

Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos previamente tratados

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	7
Quadro 2. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	15
Quadro 3- Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários	19

FIGURAS

Figura 1. Sobrevida livre de progressão – meta-análise de Scott et al (20)	10
Figura 2. Estrutura do modelo (material do demandante)	12
Figura 3. Gráfico tornado - RCEI (material do demandante)	14
Figura 4. Curva de aceitabilidade (material do demandante)	14
Figura 5. Plano de custo-efetividade (material do demandante)	15

TABELAS

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.	8
Tabela 2. Principais estudos incluídos na revisão da literatura	9
Tabela 3. Qualidade metodológica dos estudos incluídos – ferramenta AMSTAR-2.....	10

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	1
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	1
3.	RESUMO EXECUTIVO	2
4.	INTRODUÇÃO	4
	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	4
	Estadiamento e Estratificação de Risco	5
	Tratamento recomendado	5
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	7
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	8
	Evidências apresentadas pelo demandante	8
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	12
	Avaliação econômica	12
	Impacto orçamentário	17
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	19
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	19
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	20
12.	REFERÊNCIAS	1

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da associação de bortezomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (MM), que, previamente tratados, apresentaram recidiva ou refratariedade, demandada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). Foi realizada a avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: bortezomibe (VELCADE®)

Indicação: Pacientes com mieloma múltiplo (MM) previamente tratados que apresentaram recidiva ou refratariedade.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

Contexto: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica, caracterizado por proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea. Representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas, e 10 a 15% das neoplasias hematológicas. O MM é uma doença incurável, com evolução amplamente variável, sendo a sobrevida mediana próxima de 5 anos, e havendo significativa morbidade relacionada a dores ósseas, lesões renais e anemia. Para pacientes com MM sintomáticos elegíveis, o tratamento padrão é a quimioterapia de indução, seguida de quimioterapia (QT) de alta dose com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH). No entanto, o MM é uma doença incurável, e, após um período variável, a recidiva e evolução para refratariedade são a regra. Nesses casos, os pacientes são reavaliados quanto a elegibilidade para tratamentos adicionais; na maioria dos casos, será oferecido novo curso de quimioterapia, que pode incluir bortezomibe.

Pergunta: O uso do bortezomibe como componente de quimioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com MM recidivado ou refratário, quando comparado ao uso de outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS?

Evidências científicas: Em revisão sistemática da literatura, o demandante selecionou 4 meta-análises que compararam esquemas de QT contendo bortezomibe com esquemas não-bortezomibe, em pacientes com MM recidivado ou refratário. A qualidade metodológica foi considerada baixa para 1 dos estudos, moderada para 2, e alta para 1 dos estudos. O achado de melhora da sobrevida livre de progressão, remissão completa e resposta global com o uso de bortezomibe aparece de forma razoavelmente consistente nos estudos. Para sobrevida livre de progressão, o *hazard ratio/odds ratio* variou entre 0,26 (IC95% 0,11-0,63), e 0,75 (IC95% 0,53-1,06); no caso da remissão completa, observou-se odds ratio de 3,35 (IC95% 2,06 – 5,43). Com relação à segurança, houve aumento de risco de eventos adversos gerais, sendo mais proeminente o aumento do risco de efeitos colaterais neurológicos.

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-efetividade usando modelo de sobrevida particionada (*partitioned survival*), com horizonte temporal de 10 anos. O resultado principal foi de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 65.212,78 por ano de vida ganho. Na análise de sensibilidade, o modelo se mostrou sensível ao custo de bortezomibe e à magnitude do ganho de sobrevida / sobrevida livre de progressão. O modelo possui limitações metodológicas potencialmente graves, com tendência a subestimar o custo da intervenção, e produzir RCEI mais favorável, como a não-utilização de dados de utilidade ou de efeitos adversos, desconsideração do custo de APAC durante terapia com bortezomibe, e desconsideração de desperdício na administração das doses. O estudo também careceu de análises de sensibilidade mais extensas, e análises de cenários alternativos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante previu população de pacientes elegíveis para o tratamento de 5.143 pacientes no primeiro ano, e 237 pacientes nos 4 anos subsequentes, com *market share* entre 15% e 70%, gerando impacto orçamentário de cerca de 23 milhões de reais em 5 anos. Há limitações significativas na análise, em particular a falta de clareza nos critérios utilizados para definir a população-alvo; combinado com o pressuposto de que apenas casos incidentes seriam candidatos ao tratamento a partir do segundo ano, o modelo resulta em uma estimativa de população muito abaixo do que seria esperado, levando-se em conta os dados epidemiológicos. Não foi relatada análise de cenários alternativos.

Experiência Internacional: O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou bortezomibe como parte do esquema de quimioterapia para pacientes com MM em primeira linha, inelegíveis para TACTH. No Reino Unido, o *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) aprova o uso de bortezomibe nesse cenário, mas utiliza esquema

de risco compartilhado, com reembolso total do custo da droga em caso de não-resposta após 2 ciclos. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá, não realizou revisão específica do tópico, mas esquemas com bortezomibe são atualmente reembolsados em algumas jurisdições canadenses.

Considerações finais: A revisão de literatura apresenta dados consistentes a respeito da eficácia de bortezomibe na indicação proposta. As análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário, apresentadas pelo demandante, têm limitações metodológicas que limitam conclusões definitivas sobre o impacto econômico da tecnologia.

Recomendação Preliminar da Conitec: Os membros do Plenário consideraram os benefícios do medicamento na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, e remissão da doença. Foram considerados também outros aspectos como o fato do bortezomibe possuir apresentação como medicamento genérico, ser custo-efetivo e não apresentar impacto orçamentário elevado. Diante do exposto, no dia 9 de julho de 2020, em sua 88ª reunião, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a incorporação no SUS da associação de bortezomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, que foram previamente tratados, apresentaram recidiva ou refratariedade, conforme assistência oncológica no SUS.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica, caracterizado por proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea. Representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas, e 10 a 15% das neoplasias hematológicas (1).

Nos EUA, a incidência anual de MM é de 4,3 por 100.000 (2), com prevalência mundial em 5 anos estimada em 230.000 pacientes (3). No Brasil, os dados epidemiológicos são escassos; um estudo no interior de São Paulo identificou incidência de MM de 0,7 / 100.000 habitantes em 6 meses, e prevalência de 5,7/100.00 habitantes (4).

