

RELATÓRIO DA **SOCIEDADE**

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

DARATUMUMABE EM COMBINAÇÃO COM BORTEZOMIBE E DEXAMETAÇONA

para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário
que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS)

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 da 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

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

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

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

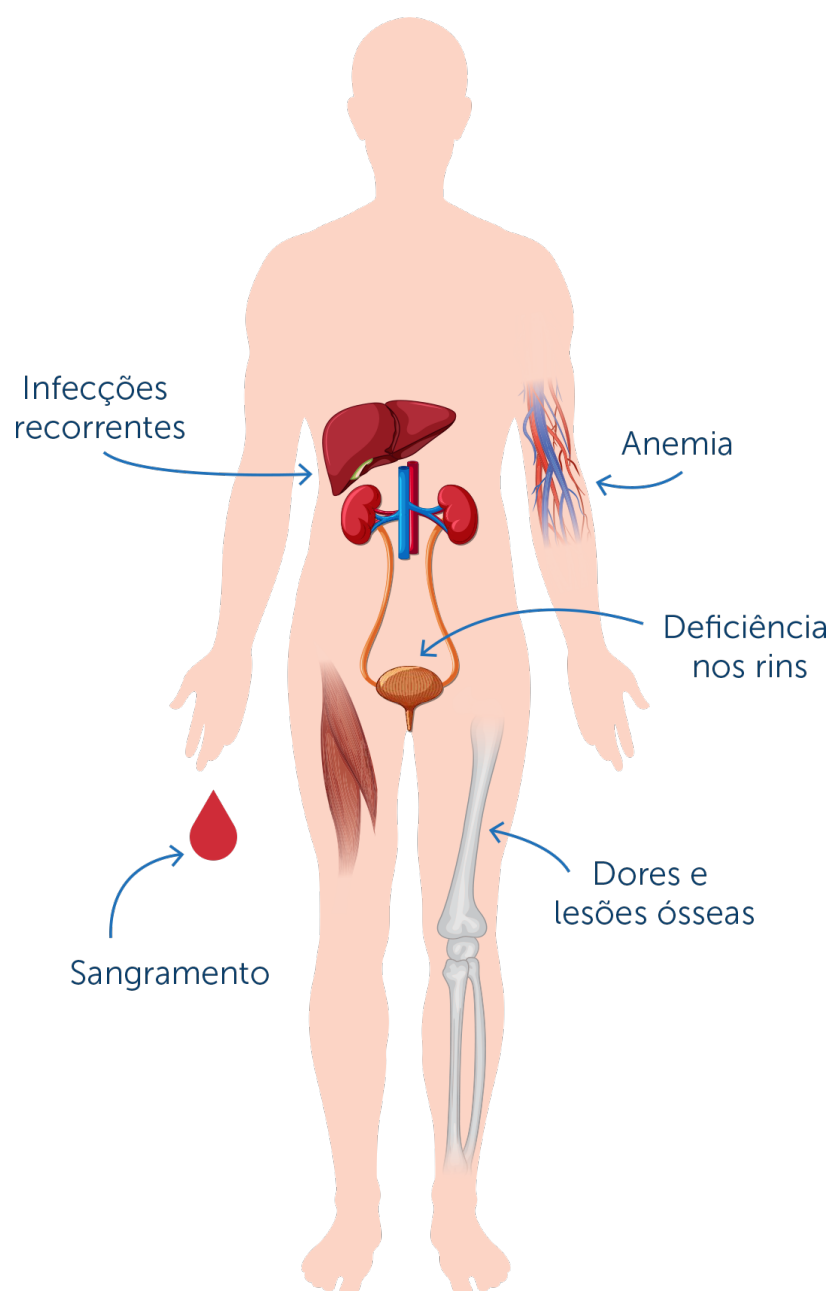
DARATUMUMABE EM COMBINAÇÃO COM BORTEZOMIBE E DEXAMETAÇONA

para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS)

O que é mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário?

O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer da medula óssea que afeta os plasmócitos, responsáveis pela produção das células de defesa do organismo. A doença faz com que os plasmócitos se multipliquem na medula de forma desordenada, podendo migrar para outras regiões do corpo. Como resultado, a pessoa apresenta dores e lesões ósseas, anemia, infecções recorrentes, deficiência no funcionamento dos rins, sangramento, entre outros sintomas. O MM representa cerca de 1% de todos os tumores malignos e é o segundo tipo de câncer mais frequente dentre os que acometem as células sanguíneas, ocorrendo em 10 a 15% dos casos.

A doença é de natureza progressiva (ou seja, do tipo que avança continuamente), não tem cura e afeta geralmente idosos, sendo mais comum em homens. Ela costuma entrar em remissão (sinais e sintomas do câncer ficam reduzidos ou ausentes) e reaparecer, várias vezes. Quando reaparece após um tratamento bem sucedido é chamada de recidivada. Quando não responde às terapias ou progride no intervalo de 60 dias após a finalização dessas, é considerada refratária.



