



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

CARFILZOMIBE

para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado
ou refratário que receberam uma terapia prévia

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo em Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

CARFILZOMIBE

para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia

O que é o mieloma múltiplo recidivado ou refratário?

O Mieloma Múltiplo (MM) é um tipo de câncer que acomete a medula óssea, afetando os plasmócitos, células que atuam combatendo o ataque de microrganismos nocivos ao organismo. A doença faz com que essas células se multipliquem de forma desordenada, comprometendo a produção de outras células sanguíneas e, como resultado, o paciente apresenta lesões ósseas, anemia, infecções, altos níveis de cálcio no sangue, lesões nos rins, cansaço e dores. O MM é caracterizado por múltiplas remissões e recaídas.



A doença acomete principalmente idosos, embora haja uma parcela de adultos com idade inferior a 60 anos que também desenvolvem a doença.

Segundo o Global Cancer Observatory, ocorrem 2,2 novos casos a cada 100.000 homens e 1,5 casos a cada 100.000 em mulheres. Em nível mundial, no ano de 2020, a ocorrência foi de 176 mil novos casos, com 117 mil mortes. Na União Europeia, a ocorrência é de 7,5 casos por 100.000 habitantes, independentemente do gênero, com uma taxa de mortalidade de 4,8 indivíduos para cada 100.000 habitantes. A Sociedade Americana de Cancerologia estimou para 2021 o diagnóstico de aproximadamente 35 mil novos casos (aproximadamente 19 mil em homens e 15 mil em mulheres), e 12.400 óbitos.

O Brasil conta com poucos dados a respeito da ocorrência da doença em sua população. Segundo o Painel de Oncologia Brasil, entre 2013 e 2019 foram diagnosticados cerca de 2.600 casos a cada ano, o que dá uma média de 1,24 casos para cada 100 mil habitantes. Dados do Observatório de Oncologia reportam 27.100 pacientes diagnosticados com a doença, atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), entre 2008 e 2017.

Para efetuar o diagnóstico da doença, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo (MM), publicadas em 2015 pelo Ministério da Saúde, indicam realização de exame clínico do paciente, com resgate do histórico médico, avaliação de antecedentes, exame neurológico, busca por sinais de anemia, febre e de manchas vermelhas ou roxas na pele.

Para identificar a existência de lesões em órgãos alvo, o documento recomenda os seguintes exames: de sangue, radiológico, mielograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e citogenética.

Como os pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário são tratados no SUS?

As DDT do MM, revisadas em 2022 e aguardando publicação, apontam algumas possibilidades terapêuticas para o tratamento de MM recidivado, dentre essas, o autotransplante de medula óssea (transplante no qual são utilizadas células do próprio paciente) e o uso de medicamentos quimioterápicos, tanto os que já foram utilizados previamente quanto aqueles ainda não utilizados. Nos casos de recaída, para a escolha do tratamento, é preciso considerar o tempo em que a doença permaneceu sob controle, a resposta ao medicamento utilizado, as repercussões clínicas e a intensidade da recaída.

Atualmente, para o tratamento do MM no SUS, estão disponíveis os seguintes medicamentos: ciclofosfamida, melfalana, bortezomibe, cisplatina, doxorrubicina, etoposideo, vincristina, dexametasona, prednisona e talidomida.

Medicamento analisado: carfilzomibe

Carfilzomibe é um agente antineoplásico, ou seja, capaz de destruir células malignas, desfavorecendo, assim, o crescimento e a disseminação de tumores. Funciona inibindo as proteassomas, elementos que desempenham um papel importante na função e no crescimento celular.

Para avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de carfilzomibe, em combinação com dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que já receberam uma terapia prévia, procedeu-se à análise crítica de evidências clínicas e econômicas. A avaliação foi demandada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

A evidência indicou que o tempo adicional de vida livre da doença, em média, foi superior

no grupo que recebeu a combinação de carfilzomibe+dexametasona, e que carfilzomibe reduziu o risco de progressão ou morte em 47% dos participantes. A taxa de sobrevida global, ou seja, sem considerar se houve recaídas, foi superior no grupo que usou carfilzomibe em comparação ao bortezomibe. Carfilzomibe, entretanto, apresentou maior risco na ocorrência dos eventos adversos graves do que o bortezomibe.

A análise de custo-efetividade é uma técnica que compara o desempenho e o custo da tecnologia em avaliação com as que já estão disponíveis no SUS. Neste sentido, a avaliação econômica baseou-se na comparação entre a combinação carfilzomibe+dexametasona com bortezomibe+dexametasona. Em um horizonte temporal de 30 anos, o resultado estimou que a inclusão do carfilzomibe resultaria em um acréscimo de R\$ 116.595,00 para cada ano vivido, pelo paciente, com qualidade. A análise de impacto orçamentário apontou que a incorporação do medicamento ao SUS implicaria o acréscimo de aproximadamente R\$ 188 milhões, em cinco anos. A estimativa da população, porém, representou um limite importante para a análise.

Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 11/2023, objetivando a inscrição de participantes para participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 17 e 27 de abril de 2023. 61 pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e posteriormente enviado a todos os inscritos.

O representante titular, atualmente com 52 anos, contou que foi diagnosticado com MM em 2014 e que o tratamento inicialmente prescrito envolveu a combinação de talidomida, ciclofosfamida e dexametasona. Um mês após iniciar o protocolo que reunia os três medicamentos mencionados, precisou parar, pois apresentou uma trombose endovenosa profunda em membro inferior, como efeito adverso do uso da talidomida. Resolvida a questão da trombose, reiniciou o tratamento do MM, com o bortezomibe substituindo a talidomida. Utilizou esta nova combinação por um ano, apresentando uma boa remissão que, embora parcial, foi suficiente para a realização do transplante autólogo de medula, medida que estava prevista no esquema de tratamento. Entretanto, embora o resultado do procedimento tenha sido avaliado como bom, não foi capaz de garantir uma remissão completa.

O médico, então, optou por mais um ano de uso do protocolo combinando ciclofosfamida, dexametasona e bortezomibe, para fins de consolidação do tratamento. A doença regrediu um pouco mais, porém, mais uma vez, não houve remissão completa.

Os médicos propuseram, então, parar o tratamento e observar a progressão da doença. Mesmo que de forma lenta, a doença foi progredindo, de forma gradativa, até que, após dois anos e meio, o avanço se tornou significativo. Foi proposto, então, um novo protocolo, reunindo carfilzomibe, dexametasona e lenalidomida. Como o plano de saúde não liberou a lenalidomida, o paciente buscou a Justiça e, enquanto aguardava o resultado do processo, ficou usando apenas a combinação de carfizolmibe e dexametasona, com resposta considerada muito boa e remissão quase completa.

Após quatro meses, o convênio foi obrigado pela Justiça a liberar a lenalidomida, que foi acrescida aos dois medicamentos mencionados. Após três meses usando este novo protocolo, foi alcançada a remissão completa. Em julho/agosto de 2021, o paciente fez o segundo transplante, também previsto no protocolo de tratamento.

Após determinado período, foi feita uma revisão para determinar o estado de saúde do paciente. O resultado de um exame denominado citometria de fluxo, que detecta uma célula comprometida a cada cem mil, indicou alcance do índice de doença residual mínima. Porém, devido ao fato de o paciente possuir uma alteração cromossômica de alto risco, a equipe médica optou pela realização de um tratamento de manutenção, no qual são utilizados os mesmos medicamentos, porém em doses mais baixas, o qual continua vigente até hoje. Antes, por exemplo, precisava utilizar os medicamentos seis vezes por mês, hoje utiliza apenas 1 vez a cada 15 dias. Quanto à lenalidomida, costumava usar 25 mg, que foram reduzidas para 10mg.

O paciente concluiu dizendo que, de forma geral, possui saúde muito boa, apresentando apenas algumas lesões ósseas, adquiridas antes de obter o diagnóstico do MM e iniciar o tratamento. Considera que teve sucesso com o uso do carfilzomibe. Acrescentou que conhece casos de outros pacientes que usaram o carfilzomibe após passarem por diversos protocolos sem alcance da remissão. Um deles, por exemplo, passou por cinco protocolos sem conseguir fazer a doença ceder. Após fazer uso do carfilzomibe por um ano e meio, alcançou remissão completa e hoje não necessita utilizar nenhum medicamento, mantendo a remissão.

Explicou que o tratamento do MM no início conta com algumas opções no SUS e que o problema grave começa quando ocorrem recidivas, deixando o paciente com menos opções. Outro problema grave é a demora em obter o diagnóstico. Enquanto isso não acontece, o paciente fica a mercê das consequências da doença, muitas delas difíceis de ser revertidas. A doença, disse, além de incurável, pode trazer complicações e agravos. Neste sentido, além de provocar lesões ósseas em diversas partes do corpo, como bacia e coluna, também pode causar anemia e perda parcial ou total da função renal, por exemplo.

Um integrante do comitê perguntou-lhe se voltou a ter uma vida normal após uso do carfilzomibe, especialmente se havia voltado a trabalhar. Explicou que não voltou a trabalhar

porque sofreu lesões que lhe deixaram com limitações irreversíveis. Contou que até descobrir o MM e começar a se tratar, ficou praticamente sem conseguir andar, precisando da ajuda das pessoas para se deslocar, e que as lesões adquiridas nessa fase são permanentes. Com o tratamento, porém, conseguiu evitar mais comprometimentos, como a disfunção renal e a anemia. Avalia que hoje sua saúde, de forma geral e tirando as lesões anteriores ao diagnóstico, é boa.

Também lhe perguntaram a respeito dos outros pacientes que mencionou conhecer, se restauraram suas vidas e conseguem trabalhar para ajudar no desenvolvimento do país. O paciente respondeu que conhece pessoas que, sim, tiveram apenas comprometimentos leves e reversíveis, tais como anemia ou leve alteração da função renal, sem apresentar lesões ósseas, que são as sequelas mais comprometedoras.

Finalizou sua fala dizendo que tem contato com pacientes de todo o Brasil por meio de grupos que frequenta e que sabe de pacientes que conseguem o carfilzomibe por meio de planos de saúde privados. No SUS, entretanto, sabe que só há possibilidade de obtenção pela via judicial. Porém, não sabe dizer se essas pessoas têm tendo sucesso em seus pleitos, ou seja, se o medicamento vem sendo disponibilizado.

A participação do paciente pode ser vista [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente, por unanimidade, a não incorporação ao SUS do carfilzomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário. O tema foi discutido durante a 119ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 31 de maio e 01 de junho de 2023. Na ocasião, os integrantes do Comitê de Medicamentos consideraram que embora a evidência clínica apresentada seja de boa qualidade, o parâmetro de tempo utilizado na análise econômica não foi o mais adequado. Outro aspecto que influenciou a recomendação desfavorável foi o preço proposto, que se mostrou elevado em relação à opção disponível no SUS. Além disso, o Comitê considerou que o impacto orçamentário apresentado pelo demandante estaria subestimado, por entender que a parcela de pessoas que utilizariam o medicamento nos primeiros anos após a incorporação seria maior do que a prevista no estudo apresentado.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 26, durante 20 dias, no período de 26/07/2023 a 14/08/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da Consulta Pública

Foram recebidas 402 contribuições, 253 de experiência ou opinião e 149 de natureza técnico-científica. Dentre as de experiência e opinião, 248 discordaram da recomendação preliminar desfavorável emitida pela Conitec, elencando argumentos relacionados à efetividade do carfilzomibe, à necessidade de haver mais opções terapêuticas no SUS para tratamento do mieloma múltiplo e de assegurar o acesso ao medicamento, além de considerações referentes à qualidade de vida e ao direito à saúde. Participantes com experiência no uso do medicamento relataram como efeitos positivos a resposta rápida, o aumento da sobrevida e a remissão da doença. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, foram mencionadas as neuropatias periféricas, a toxicidade cardíaca e a impossibilidade de obter o medicamento na rede pública. Dentre as contribuições técnico científicas, 146 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec. Os argumentos ressaltaram a eficácia do medicamento, o incremento à qualidade de vida dos pacientes e a necessidade dessas pessoas contarem com mais uma alternativa de tratamento no SUS.

Recomendação final da Conitec

A Conitec, em sua 122^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 13 e 14 de setembro 2023 de, recomendaram, de forma unânime, a incorporação do carfilzomibe para tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, no SUS. Para esta recomendação, o Comitê de Medicamentos considerou as incertezas em relação ao impacto orçamentário e o valor da razão de custo-efetividade incremental, próximo ao limite estabelecido em 2022, e a necessidade de garantir uma opção mais eficaz para tratamento do mieloma múltiplo no SUS, tanto por conta da gravidade da doença quanto do fato de que as recidivas costumam ser mais graves, o que aumenta os custos do tratamento

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. .

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).