O risco de MM aumenta significativamente com o avanço da idade. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, e a idade média no momento do diagnóstico é 70 anos, considerando-se os dados dos países ocidentais (1); nesse contexto, a incidência anual chega a mais de 35 casos / 100.000 habitantes após os 70 anos (5). No Brasil, a idade mediana no diagnóstico é 60 anos (6).

Na maioria dos casos, os plasmócitos clonais do MM produzem um tipo específico de proteína, relacionada à imunoglobulina humana, chama proteína monoclonal (proteína-M), ou paraproteína. A avaliação da presença e características da proteína-M é um componente fundamental do diagnóstico, estadiamento, e seguimento dos pacientes com MM (7).

Com relação às consequências clínicas, o MM se caracteriza por lesões osteolíticas, acometendo preferencialmente o crânio, a coluna e as costelas, além das áreas proximais dos membros. Cerca de 80% dos pacientes apresenta lesões líticas no esqueleto no momento do diagnóstico (8).

A infiltração da medula óssea pelos plasmócitos pode levar a redução da hematopoiese normal, predispondo a anemia e infecções. Adicionalmente, o depósito de proteína-M nos túbulos renais pode levar a disfunção renal progressiva, contribuindo para a anemia e demais sintomas constitucionais (9).

O diagnóstico do MM é baseado na detecção concomitante de proteína-M detectável, infiltração por plasmócitos, e acometimento sistêmico (7), conforme detalhado abaixo:

Proteína-M: detectada no plasma ou na urina; não há ponto de corte específico;

Infiltração por plasmócitos: mais de 10% de plasmócitos clonais em amostra de medula óssea, ou detecção de plasmocitoma;

Acometimento sistêmico: hipercalcemia, lesão renal, anemia, lesões osteolíticas, ou critérios de agressividade (infiltração medular extrema, grande volume de cadeias leves séricas).

Condições clínicas relacionadas ao MM, como mieloma múltiplo latente, gamopatia monoclonal isolada ou de significado incerto, plasmocitoma solitário, e mieloma osteosclerótico, têm caracterizações diagnósticas e abordagens terapêuticas diversas, e não pertencem ao escopo deste parecer.

Estadiamento e Estratificação de Risco

No momento do diagnóstico, os pacientes podem ser categorizados pelo Sistema Durie-Salmon (SDS), ou pelo Sistema de Estadiamento Internacional (ISS). Em ambos os casos, as classificações se correlacionam com a probabilidade de resposta a quimioterapia e com a sobrevida, mas, no Brasil, o ISS parece ter desempenho superior em sua acurácia para definir prognóstico (10-12).

Estadiamento pelo SDS:

Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL; proteinúria de Bence Jones < 4g/24h; ausência de lesão óssea; níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, e imunoglobulinas não-proteína-M;

Estágio II - casos que não preenchem critérios para estágio I ou para estágio III;

Estágio III - níveis elevados de proteína-M: IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL.

Estadiamento pelo ISS:

Estágio I - beta-2 microglobulina (B2M) abaixo de 3,5mg/L, e albumina maior ou igual a 3,5g/dL;

Estágio II - não preenche critério para estágios I ou III;

Estágio III – B2M maior ou igual a 5,5mg/dL.

Adicionalmente, alterações citogenéticas trazem informações prognósticas, porém as evidências atuais não justificam mudança da conduta clínica ou do planejamento terapêutico com base na citogenética, e mesmo nos grupos com genética desfavorável, há heterogeneidade no prognóstico (7).

Quando disponíveis, as informações de citogenética podem ser usadas para estratificação de risco no modelo proposto pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG):

Alto risco: estágio ISS II/III e presença de t(4;14) ou deleção 17p13;

Risco padrão: não preenche critérios para alto risco ou para baixo risco;

Baixo risco: Idade inferior a 55 anos, estágio ISS I/II, e ausência de deleção 17p13, t(4;14), ou ganho 1q21[84].

A sobrevida mediana é de 2 anos para pacientes de alto risco, 7 anos para pacientes de risco padrão, e mais de 10 anos para pacientes de baixo risco (13).

Tratamento recomendado

O tratamento é recomendado em pacientes com MM sintomático, ou naqueles com marcadores indicando desenvolvimento iminente de sintomas. Sempre que possível, o tratamento padrão envolve a terapia de indução, seguida de quimioterapia de alta dose, com transplante autólogo de células-tronco (TACTH) (7), pelo seu potencial superior de produzir resposta sustentada, e melhorar sobrevida livre de eventos, e sobrevida livre de progressão.

A elegibilidade para TACTH depende dos seguintes requisitos:

1. Idade abaixo de 75 anos;



2. Bilirrubina direta até 2,0mg/dL;
3. Creatinina sérica até 2,5mg/dL, exceto se estiver em diálise crônica e estável;
4. Capacidade funcional 0, 1 ou 2 pela escala Zubrod, exceto se comprometida principalmente por dor óssea;
5. Função cardíaca preservada (classe funcional I ou II da New York Heart Association).

Para a quimioterapia do MM, diversos agentes são recomendados pelas diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT) do MS (7), para utilização em diferentes combinações: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.

No caso dos pacientes elegíveis para TACTH, as DDTs do MS recomendam três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica citorrredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguidos por coleta de células-tronco hematopoiéticas e quimioterapia em alta dose com TACTH (7).

No entanto, a maioria dos pacientes com MM não são candidatos ao TACTH, por não apresentarem condições clínicas e/ou funcionais para serem condicionados elegíveis ao transplante (14). Nesses casos, existem múltiplos esquemas de quimioterapia disponíveis como primeira linha, sendo importante o considerar o nível de eficácia do esquema, e o seu potencial para toxicidade em um subgrupo específico de pacientes (7).

As diretrizes de tratamento de MM de outros países ou de entidades internacionais, via de regra, recomendam como opções para tratamento de primeira linha de pacientes inelegíveis para TACTH, a terapia tripla contendo bortezomibe ou lenalidomida. Outra alternativa citada por algumas diretrizes são a combinação MPT (melfalano, prednisona, talidomida) (14-17).

Apesar dos avanços progressivos na terapêutica, o MM continua sendo uma patologia incurável, e a recidiva acabará ocorrendo após um período variável, dependendo da resposta à terapia. Sendo assim, os objetivos primordiais na abordagem dos pacientes são a obtenção de resposta sustentada pelo maior período possível, prolongar a sobrevida, e maximizar a qualidade de vida (18).

