decorrência da incorporação de novos tratamentos ao arsenal terapêutico do mieloma múltiplo – fenômeno que se verifica principalmente entre a população com idade menor do que 50-70 anos (Kristinsson, et al., 1993; Brenner et al., 2008).

O mieloma múltiplo permanece, ainda hoje, uma doença sem cura. Ainda que muitas alternativas terapêuticas estejam disponíveis, a maioria dos pacientes apresentará recidiva no curso da doença. Não existem diretrizes estritas para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado, uma vez que a decisão terapêutica depende das linhas prévias de tratamento, se foi realizado transplante autólogo de medula óssea; da presença, qualidade e duração da resposta; se a recidiva ocorreu na vigência de tratamento de manutenção; da performance status do paciente; da reserva medular etc. Sendo assim, o tratamento mais adequado para cada paciente com mieloma múltiplo recidivado deve ser individualizado, dependendo da idade, função medular, terapia inicial, padrão e tempo para a recidiva, entre outros aspectos (San Miguel et al., 2008; Hungria, 2007).

Do ponto de vista econômico, as complicações da doença incorrem custos consideráveis para o sistema de saúde, por exemplo, no que diz respeito ao manejo da anemia através de fatores estimulantes de colônia; das lesões ósseas, que freqüentemente requerem correções para fraturas patológicas e radioterapia anti-álgica; da falência renal, podendo requerer terapia renal substitutiva; e dos processos infecciosos decorrentes da supressão imunológica, principal causa de mortalidade em pacientes com mieloma (Cook, 2008).

Novas opções de tratamento são particularmente importantes visto que o mieloma múltiplo tem um impacto eco-

nômico importante e opções terapêuticas limitadas (Manochakian et al., 2007). O bortezomibe foi o primeiro inibidor de proteassoma a ser testado em estudos clínicos para esta doença, e representa um opção de tratamento importante. Vários protocolos de tratamento com bortezomibe vêm sendo testados, tanto na doença refratária quanto em regime de primeira linha, com resultados positivos (Jagannath, et al., 2004, 2008; Richardson et al., 2003, 2005, 2007a, 2007b; San Miguel et al., 2008; Orłowski et al., 2007). Dessa forma, sua incorporação no sistema de saúde oferece a médicos e pacientes alternativas distintas, no tratamento isolado, combinado e, segundo dados mais recentes, no retratamento após progressão da doença (Wolf et al., 2008).

O objetivo deste estudo econômico foi desenvolver análise de custo-efetividade avaliando o uso do bortezomibe associado à melfalana e prednisona (MP) em comparação à MP no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo em primeira linha; e uma análise de custo-efetividade do bortezomibe em comparação à dexametasona em altas doses (HDD) no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário em segunda e terceira linha, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS).

## Métodos

### Revisão da Literatura

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados Lilacs, Medline e Embase para obtenção das publicações que descreviam ensaios clínicos randomizados que comparavam o bortezomibe a outras estratégias terapêuticas no tratamento do mieloma múltiplo em primeira, segunda ou terceira linha. Os termos utilizados, em inglês, foram: *multiple myeloma*, *bortezomib* e o filtro para identificação de ensaios clínicos aleatórios disponibilizados pela Biblioteca Cochrane.

A partir dessa busca, foi identificado um ensaio clínico randomizado controlado em primeira linha, um ensaio clínico em segunda linha e subseqüentes linhas, apresentado em duas publicações, e um estudo observacional, que foram utilizados para esta análise.

Os resultados destes estudos clínicos estão detalhados em outras publicações (Richardson et al., 2005, 2007; San Miguel et al., 2008) e resumidos a seguir.

### Modelo Econômico

No modelo de primeira linha, foram considerados pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não tratado previamente, sintomático, com doença mensurável, não elegíveis para terapia de alta dose associada a transplante em razão da idade ( $\geq 65$  anos) ou condições coexistentes (refletindo a população do estudo VISTA) (Richardson et al., 2007) e elegíveis para tratamento com bortezomibe associado a

melfalana e prednisona (VMP) ou melfalana associada a prednisona (MP) em primeira linha.

Para simular a progressão da doença e mortalidade dos pacientes em primeira linha, foi desenvolvido um modelo com base em “análise de sobrevivida particionada”, segmentando os pacientes entre os estados de sobrevivida livre de progressão, progressão da doença e óbito. Nos modelos de segunda e terceira linha foram considerados pacientes com mieloma múltiplo refratário, tendo falhado a uma ou duas linhas de tratamento prévias. Os tratamentos considerados foram o bortezomibe e a dexametasona em altas doses (HDD).

