

Tratamento do **Mieloma** **Múltiplo** no SUS

Pacientes com doença em recidiva após uma linha de tratamento
= necessidade médica não-atendida

Dr. Jorge Vaz

Vice-Diretoria de Comunicação - ABHH



ABHHA[®]

Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular



ABHH NO CENÁRIO NACIONAL



- Entidade sem fins lucrativos de cunho técnico-científico e social
- Filiada à AMB
- Membro da Câmara Técnica de Hematologia e Hemoterapia do CFM
- Membro do SINASAN do MS (Política Nacional de Sangue)
- Membro do CONSINCA (Conselho Consultivo do INCA)
- Participações: TJCC, ANVISA, etc

Representante da
Hematologia,
Hemoterapia e
Terapia Celular

5032 ASSOCIADOS

2774 médicos

804 outros profissionais

202 instituições

288 residentes

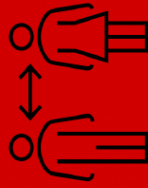
933 estudantes

39.4%
Homens

60.6%
Mulheres

NOSSOS PILARES

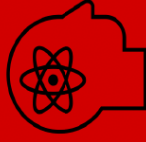
Social



Educação



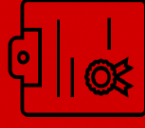
Ciência



Carreira



Qualidade



SOCIAL



Equidade na visão da ABHH:

Equidade é a garantia de alcance da igualdade levando-se em consideração as necessidades específicas de cada um.

Implica que somos todos iguais com as mesmas oportunidades de acesso, qualidade de acesso, meios de diagnóstico e monitoramento e, finalmente, o mais importante, oferecermos os melhores tratamentos possíveis dentro do que consideramos essencial.

**PROPAGAR QUE POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE SEJAM
DESENVOLVIDAS LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO A EQUIDADE**



ACESSO À MEDICAMENTOS E INCORPORAÇÕES DE NOVAS TECNOLOGIAS



- Demandas de incorporações
- Desabastecimentos
- Consultas públicas

Últimos 3 anos

- 6 incorporações no SUS
- 18 na saúde suplementar

ANVISA

MINISTÉRIO DA

CONITEC (SUS)

ANS (PRIVADO)

OUTROS ÓRGÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é um **câncer hematológico raro, progressivo, debilitante e incurável** ^{1,2}

Doença **RARA** representando **1%** dos **cânceres**³



63 anos

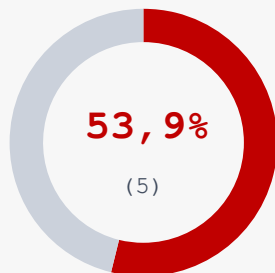
Mediana de idade no diagnóstico⁴



1,24/100

mil casos por ano⁴

Incurável e GRAVE⁵



Taxa de **sobrevida global em 5 anos** após o diagnóstico

Mais de 50% dos pacientes do SUS são diagnosticados em **estadio avançado**⁶



50% apresentam **comprometimento renal**, sendo que em 20% dos pacientes essa disfunção é **aguda grave**⁶



1 a 5% dos pacientes necessitam de **diálise ao diagnóstico**, o que está relacionado a **alto risco de morte precoce** e outras complicações⁶



84,5% apresentam **lesões ósseas**, podendo levar à **osteoporose e fraturas** em $\frac{1}{4}$ dos pacientes⁶



Anemia em 84,4% dos pacientes, sendo **grave** (<6g/dl) em **11,2% dos casos**⁷

1. Röllig C, et al. Lancet. 2015;385(9983):2197–208; 2. Baptista BT, et al. Rev UNILUS Ens Pesq. 2015;12(28):128; 3. Becker N. Recent Results Cancer Res. 2011;183:25-35. 4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Painel-Oncologia - BRASIL [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 15]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def 5. SEER NIH. Cancer Stat Facts Myeloma. Disponível em <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> - acesso em jun/20 6. Hungria, V. Et al. MYLACRE study: Demographic and clinical characteristics of multiple myeloma patients in Latin America. Poster presented at HEMO 22nd oct Elizabeth K. O'Donnell et al. Quality of life, psychological distress, and prognostic perceptions in caregivers of patients with multiple myeloma. Blood Adv (2022) 6 (17): 4967–4974. 7Liu L, Yu Z, Cheng H, Mao X, Sui W, Deng S, Wei X, Lv J, Du C, Xu J, Huang W, Xia S, An G, Zhou W, Ma X, Cheng T, Qiu L, Hao M. Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment. Sci Rep. 2020 Nov 25;10(1):20508. doi: 10.1038/s41598-020-77450-y. PMID: 33239656; PMCID: PMC7689499.