Quando, finalmente, a recidiva ocorre, ela pode ser uma recidiva bioquímica (aumento da proteína M), ou uma recidiva clínica (surgimento de novos sintomas). Tratamento específico é sempre recomendado em recidivas sintomáticas, e ocasionalmente recomendado em recidivas puramente bioquímicas (18).

A escolha de tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário leva em consideração aspectos do paciente, como *performance status*, fragilidade e comorbidades, além do tipo de terapia utilizada em primeira linha, e também as características da resposta inicialmente obtida (19).

Nas DDTs do MS, não são descritas combinações específicas para tratamento de pacientes com MM recidivado/refratário. O documento descreve que, nesse contexto, as opções incluem novo TCTH autólogo, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente, ou uso de outros agentes com atividade clínica anti-mieloma ainda não utilizados na primeira linha (7).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	bortezomibe
Nome comercial	Velcade [®] (referência), Bortyz [®] , bortezomibe, Bozored [®] , Mielocade [®] , Verazo [®] , Tovar [®] , Zomi [®]
Apresentação	Pó liofilizado em embalagem com 1 frasco-ampola de 3,5 mg de bortezomibe.
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, Accord Farmacêutica LTDA, Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA, Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo LTDA, Libbs Farmacêutica LTDA, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, Sun Farmacêutica Do Brasil LTDA
Fabricante	Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, Accord Farmacêutica LTDA, Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA, Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo LTDA, Libbs Farmacêutica LTDA, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, Sun Farmacêutica Do Brasil LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com MM: 1. Que não receberam tratamento prévio, impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea (TMO). Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com melfalana e prednisona; 2. Que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e TACTH. Nesses pacientes, o bortezomibe é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida; 3. Que receberam pelo menos um tratamento anterior; 4. O retratamento com bortezomibe pode ser considerado para pacientes com MM que haviam respondido previamente ao tratamento com bortezomibe. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.
Indicação proposta	Pacientes com MM, previamente tratados, e que apresentam recidiva ou refratariedade.
Posologia e Forma de Administração	Bortezomibe pode ser administrado pelas vias IV ou SC. Para as diferentes vias de administração, diferentes volumes de solução de cloreto de sódio 0,9% são utilizados para reconstituir o medicamento. Após a reconstituição, a concentração de bortezomibe por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL). Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado. A embalagem de bortezomibe 3,5 mg contém adesivos que sinalizam a via de administração a ser utilizada. Estes adesivos devem ser colados diretamente no frasco-ampola e na seringa de bortezomibe durante sua reconstituição, com a finalidade de alertar o profissional de saúde quanto à correta via de administração.
Preços unitários propostos	Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) - R\$ 2.262,14 Preço proposto para incorporação - R\$ 1.853,33

Fonte: Bula do medicamento Velcade[®] aprovada pela Anvisa.

Contraindicações: Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao bortezomibe, boro ou manitol.

Cuidados e Precauções: Bortezomibe deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico. Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de Bortezomibe pela via intratecal. Bortezomibe deve ser administrado somente pelas vias intravenosa e subcutânea e não deve ser administrado pela via intratecal.

Eventos adversos: O tratamento com bortezomibe causa neuropatia periférica, que é predominantemente sensorial. Entretanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia sensorial periférica. Pacientes com sintomas pré-existentes (dormência, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos) e/ou sinais de neuropatia periférica podem apresentar piora da neuropatia periférica (incluindo Grau ≥ 3) durante o tratamento com bortezomibe. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou fraqueza. No estudo Fase 3 comparando bortezomibe IV versus SC, a incidência de eventos de neuropatia periférica Grau ≥ 2 foi de 24% para SC e de 41% para IV ($p = 0,0124$). Neuropatia periférica Grau ≥ 3 ocorreu em 6% dos pacientes no grupo de tratamento SC, comparado a 16% no grupo de tratamento IV ($p = 0,0264$) (Tabela 19). Portanto, pacientes com neuropatia periférica pré-existente ou com alto risco de neuropatia periférica podem se beneficiar com o uso de bortezomibe subcutâneo.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do bortezomibe, para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (MM), que, previamente tratados, apresentaram recidiva ou refratariedade, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

População	Adultos com MM, recidivados ou refratários
Intervenção (tecnologia)	Bortezomibe como componente do esquema quimioterápico
Comparação	Outros quimioterápicos contidos na recomendação pelas DDTs do MS (ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados

Pergunta: O uso do Bortezomibe como componente de quimioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com MM recidivado ou refratário, quando comparado ao uso de outros esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS?

O demandante realizou revisão sistemática da literatura, focada na seleção de revisões sistemáticas com meta-análise, cobrindo a questão PICO supracitada. Como resultado, 4 estudos foram selecionados para inclusão na síntese qualitativa. Em todos os estudos, a população foi de pacientes com diagnóstico recente de MM, recidivados ou refratários. Estes estudos se encontram descritos na tabela 2:

Tabela 2. Principais estudos incluídos na revisão da literatura

ESTUDO	DESENHO	DESFECHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO	LIMITAÇÕES
Scott 2016 (20)	Revisão sistemática com meta-análise	SG, SLP, resposta global, remissão completa, efeitos adversos	QT com bortezomibe vs. QT sem bortezomibe	QT com bortezomibe superior em SG, SLP SLP OR: 0,57 (IC95% 0,48 – 0,68) <u>Remissão completa OR: 3,35</u> (IC95% 2,06 – 5,43) Aumento do risco de eventos cardíacos e neurológicos com bortezomibe.	Qualidade da evidência gerada é variável, de acordo com a avaliação dos autores.
Botta 2017 (21)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	SG, SLP, resposta global, remissão completa, efeitos adversos	dexa, bor, IM, bor + histonas desacetilases, bor + anticorpos monoclonais, bor + outros medicamentos, carf, IP + IM, e IM + anticorpos monoclonais	HR bor vs. D: SLP 0,26 (IC95% 0,11-0,63) Aumento de eventos adversos (não-pormenorizados) com bortezomibe	Dados provenientes dos estudos (ao invés de dados individuais dos pacientes); potencial heterogeneidade de estudos agrupados
Schmitz 2018 (22)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	SLP	Dara+len+dex; carf+len+dex; ixa+len+dex; elo+len+dex; bor+DLP+; len+dex; bor+bev; pom+dex; bort+vor; bor; pom; tal; dex; ob+dex; tal+IFN; carf+dex; tal+bor+dex; tal+dex; bor+dex; bor+dex+sil; bor+dex; bor+dex+cic; bor+dex+peri	HR VTd vs. Td: SLP 0,75 (IC95% 0,53-1,06)	Relato apenas da SLP. Potencial heterogeneidade de estudos agrupados.
Luo 2018 (23)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	SG, SLP, resposta global	Dara + lena + dexa; Ixa+ lena + dexa; Carf + lena + dexa; Elo + lena+ dexa; Dara+ bor + dexa; Pom + dexa; Carf + dexa; Lena+ dexa; Bor + tal + dexa; Beva + bor; Elo + bor + dexa; Pom; Vorinostat + bor; Pano+ bor + dexa; PLD + bor; Tal ± dexa; Bor ± dexa;	HR VTd vs. d: SLP 0,44 (IC95% 0,29-0,67) SG 0,56 (IC95% 0,35-0,89) Resposta global 0,58 (IC95% 0,29-1,1)	Risco de heterogeneidade de populações incluídas na meta-análise em rede, número limitado de ECRs para cada comparação

