

Análisis coste-efectividad de nivolumab en el tratamiento adyuvante del melanoma avanzado completamente reseado

Soria A¹, Presa M², Espinosa E³, Oyagüez I², Berrocal A⁴, Echave M², Manzano JL⁵, Suarez J⁶, Polanco C⁶

¹ Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

² Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB). Madrid

³ Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁴ Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

⁵ Servicio de Oncología Médica, Hospital Germans Trías I Pujol. Barcelona

⁶ HEOR Bristol-Myers Squibb, Madrid

Introducción y objetivo

- El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos epidérmicos y responsable del 80% de las muertes por este tipo de tumores [1].
- En los últimos años el número de casos ha crecido exponencialmente, situándose la tasa de incidencia ajustada en España en un 9,7 por cada 100.000 personas [1].
- Entre un 50% y un 80% de los pacientes de alto riesgo recaen tras la cirugía y es por ello que el tratamiento adyuvante cobra una gran relevancia [1].
- Nivolumab, recientemente aprobado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III-IV resecaados [2], ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia frente a ipilimumab (Hazard Ratio 0,65) [3].

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficiencia de nivolumab como tratamiento adyuvante en adultos con melanoma, con estadio III-IV, tras resección completa.

- Mediante un modelo de análisis de supervivencia con 3 estados de salud (Figura 1) se estimaron los costes y beneficios en salud (expresados como años de vida ajustados por calidad [AVAC]) acumulados por un paciente hasta su fallecimiento.
- Las alternativas evaluadas fueron:
 - Nivolumab:** 3 mg/kg cada 2 semanas hasta un máximo de 12 meses
 - Observación**
 - Ipilimumab:** 10 mg/kg cada 3 semanas durante 4 dosis y después cada 12 semanas hasta 1 año
 - Interferón alfa-2b:** 20 MUI/m²/día durante 5 días/semana durante 4 semanas y 10 MUI/m²/día durante 3 días/semana durante 48 semanas

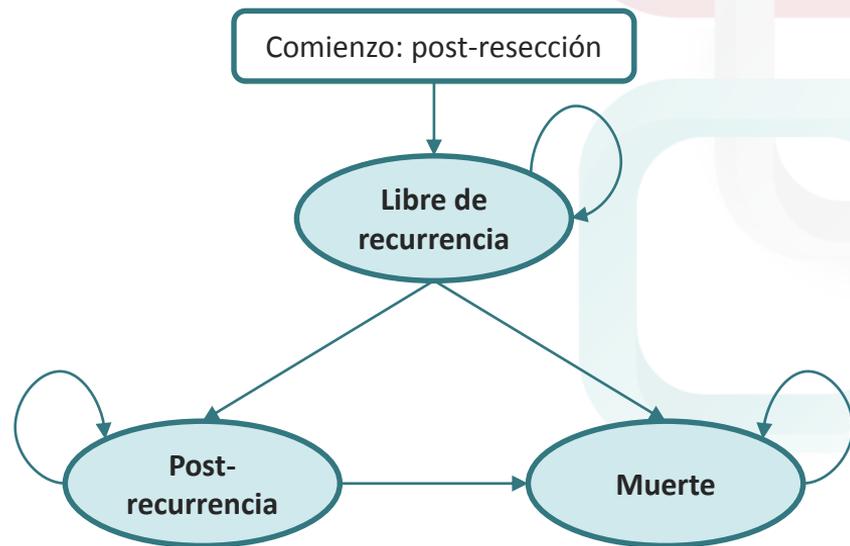
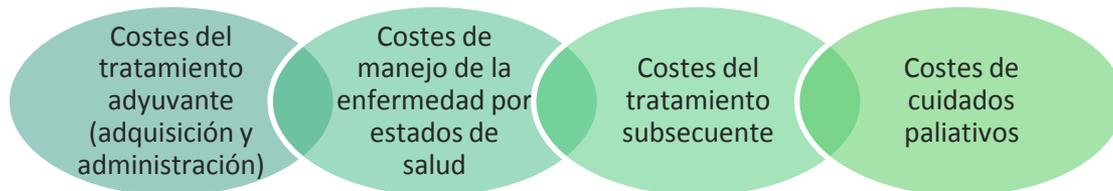


Figura 1. Estados de salud del modelo

- La eficacia de cada una de las alternativas se modelizó mediante las curvas de supervivencia libre de recurrencia (SLR) y de supervivencia global (SG) derivadas de los ensayos clínicos CheckMate-238 [3], CA184-029 [4] y de un meta-análisis en red.
- La SG de nivolumab se estimó a partir de la SLR por medio de una ecuación de correlación.
- Los AVAC se estimaron ajustando la supervivencia observada por la calidad de vida, empleando los valores de utilidad derivados del ensayo CheckMate-238 [3].
- Se estableció un coste de tratamiento subsecuente en aquellos pacientes con recurrencia del melanoma.
- El patrón de prescripción del tratamiento post-recurrencia fue definido por un panel de expertos según la terapia adyuvante recibida y el tipo de recurrencia experimentado por el paciente.
- El análisis se desarrolló desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

- Los costes directos (€, 2019) incluidos en la estimación del coste total fueron:



Los costes unitarios se obtuvieron de bases de datos nacionales [5,6].

- El patrón de prescripción del tratamiento subsecuente y el consumo de recursos para manejo de la enfermedad y cuidados paliativos fue definido por un panel de expertos.
- Teniendo en cuenta la posología y el coste de adquisición, el coste por ciclo de tratamiento fue:

	Nivolumab	Ipilimumab	Interferón
Coste por ciclo de tratamiento*	2.768,06€	5.503,75€	Inducción: 1.318,90€ Mantenimiento: 659,40€

** Coste estimado a partir del precio público de venta del laboratorio (PVL) [5] y la deducción correspondiente establecida por el Real Decreto 8/2010 [7].*

- Se aplicó una tasa de descuento del 3% anual, tanto a costes como a resultados en salud [8].
- Para evaluar la repercusión de la variabilidad de los principales parámetros sobre los resultados finales se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos.

Resultados

- Los pacientes tratados con nivolumab presentaron menor número de recurrencias en comparación con el resto de alternativas (Tabla 1).
- La terapia con nivolumab resultó la opción más efectiva, presentando un incremento de 3,67 AVAC vs observación; 2,1 AVAC vs ipilimumab y 3,17 AVAC vs interferón (Tabla 1).
- Nivolumab presentó un menor coste asociado respecto a ipilimumab (-103.892€) y un coste superior respecto a observación (44.388€) e interferón (8.429€) (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados en salud del análisis coste-efectividad

	Nivolumab	Observación	Ipilimumab	Interferón
Recurrencias (n/paciente)	0,58	0,80	0,73	0,76
AVG totales	13,64	9,38	11,24	9,95
AVAC totales	11,38	7,70	9,28	8,21
Costes totales	143.050,90 €	98.662,60 €	246.942,83 €	134.621,48 €
Costes de adquisición	54.338,54 €	0,00 €	226.346,27 €	6.316,03 €
Costes de administración	8.404,81 €	0,00 €	1.760,80 €	33.848,27 €
Costes de manejo de la enfermedad	15.915,61 €	15.416,30 €	16.605,98 €	14.740,65 €
Costes del tratamiento subsecuente	62.398,97 €	80.831,98 €	0,00 €*	77.358,83 €
Costes cuidados paliativos	1.992,97 €	2.414,32 €	2.229,78 €	2.357,70 €

AVAC, año de vida ajustado por calidad; AVG, año de vida ganado

* Por falta de información no se asoció un coste de tratamiento subsecuente tras presentar recurrencia con ipilimumab

- Nivolumab versus ipilimumab resultó una opción dominante (más efectivo y con menor coste) (Tabla 2).
- El coste incremental por AVAC adicional fue de 12.052€ (nivolumab versus observación) y 2.653€ (nivolumab versus interferón) (Tabla 2).
- Teniendo en cuenta un umbral de coste-efectividad de 20.000€/AVAC [9], nivolumab es una opción coste-efectiva frente a observación e ipilimumab (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados del análisis coste-efectividad

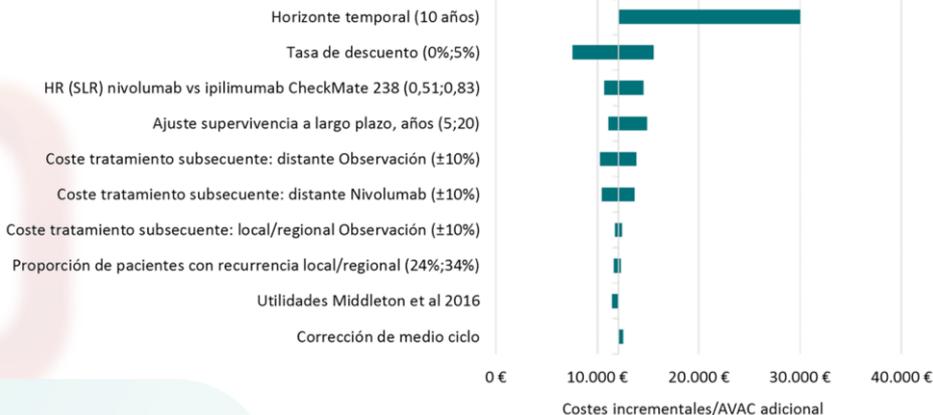
	Nivolumab	Observación	Ipilimumab	Interferón
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	11,38	7,70	9,28	8,21
Costes totales	143.051 €	98.663 €	246.943 €	134.621 €
RCUI nivolumab vs.		12.051,81 €/AVAC	Dominante	2.652,91 €/AVAC

RCUI, ratio coste-utilidad incremental

- En el análisis de sensibilidad determinístico se confirmó la eficiencia de nivolumab versus observación e interferón (Figura 3 y Figura 4).
- En todos los análisis de sensibilidad realizados el coste incremental por AVAC adicional fue inferior a 30.000€ (vs observación) y 4.669€ (vs interferón).

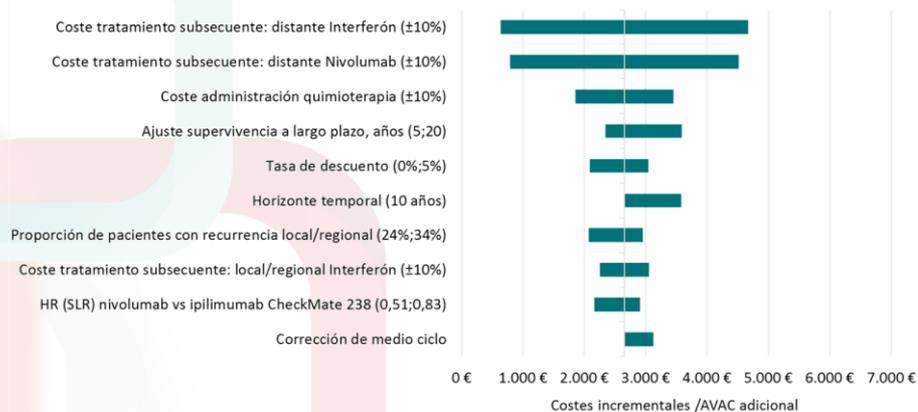
Resultados

Figura 2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico: nivolumab vs observación



- El parámetro más influyente en el coste incremental/AVAC adicional de nivolumab vs observación fue el horizonte temporal, considerando como escenario alternativo un horizonte de 10 años.

Figura 3. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico: nivolumab vs interferón



- El parámetro más influyente en el coste incremental/AVAC adicional de nivolumab vs interferón fue el coste del tratamiento subsecuente administrado tras interferón.

Nivolumab es una alternativa **COSTE-EFECTIVA*** versus **observación** en el tratamiento adyuvante del melanoma estadio III-IV resecado

Nivolumab es una alternativa **COSTE-EFECTIVA*** versus **interferón** en el tratamiento adyuvante del melanoma estadio III-IV resecado

Nivolumab es una alternativa **DOMINANTE** versus **ipilimumab** en el tratamiento adyuvante del melanoma estadio III-IV resecado

** Considerando un umbral de coste-efectividad de 20.000€/AVAC [9]*

- [1] SEOM. Martínez N. Información sobre el cáncer. Melanoma [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [citado 29 ago 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/melanoma>
- [2] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Nivolumab® [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019 [citado 29 ago 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf
- [3] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-35
- [4] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375(19):1845-55.
- [5] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Conocimiento Sanitario - Bot Plus 2.0 [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019 [citado 26 abr 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- [6] Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting; 2019 [citado 26 abr 2019]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- [7] Real Decreto-Ley 8/2010 de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Boletín Oficial del Estado de 24 de mayo de 2010 [Internet]. Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2010 [citado 26 abr 2019]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
- [8] López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2010;24(2):154–70.
- [9] Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. Health Econ. 2018;27(4):746-61.