MIELOMA: critérios de diagnóstico, de recaída e refratariedade (IMWG)

Definição de mieloma múltiplo

≥ 10% de células plasmáticas clonais na medula óssea ou comprovado por biópsia ou plasmocitoma extramedular e qualquer um ou mais dos seguintes eventos definidores do mieloma:

Evidência de dano a órgão final que pode ser atribuído a desordem de proliferação de células plasmáticas subjacentes, especificamente:

- **Hipercalcemia:** cálcio sérico > 0,25 mmol/L (>1 mg/dL) maior que o limite máximo do normal ou >2,75 mmol/L (>11 mg/dL);
- **Insuficiência renal:** clearance de creatinina <40 mL/min ou creatinina sérica > 177 µmol/L (>2 mg/dL);
- **Anemia:** valor de hemoglobina >2g/L abaixo do limite mínimo do normal, ou um valor de hemoglobina <10g/dL;
- **Lesões ósseas:** uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia esquelética, tomografia computadorizada ou PET-CT.

Um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade:

- Porcentagem de células plasmáticas na medula óssea ≥ 60%;
- Razão de cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas no soro ≥ 100;
- >1 lesão focal em estudos de RM (pelo menos 5mm de tamanho).



RECAÍDA

- CRAB;
- Plasmocitoma;
- Aumento do plasmocitoma existente ou lesões ósseas (50% e pelo menos 1cm);
- Hipercalcemia (>11,5mg/dl);
- Queda na Hb > 2g/dl;
- Aumento da creatinina ≥ 2mg/dl.



REFRATARIEDADE

- Progressão em vigência do tratamento;
- Progressão em até 60 dias da última dose.

Elaborado a partir de RAJKUMAR et al . 2011.

RM: ressonância magnética

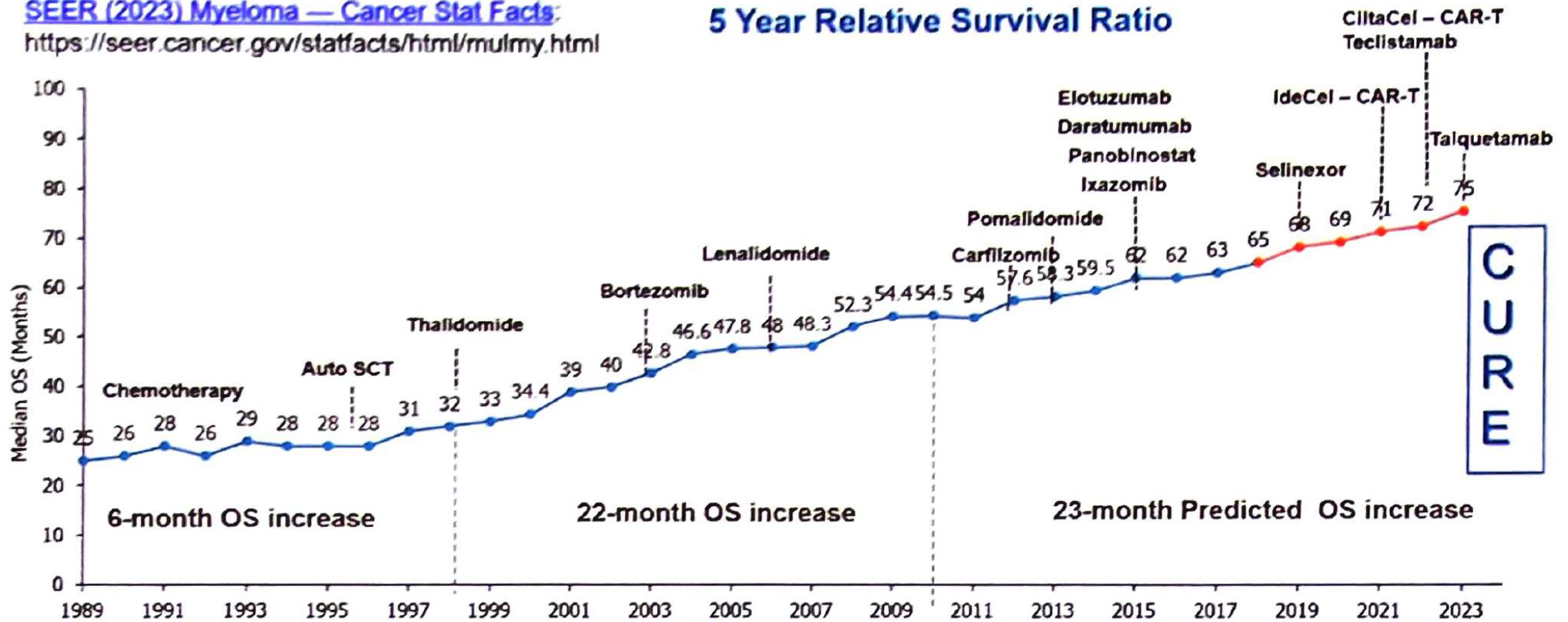
Rajkumar, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48. 2. RAJKUMAR et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. BLOOD, 5 MAY 2011 VOLUME 117, NUMBER 18