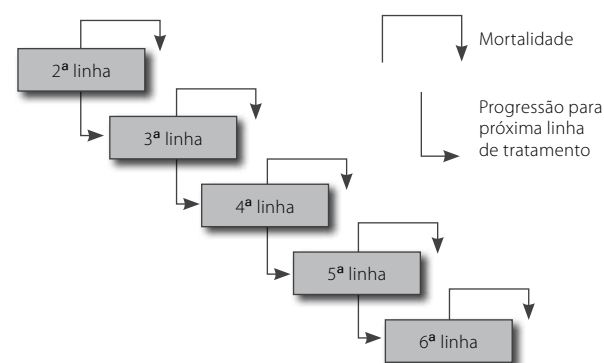
Para a simulação em segunda e terceira linha foi desenvolvido um modelo semi-Markov, em que os pacientes entram no modelo após falha ao tratamento de primeira linha. No modelo de segunda linha, os estados de saúde foram definidos com base nas linhas de tratamento subsequentes, considerando que transições entre linhas de tratamento ocorrem em virtude da progressão da doença. A cada ciclo do modelo os pacientes podem progredir para a linha de tratamento subsequente ou morrer. A mesma estrutura foi considerada para o modelo de terceira linha, mas considerando-se somente que todos os pacientes entrariam na análise após falha ao tratamento de segunda linha. A estrutura do modelo de segunda e terceira linha está apresentada na Figura I.

Os modelos foram avaliados no horizonte de tempo *lifetime* dos pacientes. No modelo de primeira linha a avaliação dos resultados foi em 30 anos, considerando-se que em 10 anos 90% dos pacientes já haviam falecido. Os resultados do modelo de segunda e terceira linha foram avaliados em 15 anos, considerando-se que em 10 anos 99% dos pacientes já haviam falecido. Foram considerados ciclos variáveis em segunda e terceira linha, de acordo com os dados de probabilidades de transição disponíveis. Os ciclos representam os intervalos nos quais os estados de saúde dos pacientes e possíveis transições entre estados de saúde são avaliados. Os intervalos de tempo avaliados foram: 1 a 3 meses, 4 a 6 meses, 7 a 12 meses, 13 a 24 meses e ciclos anuais deste momento em diante.

Os desfechos considerados na análise foram anos de vida salvos. Foram incluídos somente custos médicos diretos, incluindo: custos de medicamentos, administração do tratamento, tratamento de eventos adversos, hospitalizações, exames e procedimentos. Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa de desconto de 5% ao ano.

Para o modelo de primeira linha, as durações médias da sobrevivida dos pacientes em cada estado de saúde foram obtidas do estudo VISTA (ano 1 ao ano 3) e extrapoladas para além do horizonte do estudo utilizando dados de uma metanálise de rede, calculando uma média ponderada que integrou dados de diversas fontes para extrapolar a sobrevivida dos pacientes no braço MP (ano 3 ao ano 6) (ver Tabela I). Baseado nestes dados, as taxas de mortalidade consideradas

Figura I – Estrutura dos modelos de segunda e terceira linha



no modelo de primeira linha foram estimadas, após 6 anos assumiu-se a taxa de mortalidade de 0,026 a cada 42 dias.

Para projetar o percentual de pacientes vivos em primeira linha no braço VMP a cada 42 dias foi aplicada a razão de riscos calculada para o braço VMP em relação a MP, atualizada do estudo VISTA para 0,64 (Richardson et al.,2007).

Para estimar a eficácia do tratamento com bortezomibe em segunda linha foram utilizadas as razões de risco de tempo para progressão e sobrevivida global reportadas para o subgrupo de pacientes em tratamento de segunda linha do estudo APEX (Richardson et al.,2005). O estudo APEX seguiu os pacientes por um período mediano de 8,3 meses, tornando necessária a extrapolação das curvas de sobrevivida global e sobrevivida livre de progressão para o horizonte de tempo do estudo econômico. Além disso, o estudo foi interrompido após análise interina e o *cross-over* de 44% pacientes em tratamento no braço HDD foi permitido para o grupo em uso de bortezomibe. No final do follow-up 62% dos pacientes haviam feito *cross-over*. Este fato levou possivelmente a uma superestimativa da sobrevivida dos pacientes em uso de HDD e subestimou os ganhos de sobrevivida proporcionados pelo uso de bortezomibe.