Siltuximab + bor;
Carf; dexta;
Oblimersen +
dexta

DLP: doxorubicina lipossomal peguilada; IM: imunomoduladores; IP: inibidores do proteassoma; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TT2-Thal: doxorubicina, etoposídeo, cisplatina, ciclofosfamida, dexametasona, vincristina e talidomida; VAD: doxorubicina, dexametasona, vincristina e variantes incluindo ciclofosfamida e / ou etoposídeo; TD: talidomida e dexametasona, com ou sem ciclofosfamida; VTD: bortezomibe, talidomida e dexametasona; VTDC: bortezomibe, talidomida, dexametasona e ciclofosfamida; Z-Dex: idarubicina e dexametasona; TAD: talidomida, doxorubicina e dexametasona; DVd: doxorubicina peguilada, vincristina e dexametasona; PAD: bortezomibe, doxorubicina e dexametasona; CRD: ciclofosfamida, lenalidomida e dexametasona; CRD: ciclofosfamida, lenalidomida e dexametasona; D: dexametasona de alta dose, IC95%: intervalo de confiança de 95%; HR: hazard ratio; OR: odds ratio.

As meta-análises mostraram melhora da sobrevida livre de progressão, remissão completa e resposta global com o uso de bortezomibe (Figura 1). Para sobrevida livre de progressão, o *hazard ratio/odds ratio* variou entre 0,26 (IC95% 0,11-0,63), e 0,75 (IC95% 0,53-1,06); no caso da remissão completa, observou-se *odds ratio* de 3,35 (IC95% 2,06 – 5,43). Com relação à segurança, os principais achados foram o aumento do risco de efeitos colaterais neurológicos.

Figura 1. Sobrevida livre de progressão – meta-análise de Scott et al (20)

Study or subgroup	Bortezomib n/N	Control n/N	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/V],Fixed,95% CI	Weight	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/V],Fixed,95% CI
I Relapsed / Refactory					
APEX Study (1)	147/333	196/336	0.55	13.8 %	0.55 [0.44, 0.68]
MMVAR/IFM 2005-04 Study (2)	0/135	0/134	0.61	7.3 %	0.61 [0.45, 0.82]
NMSG 17/07 Study	0/0	0/0			Not estimable
Subtotal (95% CI)	468	470	0.57	21.1 %	0.57 [0.48, 0.68]
Heterogeneity: Chi ² = 0.31, df = 1 (P = 0.58); I ² = 0.0%					
Test for overall effect: Z = 6.37 (P < 0.00001)					

Com a finalidade de avaliar a qualidade da evidência, e considerando que todos os estudos incluídos foram revisões sistemáticas com meta-análise, foi realizada análise pela ferramenta AMSTAR-2 (24), com os resultados descritos na tabela 3.

Tabela 3. Qualidade metodológica dos estudos incluídos – ferramenta AMSTAR-2

Estudo	Scott 2016 (20)	Botta 2017 (21)	Schmitz 2018 (22)	Luo 2018 (23)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	1	1	1	1
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	0,5	0	1	0
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	1	1	1	1
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	1	0,5	0,5	0
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	1	1	0	1

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	1	1	0	1
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	1	0	1	0
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	1	0,5	1	0,5
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	1	1	1	0
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	1	0	0	0
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	1	1	1	1
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	1	1	1	0
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	1	0,5	0,5	0,5
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	1	1	1	0
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	1	1	0	0
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	1	1	0	0
Confiabilidade geral	Alta	Moderada	Moderada	Baixa

Conclusões sobre a evidência clínica

A revisão sistemática realizada pelo demandante se mostrou adequada, do ponto de vista metodológico. Quatro meta-análises previamente realizadas foram incluídas na análise qualitativa, com qualidade metodológica heterogênea.

As meta-análises incluídas na síntese qualitativa têm limitações inerentes à natureza das comparações em questão, de múltiplos esquemas quimioterápicos, e apresentam qualidade metodológica variando de baixa a alta. Na publicação de melhor qualidade, os autores encontraram vantagem estatisticamente significativa do uso de bortezomibe, em termos de SLP e resposta completa.

A análise conjunta das publicações evidencia melhora da SG, SLP, taxa de resposta, e remissão completa, com uso de esquemas de quimioterapia contendo bortezomibe, em comparação a esquemas que não contêm a droga, nos pacientes com MM refratário/recidivado.

Quando foram analisados os efeitos adversos, as publicações descreveram aumento do risco global, com destaque para os eventos adversos neurológicos, com o uso de bortezomibe.

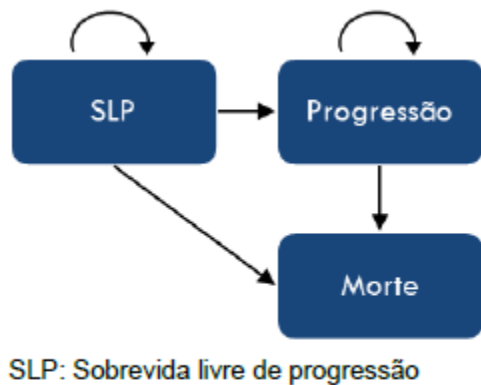
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou estudo de custo-efetividade, sob a perspectiva do SUS, tendo como população-alvo pacientes previamente tratados para MM, recidivados ou refratários. A análise utilizou modelo de sobrevida particionada (*partitioned survival*), desenvolvido no *software* Microsoft Excel, com horizonte temporal de 10 anos.

A intervenção avaliada foi a quimioterapia com esquemas incluindo bortezomibe, e o controle foi quaisquer esquemas quimioterápicos sem incluir bortezomibe. O modelo incluiu 3 estados: SLP, Progressão ou Morte (Figura 2). Após cada ciclo mensal, há uma distribuição calculada da coorte hipotética em cada estado; a proporção de pacientes em cada estado, por ciclo, é determinada por curvas extraídas e extrapoladas da literatura.

Figura 2. Estrutura do modelo (material do demandante)



Para construir as curvas de sobrevida e progressão, o demandante utilizou o estudo MMVAR/IFM 2005-04 (25); as meta-análises selecionadas na revisão sistemática não foram utilizadas para a entrada de dados, segundo os autores por não incluírem comparações compatíveis com o modelo construído, ou por relatar resultados sob a forma de *Odds Ratio*, prejudicando a possibilidade de construção de curvas hipotéticas de sobrevida. A partir dos dados de sobrevida do estudo citado, foram extrapoladas curvas de sobrevida para uma coorte hipotética de pacientes usando esquema de QT com bortezomibe (VTD), e com o *hazard ratio* do estudo foi definida a curva de sobrevida para uma coorte hipotética de pacientes usando QT sem bortezomibe (TD). A vantagem do tratamento com bortezomibe, no modelo, é que uma proporção menor da coorte transita para os estados progressão e morte em cada ciclo.

Não foram incluídos no modelo tratamentos alternativos para não-resposta ou progressão da doença. Também não foram considerados efeitos adversos do tratamento, seja em termos de efeitos de saúde, ou de custos.

O custo do tratamento com bortezomibe foi baseado no valor da ampola do medicamento genérico, extraído da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Os autores escolheram o valor do PMVG sem

impostos, de R\$ 1.853,33; nesse ponto, cabe destacar que é provável que, caso o bortezomibe venha a ser incorporado, inicialmente seja adquirido sem isenção fiscal, portanto, o valor do PMVG 18% refletiria de forma mais confiável os valores máximos de vida real.

A dose de bortezomibe por paciente foi baseada nos valores medianos de peso e altura da população brasileira, e calculada em 2,27mg por dose. O esquema de administração, de acordo com a bula, é de 1,3mg/m² duas vezes por semana durante as duas primeiras semanas de ciclos de 21 dias, por 8 ciclos. Considerando a duração do ciclo no modelo (30,42 dias), e o custo da ampola de 3,5mg, de R\$ 1.853,33, o custo do bortezomibe por ciclo foi considerado R\$ 6.966,20, em um total de 8 ciclos, passando a ter o mesmo custo do tratamento controle, a partir do nono ciclo.

Importante destacar que o modelo assume ausência de desperdício nas doses (ou seja, quando uma ampola de 3,5mg é usada para administrar uma dose de 2,27mg, o modelo considera que os 1,23mg restantes serão aproveitados em outro paciente ou em doses subsequentes. Essa opção, embora seja factível em muitos casos e instituições, pode não ser executada de forma consistente na prática, por indisponibilidade de outros casos, ou por protocolos locais que vedam o armazenamento de ampolas usadas.

O custo da quimioterapia sem bortezomibe foi baseado no valor da APAC 03.04.03.018-0 (Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas - 2ª linha), de R\$ 1.715,60.

Dessa forma, os custos de cada estado por ciclo ficaram assim definidos:

Estado	QT com bortezomibe	Controle
SLP – ciclos 1-8	R\$ 6.966,20	R\$ 1.715,60
SLP – ciclos subsequentes	R\$ 1.715,60	R\$ 1.715,60
Progressão	R\$ 1.715,60	R\$ 1.715,60

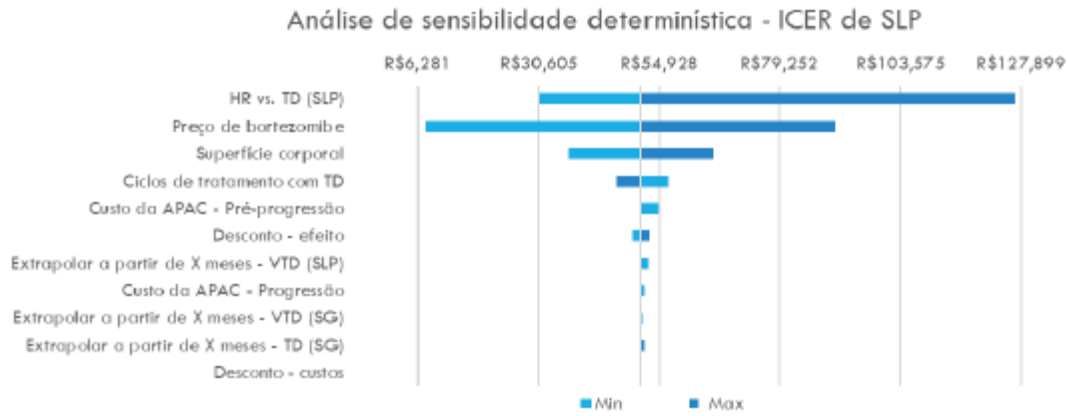
No entanto, cabe destacar que o custo para o pagador (no caso, o SUS), também incluiria o valor da APAC, no caso da terapia com bortezomibe. Desta forma, o custo do estado SLP com bortezomibe seria melhor representado pelo custo do bortezomibe, somado à APAC citada. Sem mudar outras estimativas de custos, o valor adequado ficaria próximo de R\$ 8.681,80 nos ciclos 1-8.

Os desfechos avaliados foram a sobrevida global, e SLP. Não houve avaliação de dados de utilidade/qualidade de vida, sem descrever motivos para tal decisão.

A análise principal resultou em média de sobrevida de 3,44 anos, e SLP de 2,10 anos para bortezomibe; com QT sem bortezomibe, a sobrevida média foi de 2,89 anos, e SLP 1,4 anos. Com isso, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 51.241,71 por ano de SLP ganho, e de R\$ 65.212,78 por ano de vida ganho.

Na análise de sensibilidade *one-way*, o modelo se mostrou altamente sensível ao custo de bortezomibe, e à magnitude do ganho de sobrevida ou de sobrevida livre de progressão. Os demais parâmetros tiveram impacto menor no resultado (Figura 3).