A sobrevida dos pacientes com Mieloma triplicou nos últimos 30 anos!

SEER (2023) Myeloma — Cancer Stat Facts:

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>

5 Year Relative Survival Ratio



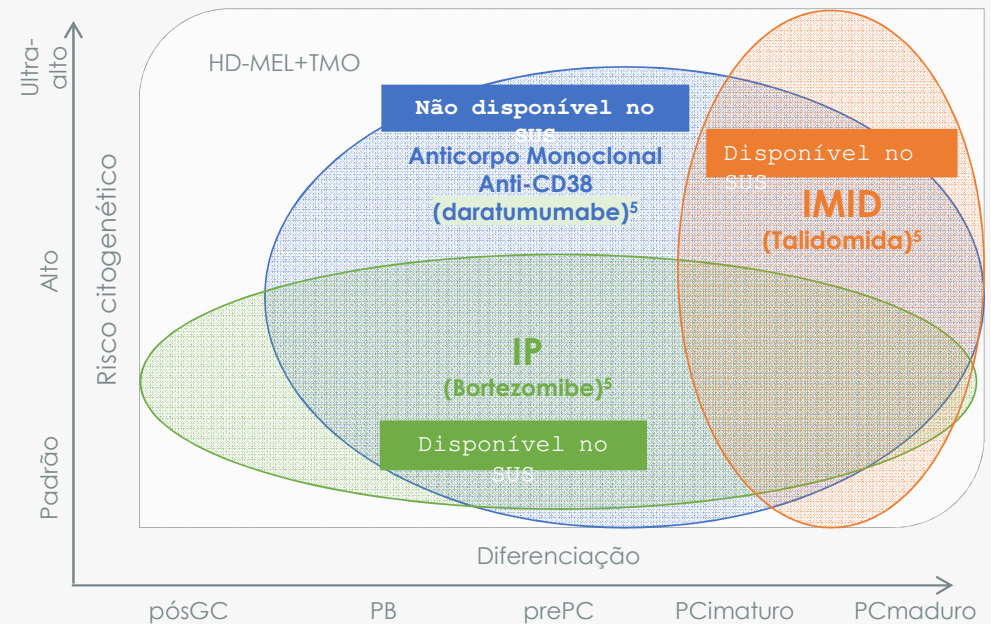
Os Guidelines Internacionais recomendam como **regimes preferenciais as combinações baseadas em 3 medicamentos** (Terapia Tripla)^{1,2}

Do pilar do tratamento do MM, uma classe terapêutica ainda não está disponível no SUS, o Anti-CD38⁵

Os **Imunomodulares (IMiDs)**, **Inibidores de Proteassoma (IPs)** e **Anticorpo Monoclonal Anti-CD38 (MoAbs)** são os **pilares** do tratamento moderno do Mieloma Múltiplo.³

Essas **3 classes** se tornaram a **fundação para o tratamento do Mieloma Múltiplo** recém diagnosticado e/ou **recidivados/refratários**³

Estudos demonstram que a terapia tripla favorece fortemente melhores taxas de resposta e sobrevida vs. regimes duplos nos pacientes **recidivados/refratários**⁴



Outras opções recomendadas pela DDT⁵

Quimioterápicos: Agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), antraciclina (doxorubicina e doxorubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina).