Algumas pessoas apresentam diversas remissões e progressões da doença e com isso acabam tendo de usar vários medicamentos, com redução progressiva do tempo entre cada nova recaída.

A estimativa global de novos casos de MM para 2020 foi de 176.404, afetando 2,2 homens e 1,5 mulheres a cada 100 mil habitantes. A mortalidade para o mesmo ano foi estimada em 117.077 mortes, sendo 1,8 homens e 1,1 mulheres por 100 mil habitantes. No Brasil, de acordo com dados publicados em 2019 pelo Observatório de Oncologia no Brasil, até o ano de 2017, 27.100 pessoas foram diagnosticadas com MM e atendidas pelo SUS. A faixa de idade girou em torno dos 63 anos, com a maioria informando ser do sexo masculino (52%). Também foi observado um aumento gradual e significativo de diagnósticos de MM no SUS entre 2008 e 2017. Dados específicos sobre pessoas com MMRR, entretanto, ainda são poucos.

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

No SUS, o diagnóstico do MM, a determinação do estágio, alcance e tratamento da doença são orientados pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), publicadas em 2015. Para o diagnóstico, o documento orienta a busca de sinais e sintomas que sugerem MM. A avaliação por meio do histórico clínico, exames físicos, de sangue, neurológico e radiológicos, mielograma biópsia de medula e determinação do tipo celular do câncer (imunofenotipagem e citogenética) permitem identificar a existência de lesões em órgãos alvo.

Em relação ao tratamento medicamentoso, no SUS, como opções de primeira linha são recomendados os seguintes fármacos, que podem ser utilizados em diferentes combinações: ciclofosfamida, cisplatina, melfalano, bortezomibe, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, vincristina e talidomida. Os casos recidivados ou que não responderem à primeira linha de tratamento podem ser submetidos a um autotransplante de medula óssea (transplante no qual são utilizadas células do próprio paciente), repetir medicamentos ou utilizar novos. Nesses casos, como ainda não se estabeleceu a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado e/ou refratário, a escolha terapêutica deve levar em conta a evolução da doença, o tempo que permaneceu sob controle, a resposta ao(s) medicamento(s) previamente utilizado(s), as repercussões clínicas e a intensidade da recaída.

Medicamento analisado: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal, tipo de proteína que consegue reconhecer e se ligar às células doentes, evitando sua multiplicação. O uso do daratumumabe é feito por meio de infusão na veia, em ambiente hospitalar. O medicamento foi aprovado no Brasil em 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para tratamento de adultos diagnosticados com MM. Para aqueles que receberam pelo menos um tratamento prévio, a indicação é que seja combinado com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomibe e dexametasona.

A solicitação de incorporação do daratumumabe ao SUS foi feita pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Para avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso da combinação de daratumumabe com bortezomibe e dexametasona para a indicação proposta, visando avaliar sua incorporação no SUS, foram analisadas evidências clínicas e econômicas.

As evidências clínicas indicaram que, em termos de eficácia, a combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona é superior à de bortezomibe com dexametasona (disponíveis no SUS), para pacientes com MMRR que receberam apenas uma terapia prévia. A combinação também pode ser considerada segura, no entanto, faltam dados relacionados especificamente ao subgrupo que recebeu uma única terapia prévia, o que inviabiliza afirmações mais conclusivas a respeito deste aspecto.

Na avaliação econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade, técnica que avalia o custo de uma tecnologia em relação aos benefícios que ela pode oferecer. Foram comparados os custos e resultados do tratamento utilizando a combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona com a de bortezomibe e dexametasona, para o segmento dos pacientes com MM recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia. A combinação envolvendo o daratumumabe se mostrou menos custo-efetiva do que aquela já disponível no SUS.

O impacto orçamentário da incorporação foi estimado por meio de uma comparação entre dois cenários: o atual, sem o daratumumabe, e outro considerando a inclusão do medicamento no SUS para pacientes adultos com MMRR que receberam uma única terapia prévia. O quantitativo de potenciais usuários foi calculado a partir de dados do DATASUS, ficando entre 1.300 e 1.500 pacientes por ano, concebendo um intervalo de 5 anos. Considerando que 15% do público estimado utilizará daratumumabe no primeiro ano, chegando a 35% ao final de cinco anos, calculou-se que a incorporação do medicamento ao SUS representaria um acréscimo de cerca de R\$ 398 milhões ao orçamento, no período mencionado.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 17/2023, objetivando a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 05 e 15 de junho de 2023 e recebeu 67 inscrições. A indicação 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 enviado a todos os inscritos.

A representante titular, hoje com 55 anos, recebeu o diagnóstico de mieloma múltiplo há cinco. Ela apresentou sua fala junto com sua filha e cuidadora, que foi quem iniciou o relato. Ela contou que neste momento sua mãe está aguardando um transplante de medula óssea e seguiu informando que ela utilizou o bortezomibe por cerca de dois anos, combinado com dexametasona e ciclofosfamida. Antes disso, havia utilizado ciclofosfamida, talidomida e dexametasona, entre outros medicamentos. Até que, em 2022, nenhum tratamento conseguia mais controlar a doença. Sua mãe chegou a ser internada no final do ano para receber uma combinação de ciclofosfamida com dexametasona e etoposido, mas a terapia não obteve êxito. Foi quando ocorreu a prescrição do daratumumabe e iniciado o pedido do medicamento pela via judicial.