Figura 3. Gráfico tornado - RCEI (material do demandante)



Análise de sensibilidade probabilística foi utilizada para gerar curva de aceitabilidade, que mostrou probabilidade de custo-efetividade de cerca de 34% com limiar de disposição a pagar de 1x o PIB/capita, e cerca de 81% com limiar de disposição a pagar de 3 vezes o PIB/per capita (Figuras 4 e 5).

Figura 4. Curva de aceitabilidade (material do demandante)

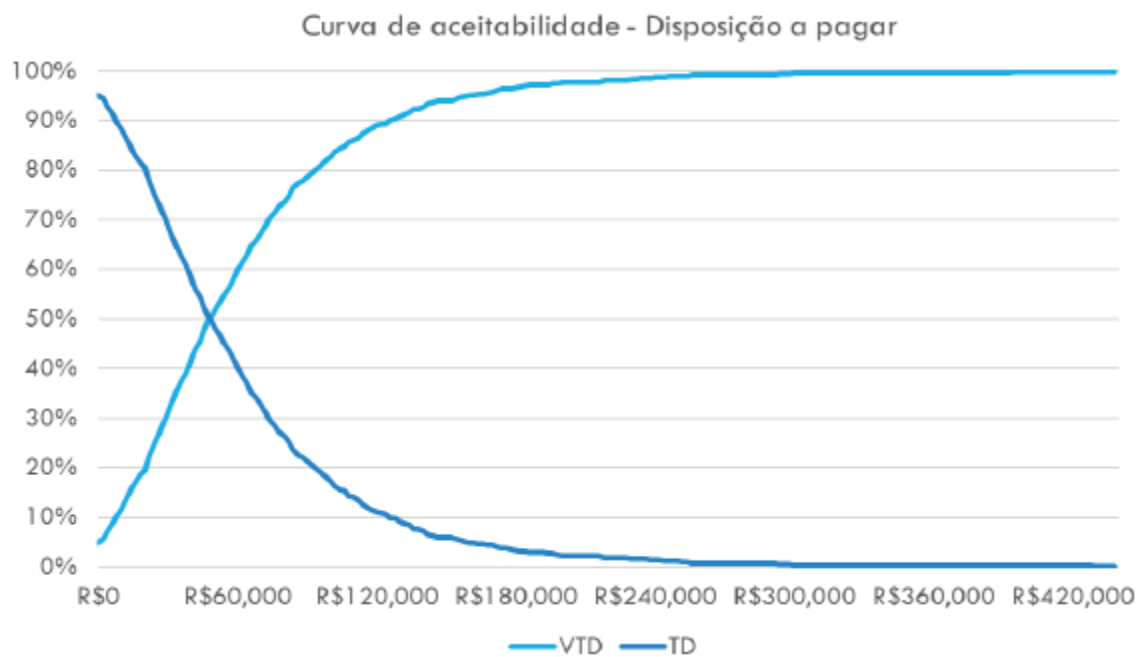
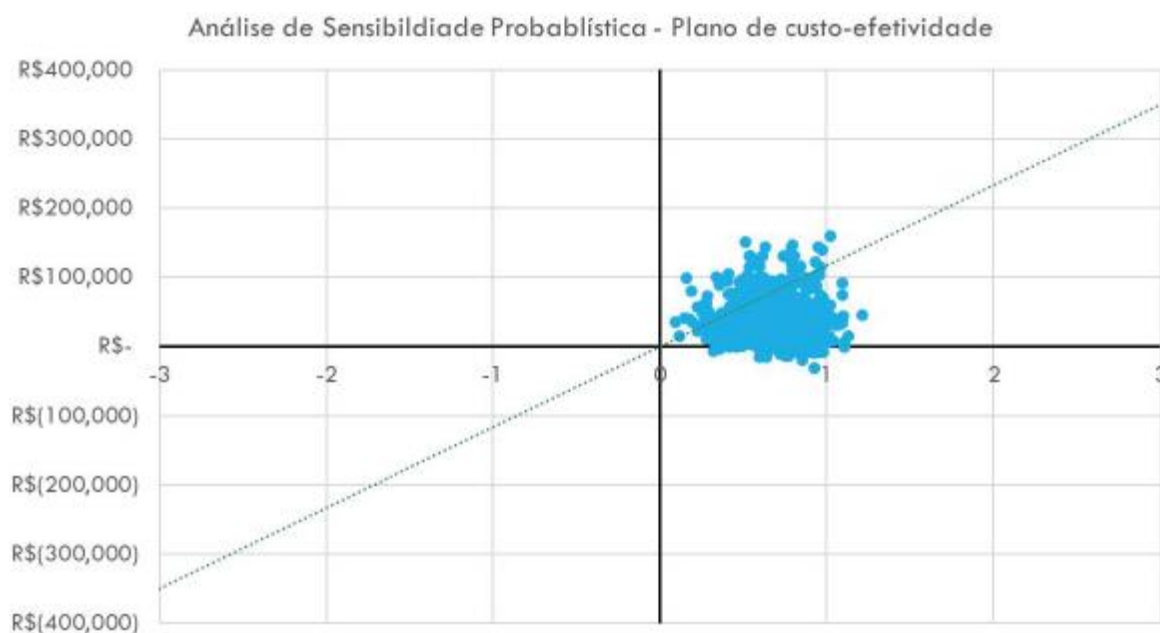


Figura 5. Plano de custo-efetividade (material do demandante)



As características do estudo elaborado pelo demandante estão resumidas no quadro abaixo:

Quadro 2. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Bortezomibe	Adequado
3. Comparador	Quimioterapias disponíveis no SUS	Adequado
4. População-alvo	Pacientes previamente tratados para MM, recidivados ou refratários	Adequado
5. Desfecho	Sobrevida livre de progressão	Não foi descrito pelo demandante o motivo de não-utilização de desfecho ajustado para qualidade de vida.
6. Horizonte temporal	10 anos	Embora as diretrizes do MS recomendem análises com horizonte <i>lifetime</i> , a escolha do horizonte temporal é justificável pela baixa sobrevida de longo prazo dos pacientes com MM, e pela indisponibilidade de curvas de sobrevida além da primeira década.
7. Duração de cada ciclo	1 mês	Adequado
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Modelo de sobrevida particionada (<i>partitioned survival</i>)	Adequado
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado

12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	5,8 doses de 2,27mg por ciclo mensal nos ciclos 1-8	Os autores optaram por desconsiderar desperdícios relacionados à diferença entre a dose e o tamanho do frasco-ampola. Embora isso provavelmente seja factível em serviços com maior volume de atendimento, pode ser impossível em alguns casos, particularmente em centros menores.
13. Busca por evidência	Revisão sistemática da literatura, focada em meta-análises e ensaios clínicos	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	Tabela CMED (PMVG sem imposto), estimativas dos autores, Tabela SUS.	<ul style="list-style-type: none"> - Os pressupostos dos autores com relação a dose média e número de ciclos são adequadas. - Com relação ao custo, a definição dos autores (PMVG s/ imposto) prevê que ocorra desoneração do bortezomibe. - Os autores consideraram, para o grupo controle, que incide o custo da APAC para quimioterapia de MM. No entanto, não incluíram esse custo no grupo intervenção. Com isso, houve subestimativa potencialmente séria dos custos no grupo intervenção.
15. Origem dos dados de efetividade	Estudo MMVAR/IFM 2005-04 (25)	Não foram considerados os impactos de efeitos adversos do tratamento, tanto no braço intervenção, como no braço controle.
16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 65.212,78 por ano de vida ganho (AVG)	Equivalente a cerca de 2x o valor do PIB <i>per capita</i> brasileiro.
17. Análise de sensibilidade	Determinística one-way, e probabilística (Monte Carlo)	Globalmente, as análises de sensibilidade podem ser consideradas excessivamente superficiais. O uso de análises two-way, e análises de cenários alternativos, por exemplo, enriqueceriam os resultados.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Resultados altamente sensíveis ao custo de bortezomibe, e à magnitude do ganho de sobrevida / sobrevida livre de progressão. Curva de aceitabilidade com probabilidade de custo-efetividade cerca de 5% com limiar de disposição a pagar de 1x o PIB/capita, e cerca de 25% com limiar de disposição a pagar de 3x o PIB/capita.	Robustez do modelo prejudicada pelas limitações supracitadas: custo da intervenção potencialmente subestimado, indisponibilidade de análises de cenários alternativos.

Conclusões sobre a análise de custo-efetividade

O modelo de custo-efetividade construído pelo demandante utilizou uma abordagem simples e direta para comparar quimioterapias com e sem bortezomibe. Uma abordagem mais simples tem a vantagem de ser pragmática e minimizar o uso de dados de baixa confiabilidade; por outro lado, usar um modelo excessivamente simples para condições de saúde complexas pode oferecer uma visão apenas parcial dos potenciais efeitos clínicos e econômicos da intervenção.

Nesse sentido, algumas decisões do demandante merecem destaque:

- Não utilizar dados de qualidade de vida / utilidade;
- Não considerar efeitos adversos de fármacos na evolução dos pacientes ou nos custos;
- Não realizar análises de cenário e análises de sensibilidade mais extensas.

A presença dessas simplificações na análise traz risco significativo de desconsiderar aspectos relevantes da evolução dos pacientes com MM, diminuindo a confiabilidade nos resultados.

Adicionalmente, algumas suposições do modelo parecem determinar que o custo da terapia com bortezomibe seja subestimado na análise, potencialmente gerando resultados falsamente favoráveis para a droga. Em particular, citamos:

- Não considerar o custo de APAC enquanto a coorte recebe tratamento com bortezomibe;
- Não considerar nenhum desperdício no cálculo do número de doses consumido.

As limitações citadas, em conjunto, comprometem a robustez do modelo, e a confiabilidade no resultado global.

Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário, tendo como população alvo os pacientes em tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos.

No cenário-controle (sem incorporação do bortezomibe no SUS), o demandante considerou uso de bortezomibe em 10-12% dos pacientes, presumivelmente visando contabilizar os gastos do sistema com casos de obtenção de bortezomibe por via judicial. No cenário proposto, de incorporação do bortezomibe, a participação de mercado utilizada variou de 15% no primeiro ano, até 70% em 5 anos.

Para cálculo da população-alvo, o demandante relatou utilizar dados do DATASUS para cálculo de incidência e prevalência, sem descrever detalhadamente a metodologia adotada. Sobre esses números, foi considerado que 70,5% dos pacientes estariam em segunda linha, com base em dados de literatura (3). Com base nessas estimativas, o número previsto de pacientes elegíveis para receber o tratamento proposto seria o que consta no quadro a seguir:

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes	5.143	237	237	237	237

O custo anual por paciente foi derivado do modelo de custo-efetividade supracitado. Aplicando-se esses custos no número de pacientes do quadro acima, a estimativa de impacto orçamentário foi de cerca de R\$ 23 milhões em 5 anos (detalhes no quadro abaixo).

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Cenário atual (R\$)	97.341.253	49.779.338	54.710.260	43.685.355	34.524.051	280.040.257
Cenário proposto R\$)	107.431.130	50.946.886	57.679.452	47.775.666	39.547.947	303.381.081
Diferença (R\$)	10.089.876	1.167.548	2.969.193	4.090.310	5.023.896	23.340.823

O relatório do demandante cita a realização de análise de sensibilidade, porém não há descrição de resultado de análise de cenários alternativos, apenas tabela descrevendo variação mínima e variação máxima por parâmetro, mostrando que a variável com maior impacto nos resultados é o preço do bortezomibe.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população-alvo. Embora haja descrição de uso de dados do DATASUS, não fica claro exatamente quais dados foram utilizados, ou de que forma.

O número resultante, estimando incidência de 333 novos casos de MM ao ano, parece extremamente baixo, considerando-se a prevalência atual de quase 7.300 casos, e, mais importantemente, a incidência em diversos países descrita pelo demandante na introdução do próprio relatório, próxima de 1,0 a 1,5 por 100.000; utilizando esses valores para a população brasileira, teríamos incidência de mieloma entre 2.000 e 3.000 novos casos por ano, quase 10 vezes maior do que a estimativa da análise de impacto orçamentário.

Adicionalmente, após o primeiro ano, foram considerados no cálculo exclusivamente os casos incidentes, desconsiderando a possibilidade de que casos prevalentes podem passar a ter indicação de QT.

Com relação à participação de mercado, o demandante relata que a estimativa é fruto de opinião de especialistas. Sendo assim, a princípio deve ser aceita, particularmente considerando que o demandante é a própria sociedade da especialidade em questão. Ainda assim, cabe destacar que a estimativa de diferença absoluta, de apenas 5% no primeiro ano, parece bastante conservadora, considerando-se que a demanda por bortezomibe já é elevada nos serviços especializados, a ponto de gerar significativa demanda judicial. Caso se aceite essa estimativa de participação de mercado, seria importante o relato de cenários alternativos, com incorporação mais rápida da tecnologia nos diversos serviços.

O resultado das estimativas supracitadas é que, segundo o modelo, no país inteiro, 71 pacientes com MM recidivado ou refratário iniciariam tratamento de segunda linha com bortezomibe no segundo ano após incorporação da droga no SUS, 118 pacientes no terceiro ano, 142 no quarto ano, e 166 no quinto ano.

Quanto aos custos utilizados na análise, cabem as mesmas considerações realizadas sobre o estudo de custo-efetividade, havendo alto risco de custos subestimados pela decisão de não considerar custos de APAC para o grupo bortezomibe, não considerar custo de efeitos adversos, e não considerar desperdício nas doses.

Adicionalmente, e especialmente considerando-se a magnitude do potencial de subestimativa dos resultados, o não-relato de análises de sensibilidade mais detalhadas, ou de cenários alternativos, compromete de forma significativa a utilidade dos resultados.

Em conclusão, a análise de impacto orçamentário pode ser considerada fortemente limitada por potencial subestimativa de população-alvo, participação de mercado e custo da intervenção.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Reino Unido): bortezomibe recomendado como opção de monoterapia em pacientes com primeira recidiva de MM, tendo recebido tratamento prévio, com esquema de compartilhamento de risco: caso o paciente não obtenha resposta completa ou parcial após 4 ciclos (redução de 50% de proteína M sérica), o tratamento é suspenso, e o fabricante reembolsa totalmente o custo do bortezomibe consumido nos primeiros 4 ciclos (26).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (Canadá): o *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) não realizou revisão de esquemas com bortezomibe em pacientes com MM recidivados ou refratários, exceto como parte de esquema com Daratumumabe, ou Pomalidomida. Ainda assim, esquemas com bortezomibe (como bortezomibe + dexametasona) são atualmente reembolsados em algumas jurisdições canadenses, e há plano de realização de revisão mais ampla de efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário (27).

Scottish Medicines Consortium (Escócia): bortezomibe aceito para uso como monoterapia para tratamento de pacientes com MM recidivado / progressivo, com pelo menos 1 tratamento prévio, e sem previsão de TACTH (28).

Não foram encontradas outras recomendações de incorporação publicamente disponíveis.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários. Utilizaram-se os termos “multiple myeloma”, “multiple myeloma, refractory”, “refractory multiple myeloma” e “refractory plasma cell myeloma”.

Foram considerados estudos clínicos concluídos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos contemplados na DDT do Mieloma Múltiplo e o bortezomibe, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise foram detectados sete medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários (Quadro 3).

Quadro 3- Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.
Belantamab mafodotin	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Idecabtagene vicleucel (bb-2121)	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Isatuximabe	Inibidor da ADP ribosil ciclase-1	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA e FDA Registrado (2020)
Nivolumabe	Inibidor de PD-1	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Pomalidomida	Modulador de proteína cereblon	Oral	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Registrado (2013) FDA Registrado (2014)
Selinexor	Inibidor da exportina 1	Oral	Fase 3	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2020)
Venetoclax	Inibidor da proteína Bcl-2	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 25/06/2020.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*. APRIL – proteína ligante indutor de proliferação; ADP – adenosina difosfato; PD-1 – proteína 1 da morte celular programada; Bcl-2 – linfoma de células B 2.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do bortezomibe em pacientes com MM recidivado ou refratário é baseada em revisões sistemáticas, com confiabilidade variável, sendo uma publicação com confiabilidade alta.

Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos sugerem que bortezomibe melhora de forma significativa os desfechos de SG, SLP, taxa de resposta, e remissão completa. Com relação à segurança, os estudos sugerem aumento da taxa de eventos adversos globais, com destaque para o aumento de eventos adversos neurológicos.

Com relação à análise econômica, tanto a análise de custo-efetividade, como a análise de impacto orçamentário, disponibilizadas na submissão, contêm potenciais limitações metodológicas significativas. Assim, apesar dos resultados apresentados serem favoráveis à incorporação, há importante potencial de subestimativa de custos e imprecisão dos resultados.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário consideraram os benefícios do medicamento na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, e remissão da doença. Foram considerados também outros aspectos como o fato do bortezomibe possuir apresentação como medicamento genérico, ser custo-efetivo e não apresentar impacto orçamentário elevado. Diante do exposto, no dia 9 de julho de 2020, em sua 88ª reunião, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a incorporação no SUS da associação de bortezomibe para

tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, que foram previamente tratados, apresentaram recidiva ou refratariedade, conforme assistência oncológica no SUS.

12. REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-74.
3. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(8):871-9.
4. Callera F, Brasil AAV, Casali ARdL, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa MdA, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2011;33:120-5.
5. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. NIH publication. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2011.
6. Hungria VTdM. Mieloma múltiplo no Brasil: aspectos clínicos, demográficos e validação do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em pacientes brasileiros[^]ipt. *Rev bras hematol hemoter*. 2007;29(1,supl.1):10-3.
7. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo: Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015; 2015.
8. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. *Experimental observations*. *Clin Radiol*. 1967;18(2):158-62.
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
10. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(5):791-2.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
13. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1949-52.
14. 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.
15. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228-63.
16. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(2):232-42.
17. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):587-600.
18. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014;19(8):829-44.
19. Castelli R, Gualtierotti R, Orofino N, Losurdo A, Gandolfi S, Cugno M. Current and emerging treatment options for patients with relapsed myeloma. *Clin Med Insights Oncol*. 2013;7:209-19.
20. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD010816.

21. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cuce M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv.* 2017;1(7):455-66.
22. Schmitz S, Maguire A, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):66.
23. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2817-23.
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
25. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2475-82.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. Disponível em www.nice.org.uk/guidance/ta129. 2007.
27. CADTH Therapeutic Review. Optimal Pharmacotherapy for Transplant-Ineligible Multiple Myeloma — Proposed Project Scope. Disponível em: <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/feedback/DRAFT-TR0014.pdf>. 2019.
28. (SMC) SMC. Bortezomib (Velcade) for Multiple Myeloma. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bortezomib-velcade-abbreviatedsubmission-82212/>. 2012.