1. Dimopoulos, M.A., et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, VOLUME 32, ISSUE 3, P309-322, MARCH 01, 2021. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Multiple Myeloma V5.2022 3. Costa LJ, Hungria V, Mohty M, Mateos M-V. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2022;198:244-256. doi:10.1111/bjh.18185 4. Hqiang Sun, et al. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology. Volume 113, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.018> 5. CONITEC. Proposta DDT. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220526_DDT_Mieloma_Multiplo_CP.pdf - Acesso em Outubro de 2022

A CONITEC recomenda nas Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas (DDT) a utilização de esquemas baseados em 3 medicamentos e reconheceu o benefício clínico de daratumumabe para o paciente recidivado ou refratário no seu relatório de 2021



A proposta de DDT 2022 recomenda, na primeira recidiva, **esquemas com três medicamentos**, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, sendo necessário novas classes vs. tratamento anterior.¹



Evidência robusta do benefício clínico para todos os desfechos de eficácia reportados (SLP, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) de daratumumabe combinado a terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) **para controle de MM recidivado ou refratário, sem prejuízo da qualidade de vida ou da segurança.**²



DDT: Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

1. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Diretrizes Terapêuticas. Mieloma Múltiplo. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf> Acesso em abr. 2023

2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1370251/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf>.

A nova proposta de incorporação de daratumumabe é para pacientes adultos que receberam uma ÚNICA LINHA DE TERAPIA PRÉVIA



Submissão CONITEC

Protocolo de tratamento proposto:
Daratumumabe em combinação com
bortezomibe e dexametasona (D-Vd)



Subgrupo de maior benefício clínico (SLP e SG) comparado a Vd (alternativa SUS) definido antes da randomização do Estudo



Atende a proposta DDT 2022 incluindo medicamento não utilizado em terapia prévia
"na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados"^{***}



Supre necessidade médica não atendida desse perfil de paciente

*** suporte técnico Janssen

SGm: sobrevida global mediana; D-Vd: daratumumabe, bortezomibe e dexametasona; Vd: bortezomibe e dexametasona; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; 1. Sonneveld P, et al. HemaSphere. 2022;6(12):12

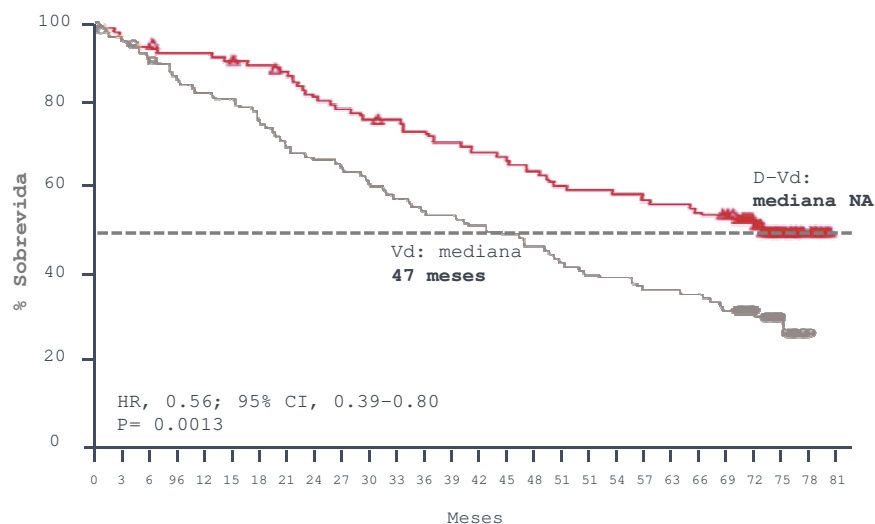
A adição de daratumumabe ao esquema Vd demonstrou **ganho de sobrevida global** sendo necessário tratar **5 pacientes para salvar uma vida** * na população após 1 única linha de terapia

prévia

Sobrevida Global (SG)