Enquanto isso, sua mãe começou a apresentar uma série de infecções, necessitando ser internada algumas vezes. Em 2023 a situação ficou muito grave: foram três hospitalizações entre fevereiro e abril, com intervalos de cerca de uma semana entre elas. Em abril deste ano conseguiram obter o daratumumabe, seis meses após ter sido prescrito. Sua mãe começou a utilizá-lo ainda no hospital.

A fala foi passada para a representante titular, que contou que após o uso do daratumumabe vêm se sentindo muito bem. Tem utilizado o medicamento a cada 15 dias e a previsão é que o uso seja reduzido para uma vez ao mês. Foi pedido que fizesse uma comparação sobre o que mudou com o uso do daratumumabe, em termos de melhora de sintomas e eventos adversos, em comparação ao bortezomibe. Ela respondeu que a doença estava descontrolada e que com o daratumumabe começou a se sentir melhor. Mencionou que se sente mais forte e já consegue fazer coisas que não estava mais conseguindo fazer e que no momento só tem a agradecer. Além disso, não identificou efeitos adversos.

Como houve uma demora de 6 meses para conseguir o medicamento, foi perguntado sobre o que poderia ter sido ganho, caso a tecnologia estivesse disponível no SUS desde o momento em que o uso foi recomendado. A filha da representante titular respondeu que certamente a

saúde de sua mãe teria ficado estável e ela não precisaria ter passado por tanto sofrimento e hospitalizações.

Uma terceira pergunta versou sobre a duração do tratamento. A filha da representante titular informou que o laudo submetido à justiça pedia inicialmente o daratumumabe para 6 meses de tratamento, mas a prescrição envolvia sua combinação com mais dois medicamentos: dexametasona (que o SUS já fornece) e lenalidomida (que não está disponível no SUS). A expectativa era usar a combinação mencionada durante 6 meses, para então ser feita uma reavaliação e estimar se o tratamento seria mantido com todos os medicamentos ou apenas um deles. Entretanto, como não conseguiram obter a lenalidomida para fazer o protocolo completo, não sabe se isso pode influenciar no prazo do tratamento.

O vídeo com o relato pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do daratumumabe associado ao bortezomibe e dexametasona para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, após uma única terapia prévia. Esse tema foi discutido durante a 120ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 28 e 29 de junho de 2023. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que, embora as evidências científicas apresentadas sejam de boa qualidade, o custo da incorporação ficaria muito acima dos limites utilizado pela Conitec para estabelecer o custo-efetividade das tecnologias em avaliação. Além disso, entendeu que a quantidade de pessoas que utilizariam o medicamento poderia ser maior do que a prevista nos estudos apresentados.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 29, 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 1.071 contribuições, sendo 278 técnico-científicas e 793 de experiência ou opinião, a maioria contrárias à recomendação inicial da Conitec.

As contribuições de experiência ou opinião mencionaram, a favor do medicamento em avaliação, aspectos como aumento da sobrevida global e livre de progressão e melhora na qualidade de vida. Além disso, destacaram a necessidade de proporcionar essa opção de tratamento, que já é amplamente utilizada no sistema privado, no SUS.

Argumentos enviados por meio dos formulário técnico-científico reforçaram os resultados de eficácia e segurança do tratamento com daratumumabe. Houve menções ao potencial do medicamento para evitar a progressão da doença e os gastos decorrentes do agravamento; à dificuldade do acesso ao medicamento por conta de seu alto custo e ao direito do cidadão à saúde. Também houve críticas ao uso do limiar de custo-efetividade como critério isolado de decisão e a consideração de que o valor de aquisição do medicamento, em casos de judicialização, pode ser muito superior ao preço caso esteja incorporado.

Uma nova proposta de preço foi apresentada pela empresa fabricante da tecnologia. Entretanto, mesmo com a redução de preço, a combinação envolvendo o daratumumabe permaneceu menos custo-efetiva do que o tratamento já disponível no SUS. O cálculo do impacto orçamentário utilizando os novos valores indicou que a incorporação do daratumumabe ao SUS representaria um acréscimo, em cinco anos, de 324 milhões ao orçamento.

Recomendação final da Conitec

Nos dias 13 e 14 de setembro de 2023, o Comitê de Medicamentos da Conitec, na 122ª Reunião Ordinária da comissão, recomendou a não incorporação do daratumumabe associado ao bortezomibe e dexametasona para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, após uma única terapia prévia. Para esta recomendação, ponderou-se que, mesmo considerando possibilidades de recidivas e de progressão da doença para formas mais graves e danosas, a incorporação da tecnologia poderia levar a um elevado impacto econômico.

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 não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia.

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