Considerando essa possível diluição do benefício do tratamento e a impossibilidade de obter resultados para desfechos de longo prazo, dados adicionais do estudo observacional Mayo Clinic foram utilizados no modelo para estimar o curso de tratamento dos pacientes em uso de dexametasona em altas doses, com o objetivo de modelar o resultado de sobrevivida de forma aproximada daquele esperado sem o uso de bortezomibe após *cross-over* (Facon, et al., 2007). Como estudo observacional, os pacientes observados receberam diversos regimes de tratamento, de acordo com o padrão de tratamento adequado para seu estágio de doença. Nenhum paciente foi tratado com bortezomibe, uma vez que não estava disponível durante o período do estudo. Cento

**Tabela I** - Dados de sobrevida global utilizados na extrapolação da sobrevida dos pacientes em tratamento com MP em primeira linha

Estudos	Tratamentos	Meses								
		N	6	12	18	24	36	48	60	72
VISTA <sup>1</sup>	MP/VMP	338	0,910	0,819	0,768	0,690	0,540			
Facon 2007 <sup>2</sup>	MP/MPT	196	0,880	0,790	0,700	0,630	0,480	0,310	0,210	0,180
Palumbo <sup>3</sup>	MP/MPT	164	0,950	0,840	0,760	0,700	0,600	0,500	0,370	
Hulin 2007 <sup>4</sup>	MP/MPT	116	0,910	0,840	0,720	0,630	0,400	0,320	0,230	
NORDIC	MP/MPT	175	0,890	0,800	0,730	0,650	0,470	0,380		
HOVON	MP/MPT	149	0,900	0,820	0,710	0,590	0,430	0,250		
Morgan 2009 (pôster)	MP/CTD	425	0,860	0,760	0,690	0,600	0,430	0,330		
Mediana	-----	175	0,900	0,819	0,720	0,630	0,470	0,325	0,230	0,180
Total de pacientes	-----	1563								
Média ponderada	-----		0,894	0,801	0,724	0,641	0,480	0,346	0,270	0,180
Dados utilizados no modelo			0,910	0,819	0,768	0,690	0,540	0,346	0,270	0,180

<sup>1</sup>Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3557-60

<sup>2</sup>Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.

<sup>3</sup>Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.

<sup>4</sup>Hulin C. Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP+T) to melphalan-prednisone (MP) in patients 75 years of age or older with untreated multiple myeloma (MM). In: ASCO Annual Meeting Proceedings; 2007; 2007. p. 8001.

e oitenta e oito pacientes (32,5%) foram tratados em algum momento com uma combinação de vincristina, adriamicina e dexametasona (VAD), um regime no qual se acredita que a dexametasona seja o agente dominante. Dos 188 pacientes que em algum momento receberam dexametasona, 114 pacientes (60,6%) receberam em primeira linha e 74 pacientes (39,4%) receberam o tratamento após a primeira falha.

As características basais da população de pacientes do estudo APEX e do estudo observacional Mayo foram comparadas. Em termos de características demográficas e características da doença os pacientes de ambos os grupos eram comparáveis. O estudo Mayo reportou sobrevida global em 1 ano de 72%, em 2 anos de 55% e em 5 anos de 22%. A sobrevida global mediana para os 578 pacientes acompanhados foi de 28,4 meses. Após 10 anos do diagnóstico da doença, praticamente todos os pacientes morreram em virtude da doença ou por outras causas.

Para estimar as probabilidades de transição obtidas do estudo Mayo foram utilizados os dados de pacientes que ao longo do tempo progrediram para outras linhas de tratamento, permaneceram na mesma linha de tratamento ou morreram. Um ajuste das probabilidades de transição para o primeiro ano foi empregado para garantir no modelo o mesmo resultado de sobrevida apresentado no estudo APEX para pacientes tratado com HDD em segunda linha.

Para estimar as probabilidades de transição dos pacientes em uso de bortezomibe nos modelos de segunda e terceira linha, foram utilizadas as razões de risco para tempo para progressão e sobrevida global observadas no estudo APEX para os subgrupos de pacientes com falha a uma ou duas terapias prévias.

A incidência dos eventos adversos graus 3 e 4 considerados na análise de primeira linha foi obtida do estudo VISTA, enquanto a incidência para os modelos de segunda e terceira linha foi retirada do estudo APEX. Somente os eventos adversos com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento foram considerados na análise.

Foi adotada a premissa de que a incidência de eventos adversos no grupo geral com uma ou mais linhas de tratamento prévias seria equivalente para o subgrupo com uma linha prévia e para o subgrupo com duas linhas prévias ou mais.

As condutas para tratamento de eventos adversos foram obtidas com base em painel de especialistas.

Os protocolos de tratamento considerados foram:

- Bortezomibe administrado em doses iniciais de 1,3 mg/m<sup>2</sup> por aplicação. Foi considerada uma superfície corporal média de 1,7 m<sup>2</sup> para cálculo das doses, levando a uma dose média de 2,21 mg por aplicação. Foram consideradas perdas de medicamentos, arredondando o uso de frascos inteiros para cada aplicação.

- Para o modelo de primeira linha, baseado no estudo VISTA, bortezumibe foi administrado em 9 ciclos de 42 dias. Os pacientes receberam 8 doses nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32 dos ciclos 1 a 4 e 4 doses administradas nos dias 1, 8, 22 e 29 dos ciclos 5 a 9. Como não foi considerado aproveitamento do frasco de 3,5 mg, considerou-se que cada administração consumiria 1 frasco do medicamento. Portanto, por protocolo, 56 frascos de bortezumibe teriam sido requeridos por paciente. Em virtude de reduções de dose, durante o estudo VISTA, cada paciente recebeu em média 31,5 frascos de bortezumibe. Foram incluídos ainda custos de aplicação do bortezumibe por ciclo.
- Para o modelo de segunda e terceira linha, foram consideradas em média 24,91 aplicações por paciente (aproximadamente 6,23 ciclos), de acordo com dados do estudo APEX. Foram incluídos ainda custos de aplicação do bortezumibe por ciclo.
- Durante o estudo VISTA, melfalana e prednisona foram administrados nos dias 1 a 4, de 9 ciclos de 6 semanas. A dose de melfalana por protocolo foi de 9 mg/m<sup>2</sup> por dia e a dose de prednisona de 60 mg/m<sup>2</sup> por dia. Foi considerada uma superfície corporal média de 1,7 m<sup>2</sup> para cálculo das doses, levando a uma dose média de 15,3 mg de melfalana (arredondada para 8 comprimidos de 2 mg) e 102 mg de prednisona (arredondada para 5 comprimidos de 20 mg), por aplicação.
- Dexametasona oral 40 mg por ciclo, considerando em média 38,3 ciclos, de acordo com dados do estudo APEX.

Após a progressão ao tratamento de primeira linha, os pacientes passariam para o tratamento de segunda linha com dexametasona em altas doses (HDD) no braço VMP. Para este protocolo foram considerados em média 6 ciclos de 28 dias (equivalendo a uma sobrevida livre de progressão média de 5,6 meses), nos quais os pacientes recebiam dexametasona 40mg, administrada 12 dias nos primeiros 4 ciclos e 4 dias nos 2 ciclos finais. No braço MP, considerou-se que 45% dos pacientes receberiam bortezumibe em segunda linha e 55% receberiam HDD de acordo com o protocolo apresentado acima. O percentual de pacientes em uso de bortezumibe após progressão a MP foi obtido do estudo VISTA (Richardson et al.,2007)<sup>13</sup> e a sobrevida global observada neste braço do estudo reflete o uso deste protocolo por 45% dos pacientes após a progressão. Após a progressão a segunda linha, considerou-se que os pacientes receberiam um tratamento com custos e sobrevida equivalentes ao tratamento com HDD em terceira linha para ambos os braços de tratamento.

No modelo de segunda linha, foi considerado que os pacientes passariam para o tratamento de terceira linha com Talidomida associada a Dexametasona (TAL+DEX), correspondendo a talidomida 100 mg em doses diárias + dexame-

tazona 40mg nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 dos primeiros dois ciclos e nos dias 1 a 4 dos ciclos subsequentes, considerando-se ciclos de 28 dias. Por simplificação, considerou-se um custo mensal de segunda linha equivalente a 1 ciclo de TAL+DEX. Após a progressão de terceira linha, os pacientes passariam para melhor cuidado de suporte (Best Supportive Care – BSC) em todas as linhas subsequentes.

Após a progressão da doença, foi considerado acompanhamento dos pacientes através da realização de consultas e exames (dosagem de imunoglobulina, eletroforese de proteínas e hemograma completo), a cada 3 meses.

Os custos unitários dos medicamentos considerados na análise estão apresentados na Tabela II, não incluindo os medicamentos no tratamento dos efeitos adversos.

## Resultados

Os resultados de eficácia, medidos em termos de anos de vida e anos de vida descontados a valor presente, estão apresentados na Tabela IV para as 3 linhas de tratamento. Os resultados demonstram um maior ganho de sobrevida para o tratamento de VMP em primeira linha.

Os custos de tratamento com medicamentos considerados em primeira linha estão apresentados na Tabela III. O número médio de doses foi considerado para refletir o uso de recursos do estudo VISTA. Como monitoramento dos pacientes durante o tratamento de primeira linha foram consideradas 9 consultas ambulatoriais, totalizando R\$90,00 para ambos os braços de tratamento.

Os custos de tratamento em 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> linha foram descontados a valor presente considerando o tempo médio desde o início do tratamento de primeira linha.

Os custos totais de tratamento de primeira linha no horizonte de tempo lifetime, descontados a valor presente, estão apresentados na Tabela V. A nova tecnologia, bortezumibe, apresenta uma economia nos gastos com eventos adversos e progressão, de acordo com o modelo em primeira linha.

Os custos totais de medicamentos considerados no tratamento de segunda e terceira linha estão apresentados na Tabela VII. O número médio de doses foi considerado para refletir o uso de recursos do estudo APEX.

Os custos de follow-up foram ponderados pelo percentual de pacientes em tratamento de segunda e terceira linha ao longo do modelo.

Os resultados de custo-efetividade estão resumidos na Tabela VIII, considerando os resultados descontados a valor presente.

### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade objetiva identificar as variáveis com maior impacto sobre os resultados da análise. Análises de sen-

**Tabela II** – Custos unitários dos tratamentos de mieloma múltiplo considerados na análise

Itens	Custo unitário	Dose/ Unid	Unid/ Frasco	Custo/mg	Referência
Medicamentos <sup>1</sup>					
Bortezomibe	R\$ 1.878,70	3,5	1	R\$ 536,77	PF ICMS 18% - Velcade 3,5mg x 1 FA (abr/09)
Melfalana	R\$ 31,10	2	25	R\$ 0,62	PF ICMS 18% - Alkeran 2mg x 25 comp (abr/09)
Prednisona	R\$ 13,98	20	10	R\$ 0,07	PF ICMS 18% - Meticorten 20mg x 10 comp
Talidomida	R\$ 0,00	1	1	R\$ 0,00	Medicamento fornecido pelo SUS.
Dexametasona	R\$ 0,15	4	1	R\$ 0,04	BPS 2008 - DEXAMETASONA 4MG x 1 COMP
Doxorubicina	R\$ 22,42	50	1	R\$ 0,45	BPS 2008 - DOXORRUBICINA CLORIDRATO, 50 MG, INJETÁVEL
Vincristina	R\$ 27,79	1.000	1	R\$ 0,03	Revista Kairos - PF ICMS 18% - Oncovin 1g x 1 FA

<sup>1</sup>Ministério da Saúde/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Secretaria Executiva – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos – Preços Fábrica e Máximos ao Consumidor. Atualizada em 09 de julho de 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/index.htm>

**Tabela III** – Custo total de medicamentos utilizados para tratamento de primeira linha

Parâmetros	Bortezomibe	Administração	Melfalana	Prednisona
N. aplicações	31,49	31,49	26,14	26,14
Custo unitário	R\$ 1.878,70	R\$ 29,62	R\$ 1,24	R\$ 1,40
Unidades por aplicação	1,00	1,00	8	5
Custo total	R\$ 59.160,26	R\$ 932,74	R\$ 260,15	R\$ 182,72
Custo por tratamento	R\$ 60.093,00		R\$ 442,86	

**Tabela IV** – (A) Desfechos médios para pacientes em uso de VMP ou MP em primeira linha, no horizonte de tempo *lifetime* (30 anos)

Desfechos	MP	VMP	Incremental
Sobrevida global média (anos)	4,713	7,152	2,439
SG média descontada (anos)	3,883	5,407	1,523

(B) Desfechos médios para pacientes em uso de bortezomibe ou HDD em segunda linha, no horizonte de tempo *lifetime* (15 anos)

Desfechos	Bortezomibe	HDD	Incremental
Sobrevida global média (anos)	3,380	2,246	1,133
SG média descontada (anos)	2,952	2,006	0,946

(C) Desfechos médios para pacientes em uso de bortezomibe ou HDD em terceira linha, no horizonte de tempo *lifetime* (15 anos)

Desfechos	Bortezomibe	HDD	Incremental
Sobrevida global média (anos)	2,720	1,712	1,008
SG média descontada (anos)	2,409	1,560	0,848

**Tabela V** – Resultados de custo para pacientes em uso de VMP ou MP em primeira linha, no horizonte de tempo *lifetime* (30 anos)

Custos	MP	VMP	Incremental
Medicamento	R\$ 443	R\$ 59.603	R\$ 59.160
Administração	R\$ 0	R\$ 933	R\$ 933
Monitoramento	R\$ 90	R\$ 90	R\$ 0
Eventos adversos	R\$ 137	R\$ 134	- R\$ 3
Progressão	R\$ 19.873	R\$ 410	- R\$ 19.462
Total	R\$ 20.543	R\$ 61.171	R\$ 40.628

\*Custo de bortezomibe e MP em conjunto

**Tabela VI** – Custo total de medicamentos utilizados para tratamento de segunda linha e terceira linha

Parâmetros	Bortezomibe	Administração	DEX
N. aplicações	24,91	24,91	38,3
Custo unitário	R\$ 1.878,70	R\$ 29,62	R\$ 0,15
Unidades por aplicação	1,00	1,00	9,75
Custo total	R\$ 46.798,42	R\$ 737,84	R\$ 56,01
Custo por tratamento	R\$ 47.536,25		R\$ 56,01

**Tabela VII** – (A) Resultados de custo para pacientes em uso de bortezomibe ou HDD em segunda linha, no horizonte de tempo *lifetime* (15 anos)

Custos	Bortezomibe	HDD	Incremental
Bortezomibe e/ou HDD	R\$ 47.536	R\$ 56	R\$ 47.480
Outros cuidados	R\$ 6.369	R\$ 4.351	R\$ 2.018
Eventos adversos	R\$ 51	R\$ 10	R\$ 40
Total	R\$ 53.956	R\$ 4.418	R\$ 49.538

(B) Resultados de custo para pacientes em uso de bortezomibe ou HDD em terceira linha, no horizonte de tempo *lifetime* (15 anos)

Custos	Bortezomibe	HDD	Incremental
Bortezomibe e/ou HDD	R\$ 47.536	R\$ 56	R\$ 47.480
Outros cuidados	R\$ 6.671	R\$ 5.588	R\$ 1.083
Eventos adversos	R\$ 51	R\$ 10	R\$ 40
Total	R\$ 54.258	R\$ 5.655	R\$ 48.603

sibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes.

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas para o modelo de primeira linha estão apresentados graficamente na Figura II para os 10 parâmetros de maior impacto sobre os resultados.

Como pode ser observado na Figura II, os parâmetros que mais influenciam os resultados de custo-efetividade do modelo de primeira linha são: razão de risco entre VMP e MP para sobrevida

da global (HR SG- VMP vs. MP); taxa de desconto de custos e desfechos a valor presente; custo de tratamento com bortezomibe e o percentual de pacientes recebendo bortezomibe associado à dexametasona em altas doses após progressão à primeira linha.

Os resultados da análise de sensibilidade univariada para o modelo de terceira linha estão apresentados graficamente na Figura III. Demonstrando a variação sobre o RCEI.

Como pode ser observado na Figura III, os parâmetros que mais influenciam os resultados de custo-efetividade do modelo de terceira linha são: duração do efeito do tratamento, ajuste para perdas por frasco, as razões de risco para tempo para progressão e sobrevida global e o custo de tratamento com bortezomibe.

## Conclusão

Como apresentado nas análises anteriores, o bortezomibe apresentou ganhos de eficácia nos tratamentos de primeira, segunda e terceira linha do mieloma múltiplo, como resumido nas curvas de sobrevida global, apresentadas na Figura IV.

Estes ganhos foram alcançados com incrementos de custo para o bortezomibe. Os resultados de custo-efetividade incremental nas três linhas de tratamento estão sumarizados na Tabela VIII e Figura V.

Os maiores ganhos de sobrevida global foram alcançados em primeira linha de tratamento, com o menor custo por ano de vida salvo, indicando maior benefício no uso precoce do medicamento.

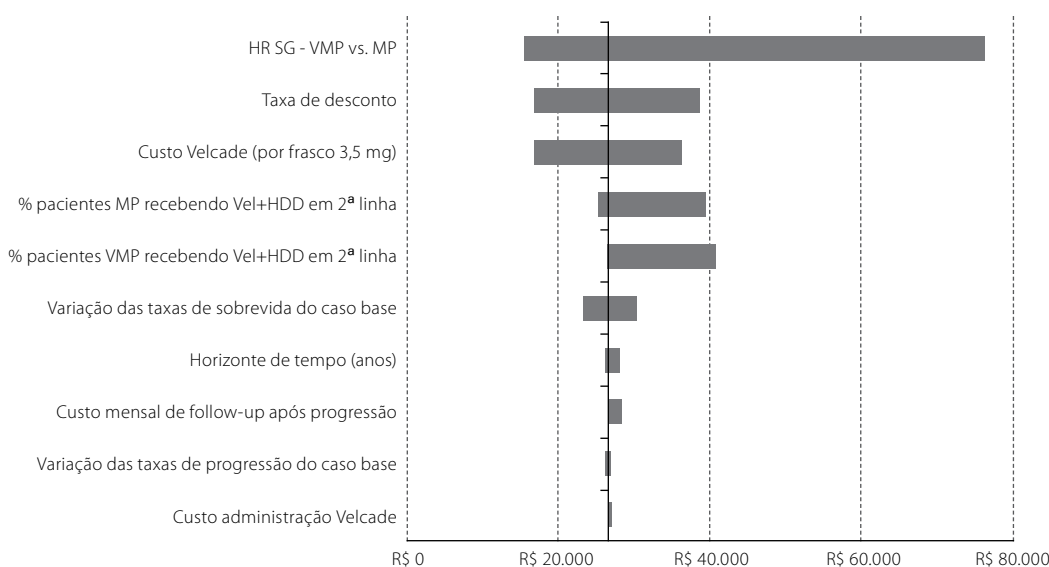
**Figura II** – Diagrama de Tornado do modelo de primeira linha

Figura III – Diagrama de Tornado do modelo de terceira linha

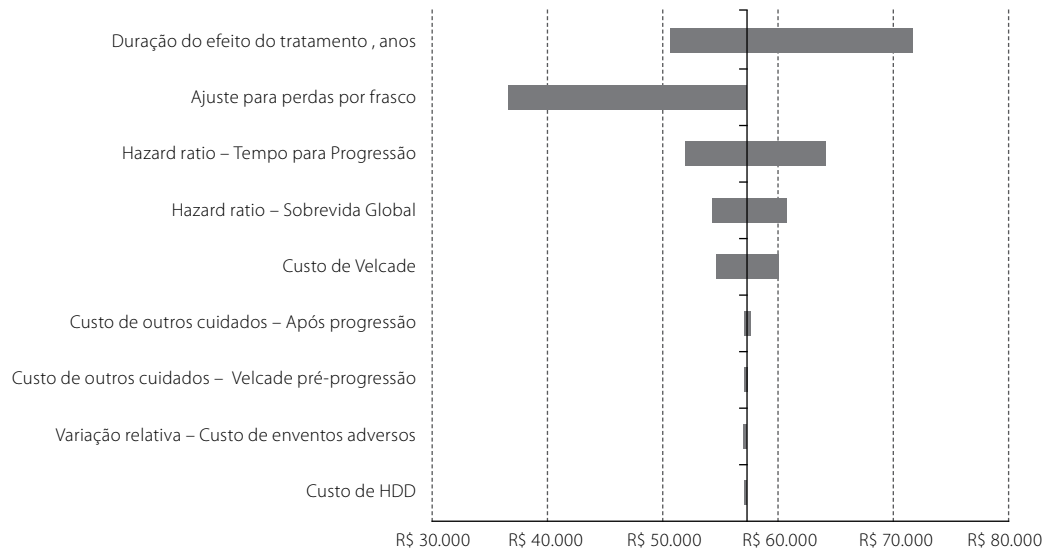
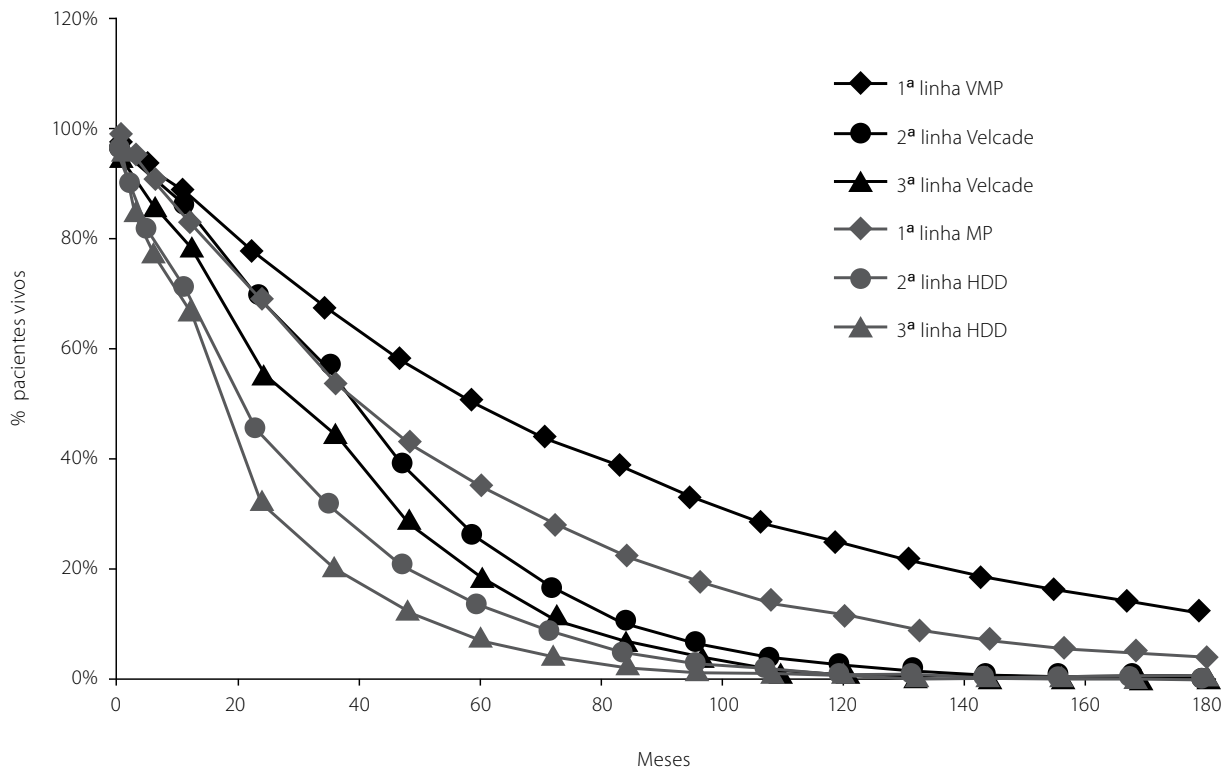
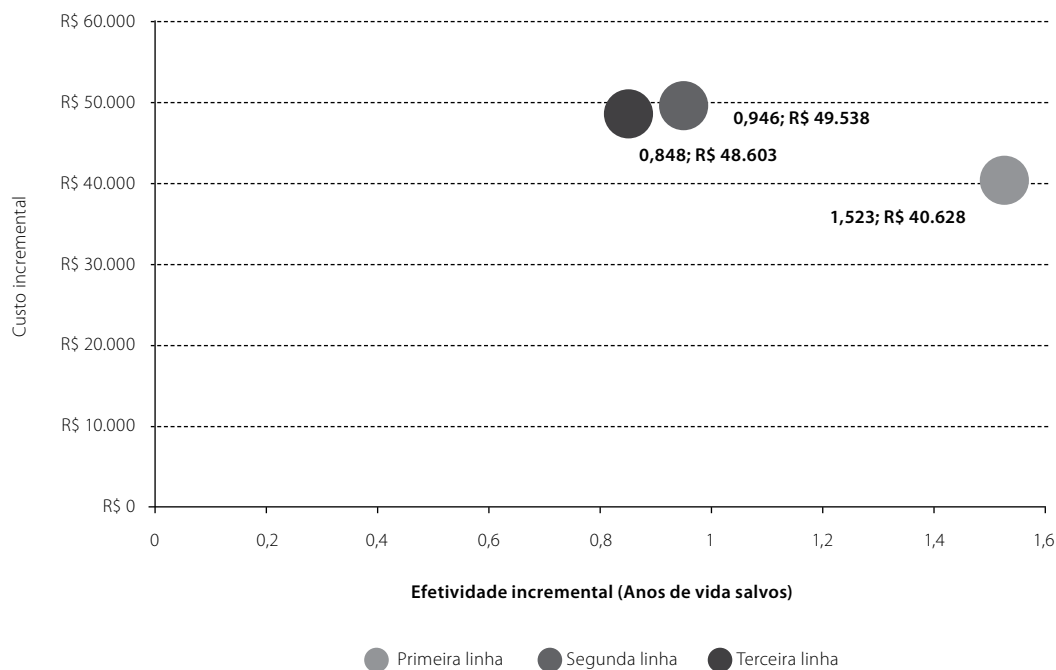


Figura IV – Sumário das curvas de sobrevida global nas três linhas de tratamento avaliadas



**Figura V** – Plano de custo-efetividade considerando as três linhas de tratamento avaliadas**Tabela VIII** - Sumário dos resultados encontrados nas três linhas de tratamento avalia

Linha de Tratamento	Comparação	Efetividade Incremental	Custo Incremental	RCEI
Primeira linha	VMP vs. MP	1,523	R\$ 40.628	R\$ 26.668
Segunda linha	Bortez. vs. HDD	0,946	R\$ 49.538	R\$ 52.357
Terceira linha	Bortez. vs. HDD	0,848	R\$ 48.603	R\$ 57.284

## Referências bibliográficas

Bittencourt R, Almeida A, Bittencourt H, Onsten T, Fernandes F, Friederich J, et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínicos e laboratoriais. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004;26(4):11.

Brenner H, Gonds A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008 Mar 1;111(5):2521-6.

Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Pharm* 2008 Sep;14(7 Suppl):19-25.

Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.

Hulin C. Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP+T) to melphalan-prednisone (MP) in patients 75 years of age or older with untreated multiple myeloma (MM). In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2007; 2007. p. 8001.

Hungria V. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. *Rev Bras Hematol Hemoter*. [online]. 2007;29(1):48-53.

Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127(2):165-72.

Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Siegel DS, Irwin D, Richardson PG, et al. Updated survival analyses after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008 Nov; 143(4): 537-40.

- Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*2007 May 20;25(15):1993-9.
- Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*2004 Jul;79(7):867-74.
- Manochakian R, Miller KC, Chanan-Khan AA. Clinical impact of bortezomib in frontline regimens for patients with multiple myeloma. *Oncologist*2007 Aug;12(8):978-90.
- Ministério da Saúde/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Secretaria Executiva – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos – Preços Fábrica e Máximos ao Consumidor. Atualizada em 09 de julho de 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/index.htm>
- Mirra A, Latorre M, Veneziano D. Aspectos epidemiológicos do câncer no município de São Paulo: fatores de risco. In: Paulo RdCdS, editor. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2003.
- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*2007 Sep 1;25(25):3892-901.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*2003 Jun 26;348(26):2609-17.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*2007 Nov 15;110(10):3557-60.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*2005 Jun 16;352(24):2487-98.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*2007 Jun;137(5):429-35.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*2008 Aug 28;359(9):906-17.
- San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*2008 Jun 1;26(16):2761-6.
- Wolf J, Richardson PG, Schuster M, LeBlanc A, Walters IB, Battleman DS. Utility of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicenter case series. *Clin Adv Hematol Oncol*2008 Oct;6(10):755-60.