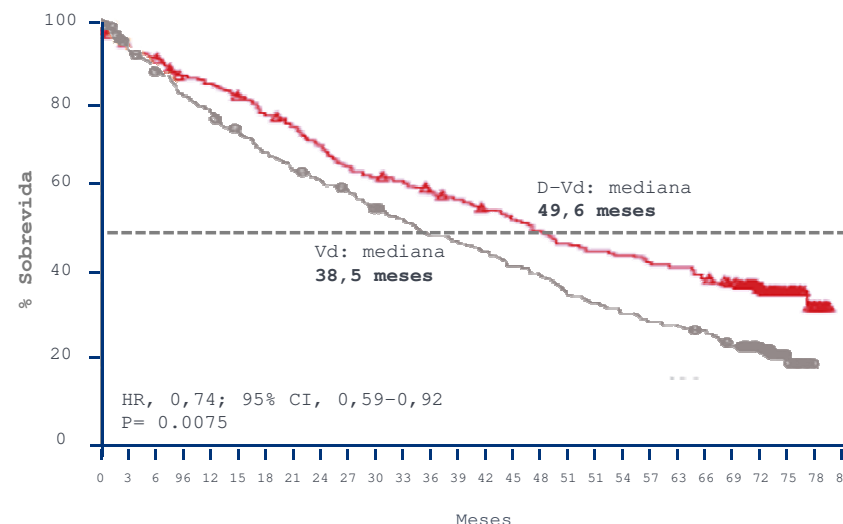
(mediana de acompanhamento de 72,6 meses)

Redução de 44% no risco de morte com DVd após 1 única linha de terapia prévia



No. de risco	Vd	D-Vd
113	107	102
95	92	90
84	78	75
73	69	65
62	61	58
56	53	49
46	45	42
42	41	37
37	22	10
2	0	0
122	114	115
112	110	108
98	95	92
88	85	82
80	77	73
72	71	69
68	66	63
59	54	51
44	41	39
14	5	0

Redução de 26% no risco de morte com DVd na população total do estudo (mediana de 2 linhas prévias)



No. de risco	Vd	D-Vd
247	219	206
192	184	172
159	151	144
138	129	121
113	110	104
97	93	84
78	73	68
67	63	54
34	13	2
2	0	0
251	231	225
211	207	201
189	182	172
159	154	150
144	138	132
128	120	113
109	107	103
96	89	89
54	54	24
9	0	0

*Kaplan-Meier estimate. D-Vd: daratumumabe, bortezomibe e dexametasona; Vd: bortezomibe e dexametasona; CI, confidence interval; HR, hazard ratio. 1. Mateos MV, et al. American Society of Hematology (ASH). 2018. Poster 3270. 3. Weisel K, et al. American Society of Hematology (ASH). 2019. Poster 3192. *NNT (número necessário para tratar/5 pacientes para 1 vida)

Daratumumabe em combinação com **bortezomibe** e **dexametasona** é recomendado pelas principais agências de ATS internacionais¹⁻⁵

CADTH Evidence Driven.

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Recomendado após 1 única linha de terapia prévia

Healthcare Improvement Scotland | **Scottish Medicines Consortium**

Recomendado após 1 única linha de terapia prévia

Gemeinsamer Bundesausschuss

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

1. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex). 2017. p. 18; 2. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. 2019. p. 20; 3. German Federal Joint Committee (G-BA). Daratumumab (new therapeutic indication; re-evaluation of an orphan drug after exceeding the 50-million-euro mark). 2018. p.18; 4. Haute Autorité de Santé. Daratumumab. 2017. p. 26; 5. Scottish Medicines Consortium. daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). 2019. p. 16.

1226 contribuições

- Secretarias Estaduais de Saúde
- Hospitais (CACONs)
- Associações de pacientes

Mensagens Finais



A **DDT atual de Mieloma** recomenda o tratamento com esquema baseado em **3 medicamentos** para o paciente recaído, sendo necessário **pelo menos uma classe diferente** do tratamento anterior.



Para o paciente recaído refratário ainda **não estão disponíveis no SUS alternativas terapêuticas** que atendam a essa recomendação da DDT^{2,3}.



Daratumumabe é um anticorpo anti-CD 38, **pilar do tratamento do Mieloma Múltiplo, classe terapêutica** ainda não disponível no SUS.



Daratumumabe (D-Vd) comprovou sobrevida global vs braço comparador SUS (Vd) sem comprometer perfil de segurança, em especial para os pacientes que receberam uma única linha de terapia prévia^{1,4} oferece 50 % de redução no risco de morte com DVd após 1 única linha de terapia prévia, sendo necessário tratar 5 pacientes para salvar uma vida.



Daratumumabe na combinação (DVd) tem o mesmo custo de tratamento mensal que a combinação Kd



Considerando a alta necessidade médica não atendida e a grande magnitude de efeito de daratumumabe, reiteramos a **importância da incorporação desta nova tecnologia no SUS e solicitamos uma Audiência pública no âmbito da Conitec.**

Obrigado!

ABHH[®]
Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular