



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro

Paula Medeiros do Valle

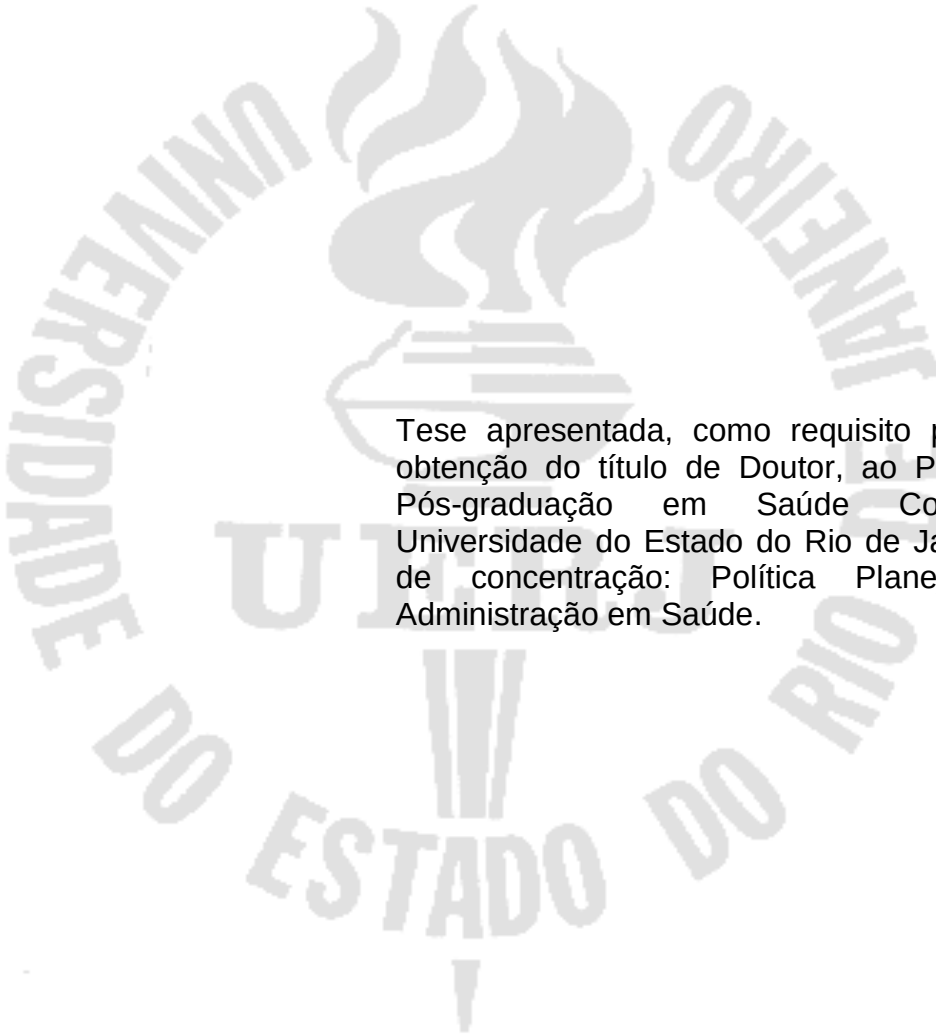
**Gestão do cuidado ao paciente com doença hemato-oncológica sob
a perspectiva do SUS: análise de hospitalizações e avaliação
econômica do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo**

Rio de Janeiro

2022

Paula Medeiros do Valle

Gestão do cuidado ao paciente com doença hemato-oncológica sob a perspectiva do SUS: análise de hospitalizações e avaliação econômica do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política Planejamento e Administração em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

V181g Valle, Paula Medeiros do

Gestão do cuidado ao paciente com doença hemato-oncológica sob a perspectiva do SUS: análise de hospitalizações e avaliação econômica do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo / Paula Medeiros do Valle – 2022.
79 f.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro.

1. Avaliação da tecnologia biomédica - Teses. 2. Neoplasias hematológicas - Teses. 3. Mieloma múltiplo - Teses. 4. Análise custo-benefício - Teses. 5. Avaliação em saúde - Teses. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro. IV. Título.

CDU 618.19-006

Bibliotecária: Marianna Lopes Bezerra – CRB 7 6386

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Paula Medeiros do Valle

Gestão do cuidado ao paciente com doença hemato-oncológica sob a perspectiva do SUS: análise de hospitalizações e avaliação econômica do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo

Tese apresentada, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política Planejamento e Administração em Saúde.

Aprovada em 25 de março de 2022

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fabiano Saldanha Gomes de Oliveira
Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro – UERJ

Prof.^a Dr.^a Frances Valéria Costa e Silva
Faculdade de Enfermagem – UERJ

Prof. Dr. Ricardo Ribeiro Alves Fernandes
Instituto Nacional do Câncer

Prof.^a Dr.^a Carmen Nila Phang Romero Casas
Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde –
FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus avós.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, pela vida e por terem batalhado pela minha educação.

Ao Idoaldo, por todo carinho, atenção, generosidade e tudo que me ensina diariamente. Por ter tornado essa jornada tão mais leve, divertida e por toda colaboração com o trabalho.

A meus irmãos Lucas e Leonardo, pelo carinho e por me ensinarem o significado de dividir.

À minha família, pela torcida e apoio. Em especial aos meus avós Nely e Rubens.

A meu orientador Cid Manso de Mello Vianna e à professora Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, pela paciência com meus erros e incentivos para que eu buscasse ser uma aluna melhor. Ao Praveen por toda a ajuda antes, durante e depois do período em Sheffield, por tudo que me ensinou e por contribuir para que a minha experiência fosse tão boa.

Aos Professores do IMS, por tudo que me foi acrescentado nesses dois últimos anos.

Ao corpo de Administração do IMS, por todo o apoio e paciência com nossas demandas.

Aos companheiros de LEMAS, por absolutamente todos os momentos de risada, inclusive quando eu era o motivo das piadas. Obrigada por me acolherem e aceitarem tão bem como fazem sempre.

À Talita e ao César, pela contribuição ao trabalho e pela boa companhia.

Aos amigos que tive o prazer de conhecer no IMS, aos que já conhecia antes ou fiz durante a jornada, aos de Sheffield e Aachen, pela companhia e apoio.

À FAPERJ e à CAPES, pelo financiamento que tornou possível a conclusão deste trabalho, idas a congresso e o período sanduíche.

RESUMO

VALLE, Paula Medeiros. **Gestão do cuidado ao paciente com doença hematológica sob a perspectiva do SUS:** análise de hospitalizações e avaliação econômica do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo. 2022. 79 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Com o objetivo de contribuir para a gestão do Sistema único de Saúde (SUS) no que se refere às neoplasias hematológicas (NH), este trabalho apresenta a elaboração de dois estudos: (a) análise de custos por hospitalização por NH, e (b) avaliação de custo-efetividade da adição de daratumumabe ao esquema de tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) em pacientes não elegíveis para transplante autológico de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Por meio da extração de dados do sistema de internações hospitalares do SUS, desenvolveu-se uma análise retrospectiva descritiva de frequências e custos das internações por NH de acordo com sua distribuição temporal, espacial (por estados e regiões), e por patologia, na década compreendida entre os anos de 2010 e 2019. Foram também calculados custo médio por procedimento e taxa de acesso. Foi observado que houve uma tendência de crescimento estável das frequências e dos custos ao longo do período analisado. Além disso, constatou-se uma significativa discrepância na frequência dos procedimentos entre as regiões Norte e Sudeste, que registraram o menor e o maior número de procedimentos, respectivamente. Observou-se também que a frequência das internações por patologia não refletiu a incidência estimada pela literatura no país para cada uma das patologias avaliadas. Para o estudo de custo-efetividade, foi desenvolvido um modelo de simulação de sobrevida particionado para a adição do daratumumabe ao esquema de tratamento composto por bortezomibe, melfalano e prednisona (VMP). O horizonte temporal de 30 anos e a perspectiva de análise do SUS, foram usados. Com base nos dados da literatura foi possível observar que a adição deste medicamento ao VMP no tratamento desses pacientes pode aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. Considerados os custos relacionados a esta tecnologia e ao manejo do paciente no cenário brasileiro, no entanto, a inclusão do daratumumabe está aparentemente acima do limiar de aceitabilidade adotado pelo SUS. Para que esta estratégia seja custo-efetiva no cenário observado, a tecnologia precisaria sofrer uma redução de quase 50% no custo. O estudo, portanto, não recomenda a adição do daratumumabe ao VMP no tratamento do MM em pacientes não elegíveis para TCTH.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias em Saúde. Avaliação econômica. Análise de Custos. Custo-efetividade. Mieloma múltiplo. Neoplasias hematológicas. Daratumumabe.

ABSTRACT

VALLE, Paula Medeiros. **Health care management for patients with hematologic malignances from the perspective of the Brazilian Public Health System:** analysis of hospitalizations and economic evaluation of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. 2022. 79f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Aiming to contribute to the management of the Brazilian Public Health System (SUS) regarding hematologic malignances (NH), this work presents the development of two studies: (a) cost analysis per hospitalization for NH, and (b) cost-effectiveness evaluation of adding daratumumab to the treatment scheme for Multiple Myeloma (MM) in patients not eligible for autologous hematopoietic stem cell transplantation (TCTH). By extracting data from the SUS hospital admissions system, we developed a retrospective descriptive analysis of frequencies and costs of NH admissions according to their temporal, spatial distribution (by states and regions), and by pathology, in the decade between the years 2010 and 2019. Average cost per procedure and access rate were also estimated. It was observed that there was a stable growth trend in frequencies and costs over the analyzed period. Furthermore, a significant discrepancy in the procedure frequency was found between the North and Southeast regions, which recorded the lowest and highest number of procedures, respectively. It was also observed that the frequency of hospitalizations per pathology did not reflect the incidence estimated by the literature in the country for each of the pathologies evaluated. For the cost-effectiveness study, a partitioned survival simulation model was developed for the inclusion of daratumumab in the treatment scheme consisting of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP). A 30-year time horizon and the perspective of the SUS were used for the analysis. Based on literature data, it was possible to observe that the inclusion of this drug to VMP in the treatment of these patients can increase overall survival and progression-free survival. Considering the costs related to this technology and patient management in the Brazilian scenario, however, the inclusion of daratumumab is seemingly above the threshold of acceptability adopted by SUS. For this strategy to be cost-effective in the observed scenario, the technology would require a cost reduction of almost 50%. The study, therefore, does not recommend the inclusion of daratumumab to VMP in the treatment of MM in patients not eligible for TCTH.

Keywords: Health Technology Assessment. Economic Evaluation. Cost Analysis. Cost-effectiveness. Multiple Myeloma. Hematologic malignances. Daratumumab.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estados de saúde e transições considerados no modelo.	56
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das neoplasias hematológicas, de acordo com a CID 10.	16
Tabela 2. Custos dos tratamentos em reais, não considerando fracionamento das ampolas.	60
Tabela 3. Custos dos tratamentos em reais, considerando fracionamento das ampolas.	60
Tabela 4. Preços e custos referentes aos exames laboratoriais, exames de imagem, hematológicos e de genética preconizados para o diagnóstico e para acompanhamento (mensalmente e anual).	61
Tabela 5. Frequência, decréscimo de utilidade e média de duração em dias de cada evento adverso de grau 3 ou 4 incluído no estudo.	64
Tabela 6. Distribuições e respectivos parâmetros utilizados na extrapolação das curvas de sobrevida.	65

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição temporal das internações hospitalares por neoplasias hematológicas no Brasil, de 2010 a 2019.	27
Gráfico 2. Frequência das internações por NH, por Unidade Federativa.	29
Gráfico 3. Custos totais das internações por NH, por Unidade Federativa.	30
Gráfico 4. Custo médio por internação por NH, por Unidade Federativa.	31
Gráfico 5. Taxa de acesso das internações por NH, por Unidade Federativa.....	32
Gráfico 6. Frequência das internações por NH, classificada por CID.....	37
Gráfico 7. Custo total das internações por NH, classificado por CID.	38
Gráfico 8. Custo médio por internação por NH, classificado por CID.....	39
Gráfico 9. Taxa de acesso por internação por NH, classificado por CID.....	40
Gráfico 10. Evolução de frequências das hospitalizações por NH, classificados por CID, de 2010 a 2019.....	42
Gráfico 11. Evolução dos custos totais das hospitalizações por NH, classificados por CID, de 2010 a 2019.....	43
Gráfico 12. Evolução do custo médio das hospitalizações por NH, classificados por CID, de 2010 a 2019.....	44
Gráfico 13. Distribuição geográfica de custos e frequências das hospitalizações por NH, de 2010 a 2019.....	46
Gráfico 14. Distribuição das internações por NH, classificadas por CID e por UF.	48
Gráfico 15. Curvas de sobrevida extrapoladas.	66
Gráfico 16. Diagrama de tornado com representação da análise de sensibilidade determinística.....	69
Gráfico 17. Gráfico de dispersão com representação da análise de sensibilidade probabilística.	70
Gráfico 18. Curva de aceitabilidade.	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Proporção de frequência e custos nas UF.	34
Quadro 2. Resultados de custos totais, anos de vida ganhos, anos de vida ajustados pela qualidade e razão da custo-efetividade incremental, com e sem desconto.	67
Quadro 3. Análise de sensibilidade determinística.	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP –	Comitê de Ética em Pesquisa
CID –	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CTCAE –	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
D-VMP –	Daratumumabe em combinação com bortezomibe, melfalano e prednisona
EA –	Evento Adverso
EQ-5D –	EuroQol – 5 dimension
HEMOPE–	Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco
INCA –	Instituto Nacional do Câncer
LY –	Anos de Vida
NH –	Neoplasias hematológicas
OMS –	Organização Mundial da Saúde
PSA –	Análise de sensibilidade probabilística
QALY –	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCEI –	Razão custo-efetividade incremental
SG –	Sobrevida Global
SIH/SUS –	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM/SUS	Sistema de Informação de Mortalidade
SLP –	Sobrevida Livre de Progressão
SUS –	Sistema Único de Saúde
TCTH –	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

UF – Unidade da Federação

VMP – Bortezomibe em combinação com melfalano e prednisona

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 CONTEXTO	15
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo Geral	21
3.2 Objetivos Específicos	21
4 ANÁLISE DE CUSTOS POR HOSPITALIZAÇÃO POR NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	23
4.1 Introdução	23
4.2 Metodologia	24
4.3 Resultados	26
4.3.1 <u>Análise por ano</u>	26
4.3.2 <u>Análise por UF/Região do País</u>	28
4.3.3 <u>Análise por CID</u>	36
4.3.4 <u>Análise por Ano x CID</u>	40
4.3.5 <u>Análise por Ano x Região do País</u>	45
4.3.6 <u>Análise por CID x Região do País</u>	47
4.4 Discussão	48
4.5 Conclusão	51
5 ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DO DARATUMUMABE NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO EM PACIENTES NÃO ELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS, NA PERSPECTIVA DO SUS	52
5.1 Introdução	52
5.2 Metodologia	56
5.2.1 <u>Descrição do modelo</u>	56
5.2.2 <u>Parâmetros do modelo e fontes de dados</u>	57
5.2.3 <u>Análises</u>	64
5.3 Resultados	65
5.4 Discussão	71
CONCLUSÃO	74

INTRODUÇÃO

Os custos com cuidado oncológico representam uma parcela expressiva do orçamento executado em saúde no Brasil e no mundo (SANTOS; MACIEL; OLIVEIRA, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). No caso do Brasil, aliado ao desafio de gerir recursos em vista do constante surgimento de tecnologias e tendência de envelhecimento da população, a extensão territorial intensifica a preocupação em manter o acesso equânime e integral ao sistema público de saúde. Com o intuito de contribuir nessas questões, este trabalho inclui dois estudos voltados a subsidiar decisões em políticas públicas direcionadas à mitigação de desigualdades e garantia da universalidade do Sistema Único de Saúde (SUS).

A primeira seção do trabalho trata da contextualização do objeto de estudo, além de expor a justificativa para sua execução e definição dos objetivos gerais e específicos. Em seguida, estão incluídos dois estudos, em formato de artigos científicos, discorrendo sobre as metodologias utilizadas, resultados encontrados e respectivas discussões. A perspectiva adotada é a do SUS, em ambas as seções.

O primeiro artigo teve como foco analisar custos referentes às hospitalizações por neoplasias hematológicas (CID C81 a C96). Analisou-se dados de frequência e custos das hospitalizações, por região do Brasil ao longo da década de 2010 e 2019.

O segundo artigo discorre sobre a realização de uma análise custo-efetividade, calculada por meio de modelo de sobrevida particionado, da inclusão do daratumumabe no esquema de tratamento atualmente utilizado (bortezomibe em combinação com melfalano e prednisona) na quimioterapia do mieloma múltiplo em pacientes não elegíveis ao transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). A maior prevalência da doença está entre pacientes idosos, que não são elegíveis ao transplante, considerada a primeira linha de tratamento. Para essa população, é importante que existam opções de quimioterapia diversificadas, uma

vez que não têm acesso à melhor opção e o tratamento a ser administrado possivelmente terá forte impacto no desfecho da sobrevida.

1 CONTEXTO

Neoplasias hematológicas (NH) são um conjunto heterogêneo de doenças resultantes da proliferação de células anormais, declaradas ou presumidas como primárias, dos tecidos hematopoiéticos, linfoides e correlatos. Esse grupo de neoplasias inclui principalmente as leucemias, linfomas e mieloma. Considera-se leucemia quando a diferenciação tem início nas células-tronco da medula óssea, enquanto os linfomas são originados em gânglios e sistema linfático. No caso do mieloma, a diferenciação acomete primariamente os plasmócitos. (ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA, 2021; HUNGRIA et al., 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a)

A classificação das NH engloba aspectos clínicos, imunofenotípicos e genéticos; e consta do índice C da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão (CID 10), entre o C81 e o C96, como apresentado na Tabela 1. (LIMA; ALMEIDA; CAMPOS, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a)

Tabela 1. Classificação das neoplasias hematológicas, de acordo com a CID 10.

Código	Doença
C81	Doença de Hodgkin
C82	Linfoma não Hodgkin folicular
C83	Linfoma não Hodgkin difuso
C84	Linfomas de células T cutâneas e periféricas
C85	Linfoma não Hodgkin de outros tipos e tipo não especificado
C88	Doenças imunoproliferativas malignas
C90	Mieloma múltiplo e neoplasia maligna de plasmócitos
C91	Leucemia linfóide
C92	Leucemia mieloide
C93	Leucemia monocítica
C94	Outras leucemias de células de tipos específicos
C95	Leucemia de tipo celular NE
C96	Outras neoplasias malignas

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2021.

As NH representam cerca de 6,5% de todos os casos de câncer no mundo. No Brasil, segundo levantamento realizado pelo Observatório de Oncologia utilizando dados nacionais entre os anos de 1997 e 2016, é estimado que as NH correspondam a 5% de todos os casos de neoplasia e 7% de todos os óbitos por câncer. (HUNGRIA et al., 2019; OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a)

De acordo com estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), as leucemias foram o nono diagnóstico mais frequente em homens, com 5.920 novos casos.

Em mulheres, o linfoma não-Hodgkin foi também o nono tipo mais incidente, correspondendo a 5.450 novos casos. Estas são, atualmente, as NH mais incidentes no Brasil. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021)

Um estudo retrospectivo analisou a mortalidade por NH, utilizando dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM/SUS) da plataforma DATASUS, compreendidos entre os anos de 2008 e 2017. Dentre os achados, observou-se que, comparando com todas as neoplasias, as NH ocuparam o sexto lugar em mortalidade e representaram 13,7% dos óbitos em ambos os sexos, com 136.258 óbitos. Foi encontrado também que houve uma maior mortalidade em homens (54%) e na faixa etária com mais de 60 anos (58%). Dentre os tipos de NH, a neoplasia mais frequente nos óbitos foi o linfoma não Hodgkin, que totalizou 31.864 (23%) de mortes. (LIMA; ALMEIDA; CAMPOS, 2020)

Assim como na maioria dos tipos de câncer, o envelhecimento é o principal fator de risco para NH por aumentar as chances de diferenciação no constante processo de renovação da medula óssea e sistema linfático. Outros elementos que influenciam o processo de carcinogênese das NH incluem exposição a benzeno e outros hidrocarbonetos, e alguns agrotóxicos, como diazot e malation. Algumas infecções virais, como pelo vírus Epstein-Barr também já foram relacionadas ao surgimento deste tipo de neoplasia. (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a; SADRZADEH; ABTAHI; FATHI, 2012)

Para o diagnóstico das NH, as manifestações clínicas devem ser investigadas. Fadiga, dor, sudorese anormal, inchaço e problemas nas articulações são sintomas frequentemente reportados pelos pacientes. Além disso, o hemograma faz-se fundamental, por permitir uma avaliação quantitativa e qualitativa dos elementos celulares no sangue: hemácias, volume corpuscular médio, *celldistributionwidth*, concentração de hemoglobina corpuscular média, hemoglobina corpuscular média, volume plaquetário médio, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, segmentados, bastões, monócitos e eritroblastos. (COLET DA SILVA et al., 2016; HOWELL et al., 2013)

Embora o diagnóstico final seja obtido por meio de biópsia do local onde há suspeita de desenvolvimento tumoral, outros testes auxiliam na precisão do diagnóstico. São eles: velocidade de hemossedimentação, marcadores tumorais (β -2-microglobulina), analíticos bioquímicos, como albumina e desidrogenase

lática, PCR (Proteína C Reativa), testes de função renal (ureia, creatinina, ácido úrico e cistatina C) e hepática (GGT, FAL, TGO, TGP). Para uma melhor acurácia a respeito da população celular diferenciada, em alguns casos é também necessário realizar o exame de imuno-histoquímica da amostra histopatológica. (COLET DA SILVA et al., 2016; MALCOVATI et al., 2013)

No que diz respeito ao tratamento das NH, as principais estratégias envolvem quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e TCTH. O transplante, que é considerado como a primeira linha de tratamento para algumas NH, pode ser alogênico, quando a transferência de células da medula óssea vem de um doador, ou autólogo, quando a medula óssea do próprio paciente é usada para reestabelecer a função das células hematopoiéticas. (COLET DA SILVA et al., 2016)

2 JUSTIFICATIVA

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 70% dos óbitos em decorrência de câncer ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, possivelmente em função de uma dificuldade no acesso a diagnóstico e tratamento em estágios iniciais da doença. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

A tendência de aumento da mortalidade por NH no Brasil, inclusive contrariando tendências internacionais de redução, como no caso do Linfoma Não-Hodgkin, demonstram a necessidade de gestão adequada dos recursos em saúde. Aliado ao crescimento da oferta de novas tecnologias e à tendência de envelhecimento da população brasileira, outro fator que desafia a gestão do sistema público de saúde é o alto impacto econômico do câncer. (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

O incremento dos indicadores relacionados ao câncer pode estar relacionado a uma oferta inadequada ou insuficiente de serviços. Para corrigir essas questões, é fundamental que a alocação de recursos do sistema público de saúde seja realizada de forma eficiente, contribuindo para o acesso universal aos serviços prestados à população e, portanto, para a manutenção da cidadania. (FLEURY, 2009)

No caso específico do tratamento do câncer, esse desafio é intensificado, dado o alto custo das tecnologias e o forte impacto em desfechos de extrema importância na vida do paciente, como alteração na qualidade de vida, tempo de sobrevida e taxa de recorrência. (ADUNLIN et al., 2015). Possíveis inequidades geram, sérios agravos à saúde da população e à manutenção dos princípios do SUS.

O crescimento da oferta dessas tecnologias torna mais complexa a gestão e a tomada de decisão nesse âmbito. É fundamental a realização de estudos que contribuam para uma melhor compreensão dos resultados obtidos com implementação de novos medicamentos no tratamento oncológico pelo Sistema Único de Saúde, assim como o consequente impacto econômico. Desta forma, a análise de custo-efetividade é um importante instrumento para subsidiar o

processo de tomada de decisões no tratamento oncológico, contribuindo para aumentar a eficiência e racionalizar os gastos, especialmente no que se refere às inúmeras incorporações de alternativas terapêuticas que surgem no mercado.

Vale ressaltar no caso do mieloma múltiplo, a relevância de estudos em idosos, visto que o tratamento padrão para essa doença é o transplante autólogo de células hematopoiéticas, procedimento contraindicado em pacientes acima de 70 anos.(GIL-SIERRA et al., 2020) A impossibilidade de realização desse procedimento nessa população torna ainda mais relevante a investigação de terapias adequadas, uma vez que a quimioterapia apresenta diversas possibilidades de combinação e diferentes graus de efetividade nos pacientes. Aliado a isso, o alto custo de medicamentos biológicos torna a análise ainda mais pertinente do ponto de vista do Sistema de Saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar dois estudos para prover subsídios ao processo de tomada de decisão no contexto do manejo do paciente de doença hemato-oncológica:

- (a) Análise retrospectiva descritiva de dados de custo e frequências referentes às hospitalizações por neoplasias hematológicas, no Sistema Único de Saúde do Brasil, ao longo de uma década.
- (b) Avaliação econômica do esquema de daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona, comparado com o mesmo esquema sem o daratumumabe, no tratamento do Mieloma Múltiplo em pacientes não elegíveis para transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

3.2 Objetivos Específicos

- Levantar e analisar dados de frequência e custos relacionados às hospitalizações por doença hemato-oncológica no Brasil, de 2010 a 2019 por meio da base de dados Datasus;
- Realizar cálculos de custo médio por internação e taxa de acesso com base nos dados coletados e analisar os resultados;
- Organizar os dados levantados em uma base de dados única e apresentá-los graficamente;
- Levantar e analisar as evidências disponíveis sobre o uso do daratumumabe para o tratamento do mieloma múltiplo;
- Coletar dados de custos relacionados ao tratamento do mieloma múltiplo, bem como do uso do daratumumabe;

-Construir um modelo de sobrevida particionado para analisar custo-efetividade do uso do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo em pacientes não elegíveis ao TCTH e não previamente tratados.

4 ANÁLISE DE CUSTOS POR HOSPITALIZAÇÃO POR NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

4.1 Introdução

No Brasil e no mundo, o câncer é a segunda maior causa de óbitos, sendo responsável por 10 milhões de mortes em 2020. Cerca de 70% desses óbitos ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, possivelmente em função de uma dificuldade no acesso a diagnóstico e tratamento em estágios iniciais da doença.(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

De acordo com estudo realizado pelo Observatório de Oncologia, foi demonstrado que as neoplasias hematológicas (NH) são o tipo de neoplasia que apresenta letalidade mais elevada no Brasil. A pesquisa se utilizou de dados brasileiros e concluiu que esse tipo de câncer corresponde a 5% do total de novos casos de todas as neoplasias e 7% de todos os óbitos por câncer. (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a)

De forma geral, o estudo também mostrou que as NH demonstraram aumento em suas taxas de incidência e mortalidade no período de 1997 a 2016. No caso do Linfoma Não-Hodgkin, por exemplo, foi observado um aumento na mortalidade pela doença, contrariando tendências internacionais. O aumento desses números pode estar relacionado a uma oferta inadequada ou insuficiente de serviços. (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

Garantir acesso adequado aos serviços necessários para controle da doença é um desafio aos sistemas de saúde que vem se intensificando com o aumento da expectativa de vida da população. O impacto econômico do câncer, no geral, é crescente e bastante significativo, sendo estimado em 1,16 trilhão de dólares no ano de 2010. Mesmo com a necessidade de uma gestão eficiente dos recursos nesse contexto, dado o alto número de casos e alta demanda por serviços, apenas 1 em cada 3 países apresentaram dados epidemiológicos de qualidade

relacionados ao câncer, de acordo com estudo realizado pela OMS. (SANTOS; MACIEL; OLIVEIRA, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

No caso do Brasil, além dos desafios em garantir acesso integral aos recursos relacionados a diagnóstico e tratamento da doença, é também desafiador garantir que esse acesso seja bem distribuído, dada a sua grande extensão territorial. O desenvolvimento de políticas públicas capazes de mitigar desigualdades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde faz-se fundamental. Nesse sentido, é importante a avaliação de custos diretos, uma vez que auxiliam no entendimento da carga econômica da doença ao sistema de saúde, levando em consideração a distribuição dos recursos em diferentes regiões do País. (SANTOS; MACIEL; OLIVEIRA, 2020)

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi analisar as variáveis frequência, custo, custo por procedimento e taxa de acesso à hospitalização por NH, no Brasil de 2010 a 2019, registradas sob os códigos C81 a C96 do Capítulo 2 da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

4.2 Metodologia

O trabalho tratou de uma análise descritiva retrospectiva, baseada em dados secundários, coletados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), banco de dados disponibilizado pelo Ministério da Saúde com acesso livre. Por meio do mesmo, coletou-se informações referentes a custos hospitalares em unidades participantes do SUS, sejam públicas ou particulares conveniadas.

Inicialmente, foram localizados e transferidos os arquivos do SIH/SUS referentes às internações hospitalares no SUS, na década compreendida entre os anos de 2010 a 2019, pelo endereço eletrônico do Datasus. Realizou-se a extração em outubro de 2021, por meio do Tabwin, dos dados de custo total (em reais) e frequência das internações registradas no período informado, por Unidade Federativa (UF), por ano e por CID. Para tal, os dados foram cruzados, utilizando o MS Excel®. Utilizou-se na análise somente os dados relacionados aos CIDs de

neoplasias malignas dos tecidos linfoides, hematopoiéticos e tecidos relacionados (C81 - C96).

As variáveis observadas foram frequência, custo, custo médio por procedimento e acesso. As duas primeiras foram extraídas da base de dados Datasus e a terceira foi calculada com base nas duas primeiras. A frequência consiste no número de procedimentos, o custo considerado incluiu todo o orçamento executado nas internações, sem restrição por procedimento e o custo médio por procedimento foi estimado pela razão entre custo e frequência. A análise de acesso consistiu na razão entre a frequência de procedimentos e 70% da população brasileira (ou por UF), por ano, por milhão. Foi estabelecido o valor de 70%, considerando esta a parcela da população que depende exclusivamente o SUS.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b) Informações sobre a população brasileira por ano, na década de análise e também por UF foram coletadas no endereço eletrônico do IBGE. (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021)

Os dados foram agrupados para possibilitar a observação das variáveis de interesse em três âmbitos (UF, Região do País e País), ao longo de uma década.

Foi possível observar dados discrepantes das curvas apresentadas, em São Paulo nos anos de 2011 e 2012. Como não foram encontradas evidências que suportassem uma explicação para tal, considerou-se a possibilidade de falhas no processo de notificação, como já reportado previamente em alguns estudos. (BARBOSA et al., 2000; CERQUEIRA et al., 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2009) Foi realizada uma interpolação linear dos valores referentes às variáveis frequência e custo para todos os CIDs analisados. As demais análises foram feitas com base nos dados ajustados.

Além da utilização do MS Excel®, o *software* Tableau® foi também usado no trabalho, para geração de gráficos dinâmicos, o que permitiu uma melhor visualização da evolução dos dados e a possibilidade diferentes combinações e agrupamentos dos dados, além da predição para os dois anos seguintes.

Uma vez que o presente trabalho utilizou dados anônimos e disponibilizados publicamente, não foi necessário submeter o projeto à avaliação de um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme Portaria n.º 466, de 2012, do

Conselho Nacional de Saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE., 2012)

4.3 Resultados

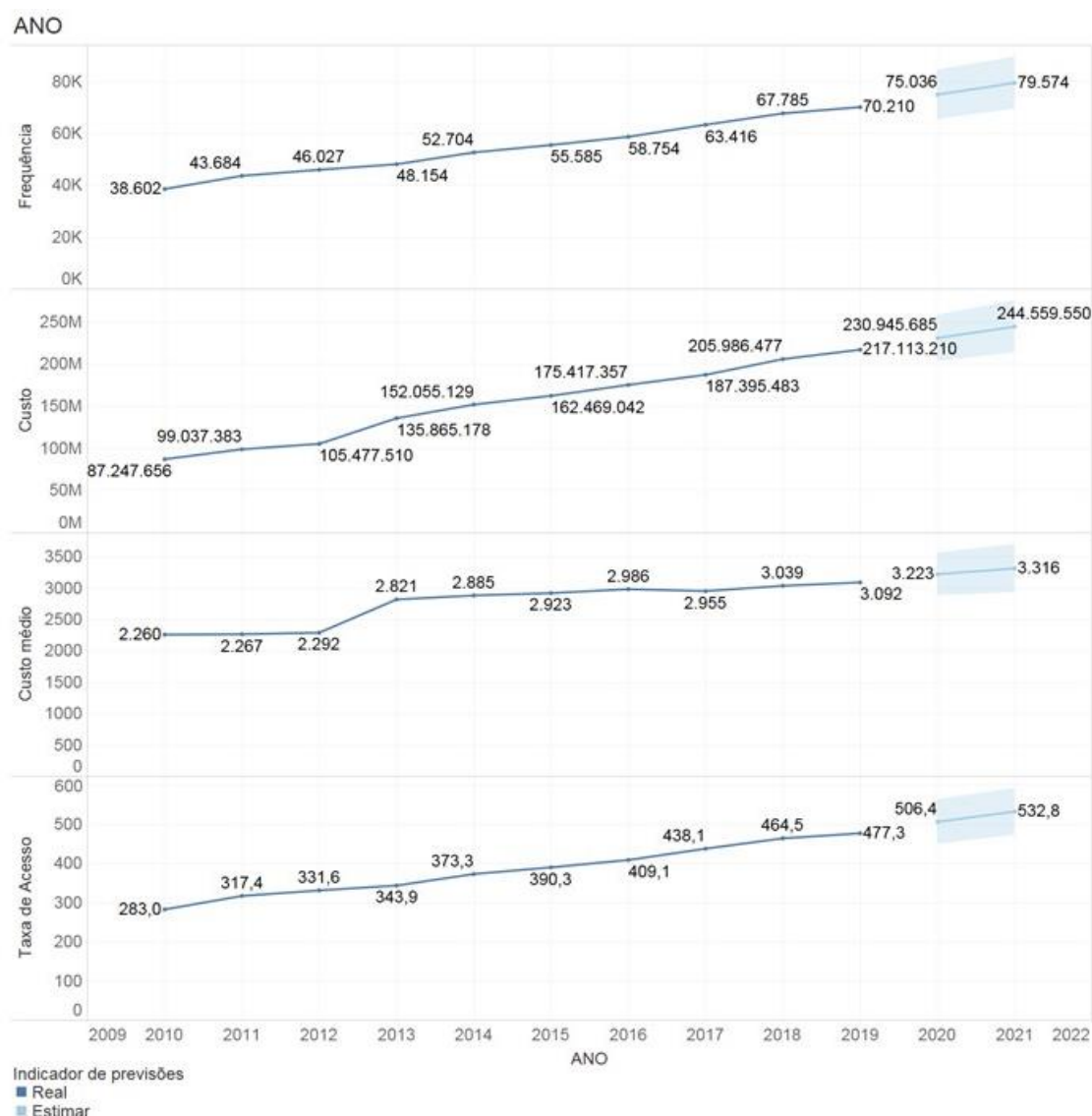
De acordo com as informações coletadas sobre hospitalizações por NH no Brasil, de 2010 a 2019, foram registrados 538.050 procedimentos, com um custo total de R\$ 1.494.035.082, em um custo médio de R\$ 2.776, por internação. A partir das interpolações realizadas para os valores referentes ao estado de São Paulo, nos anos de 2011 e 2012, para todas as neoplasias de interesse, a frequência total estimada é de 544.921 internações, com um custo total de R\$ 1.528.064.425 e um custo médio de R\$ 2.804, por hospitalização. A análise de acesso avaliada demonstrou que foram realizados cerca de 383 procedimentos por milhão de habitantes (considerando 70% da população).

Os dados observados estão organizados de acordo com a dimensão avaliada: ano, UF e CID e estão descritas análises de acordo com a combinação dois a dois destas dimensões, sendo a) ano e CID, b) ano e UF, c) CID e UF.

4.3.1 Análise por ano

A distribuição dos custos e das frequências, assim como o custo médio e a análise de acesso ao longo dos anos observados estão representados na série histórica exposta no Gráfico 1. O aumento do número e custo gerado pelas internações relacionadas aos CIDs podem ser observados, ao longo dos anos em estudo, além de previsão para os anos de 2020 e 2021.

Gráfico 1. Distribuição temporal das internações hospitalares por neoplasias hematológicas no Brasil, de 2010 a 2019.



Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

A tendência de frequência e custos para esse tipo de procedimento foi de crescimento, com uma diferença de R\$129.865.554,10 (aumento de 148,85%) reais e 31.608 (81,88% a mais) internações do ano final para o inicial. Observou-se um crescimento médio anual de 6,9% da frequência das internações e de 10,8% do custo total desses procedimentos.

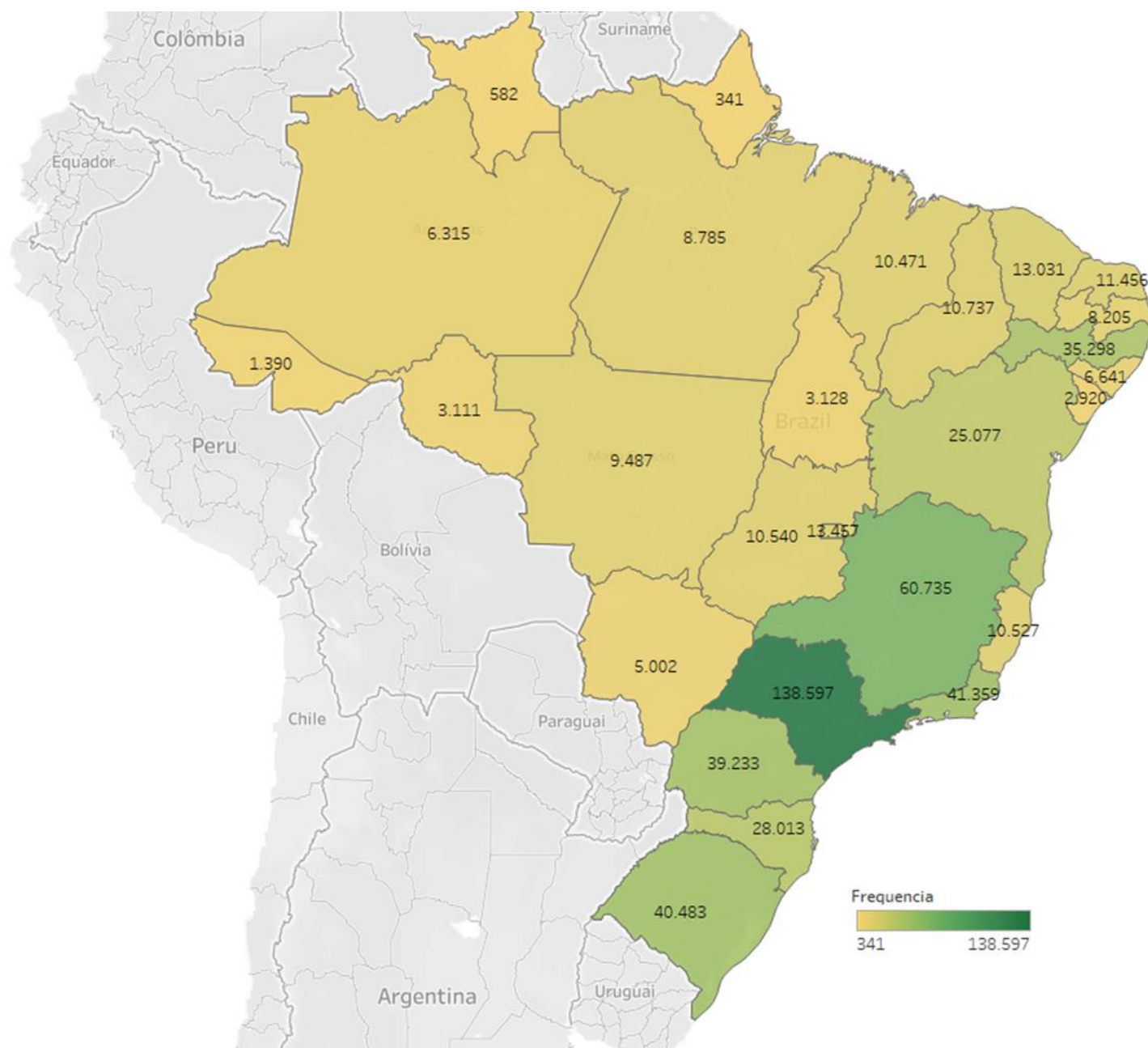
A curva de custos apresentou um aumento maior que a de frequências. O valor mínimo do custo médio foi de R\$2.260, em 2010 e o máximo de R\$3.092, em 2019, com uma diferença de aproximadamente 37%.

De acordo com a predição para os dois anos seguintes, 2020 e 2021, a única variável que apresentou queda anual (2,9%), de 2020 para 2021, foi o custo médio por procedimento, mas ainda tendo seu valor mais atual superior ao inicial em 46,7%. As demais variáveis aumentaram, na proporção de 106,1% em frequência, 180,3% em custo e 88,2% em taxa de acesso, entre o ano inicial, 2010, com o último ano de predição, 2021. Na comparação com o ano mais recente dos dados, 2019, até o final da predição, as proporções são de 13,3% em frequência, 12,6% em custo, 7,2% em custo médio e 11,6% em taxa de acesso.

4.3.2 Análise por UF/Região do País

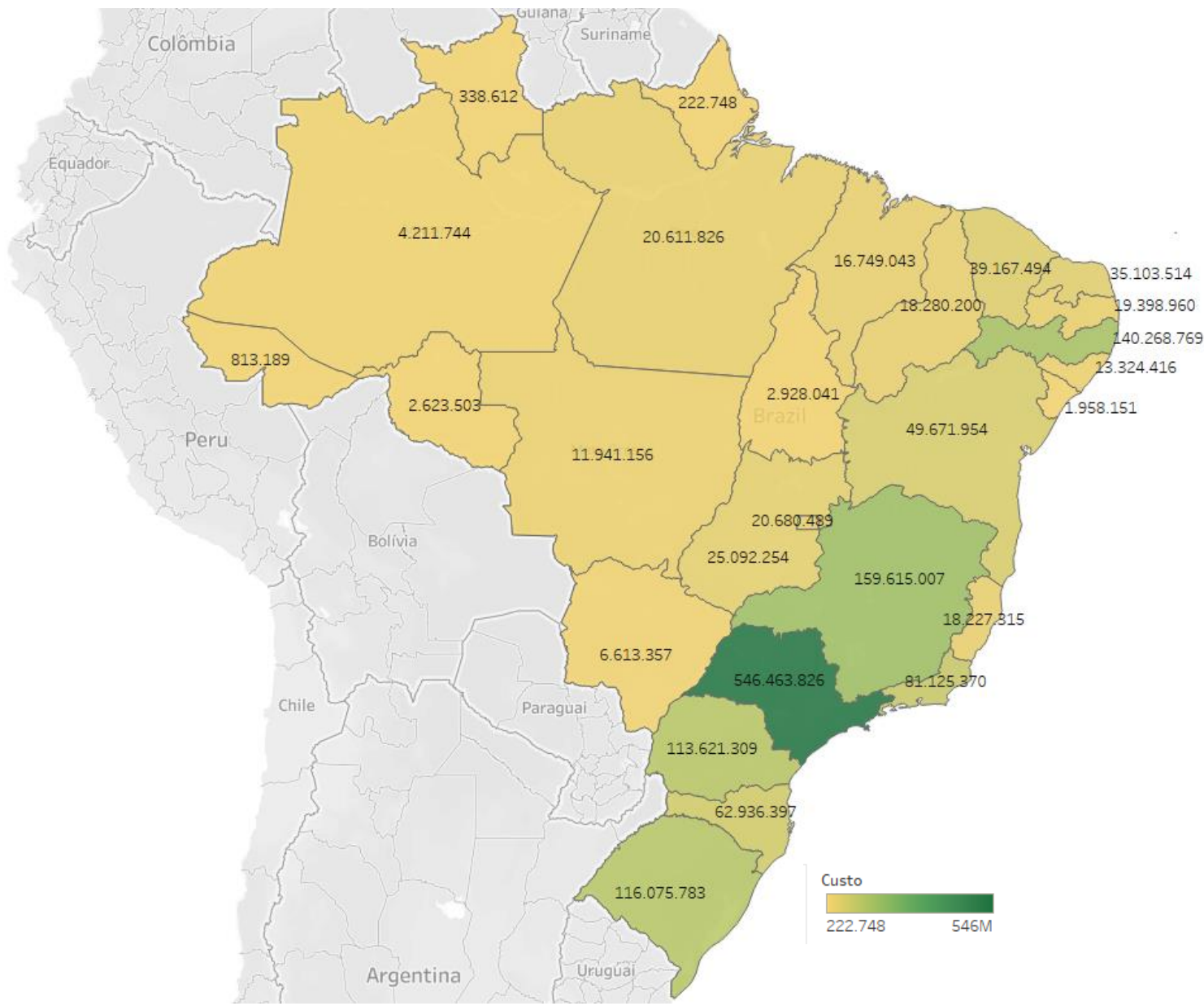
A distribuição geográfica das quatro variáveis observadas no estudo está apresentada nos Gráficos 2 a 5.

Gráfico 2. Frequência das internações por NH, por UF.



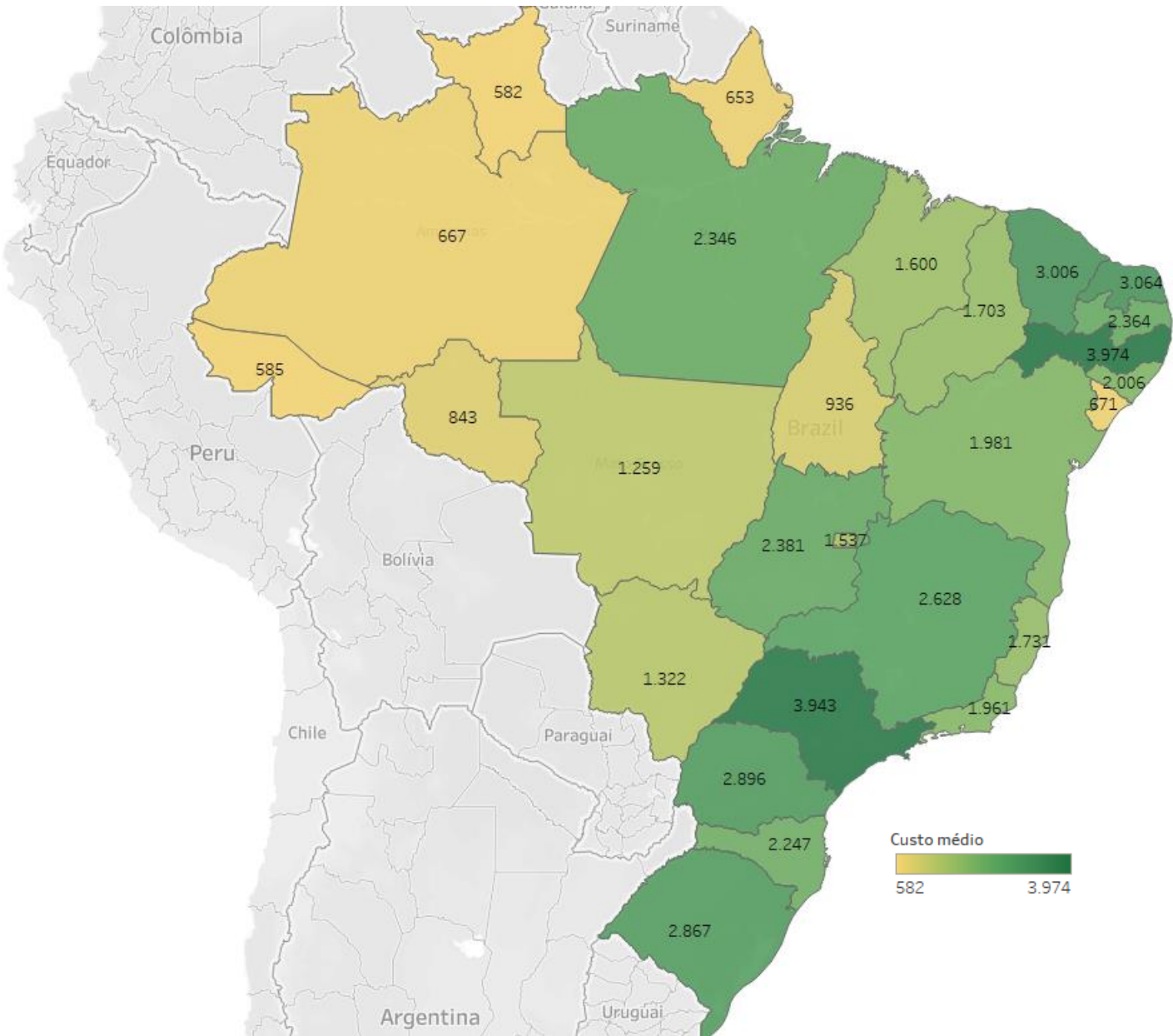
Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 3. Custos totais das internações por NH, por UF.



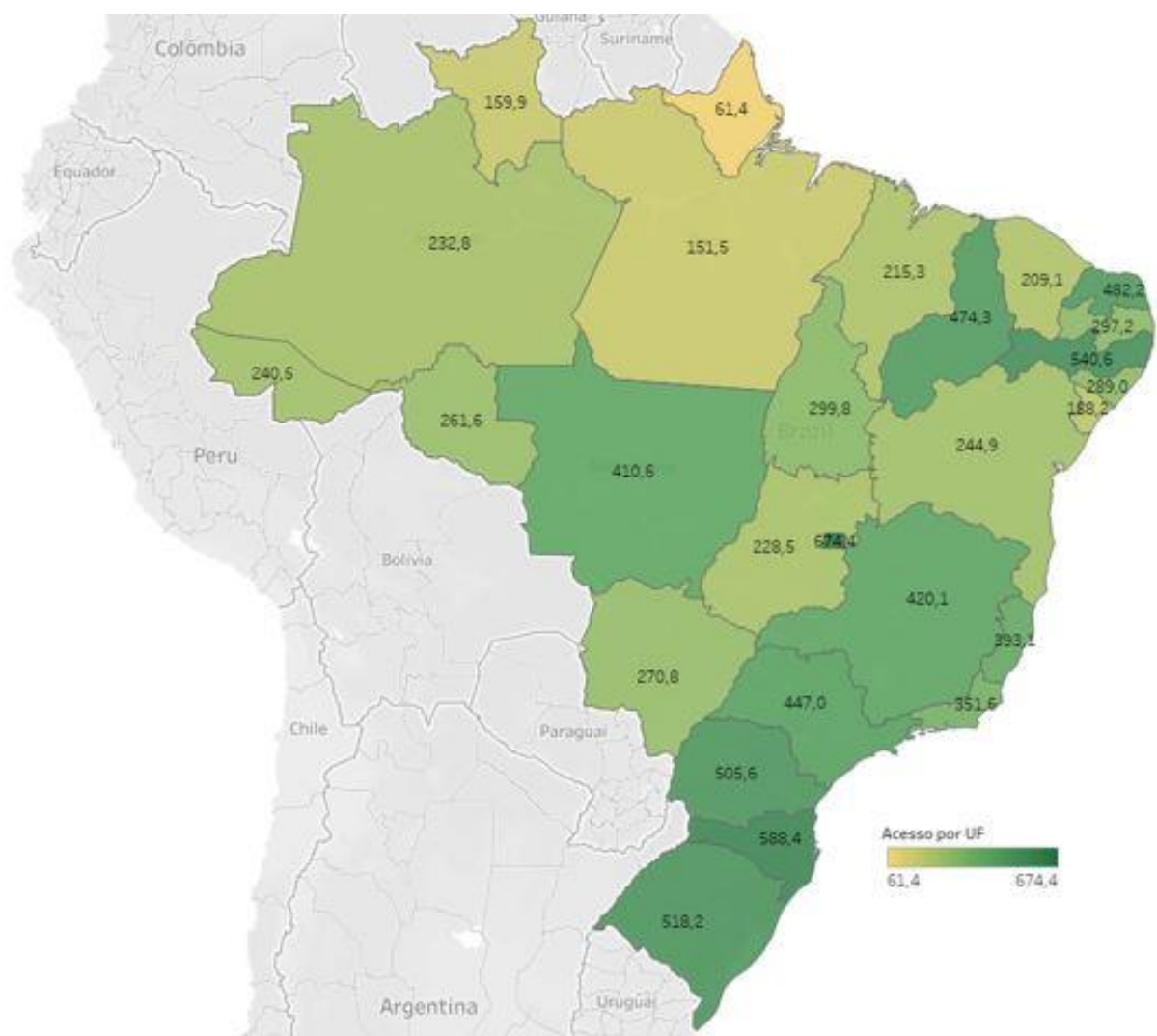
Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 4. Custo médio por internação por NH, por UF.



Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 5. Taxa de acesso das internações por NH, por UF.



Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Os Estados que concentraram um maior número de frequência de hospitalizações foram São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, com respectivamente 25,4%; 11,1% e 7,6% dos procedimentos no Brasil, e 55,2%; 24,1% e 16,5% na Região Sudeste. Contudo, quando calculada a frequência de forma relativa à população de cada Estado, uma próxima da estimativa de acesso, os três Estados que demonstraram maiores valores médios ao longo dos anos e para todas as NH foram Distrito Federal (674,4 internações por milhão de habitante), Santa Catarina (588,4) e Pernambuco (540). O Estado que registrou menor taxa média de acesso foi o Amapá (61,4), que apresentou uma taxa cerca de dez vezes menor que o Distrito Federal, sugerindo uma importante desigualdade entre os Estados brasileiros.

Essa desigualdade pode ser percebida também por Região do País. A maior média de acesso registrada foi na Região Sul, sendo 537 internações/milhão de habitante, onde foram concentrados 107.729 procedimentos, e foi cerca de 4 vezes superior à taxa de acesso média da Região Norte, que apresentou o menor valor, 200, e onde foram realizadas 23.652 internações.

Considerando todos os anos e NH analisadas, a diferença entre os Estados que apresentaram o custo máximo e o mínimo foi de 245.228%, Estes foram, respectivamente, São Paulo (R\$546.463.826) e Amapá (R\$222.748), cujos custos totais representaram 35,7% e 0,01% do orçamento executado no Brasil para esses procedimentos e 67,8% e 0,7% na Região onde estão localizados. As Regiões Sudeste e Norte foram também, por sua vez, as Regiões que registraram custo máximo e mínimo, com diferença de 2.436% entre ambas. A variável custo foi, a que representou maior disparidade entre Estados e Regiões do país, quando comparados valores mínimos e máximos.

Essa tendência de distribuição geográfica dos custos foi observada também por meio do custo médio por internação, cujos valores máximo e mínimo foram registrados para as mesmas Regiões. A Região que obteve maior diferença entre mínimo e máximo entre Estados para essa variável foi a Região Nordeste, com uma diferença de 492% entre Sergipe (R\$671) e Pernambuco (R\$3.974).

O Quadro 1 apresenta valores relativos de frequência e custo das UF, em relação à região em que se encontram e em relação ao Brasil.

Quadro 1. Proporção de frequência e custos nas UF.

	NORTE			
	Região		Brasil	
	frequência	custo	frequência	custo
AC	5,876881	2,561251	0,255083	0,053217
AM	26,69964	13,26548	1,158884	0,275626
AP	1,441739	0,701577	0,062578	0,014577
PA	37,14274	64,91983	1,61216	1,348885
RO	13,15322	8,263088	0,570908	0,171688
RR	2,46068	1,066507	0,106804	0,02216
TO	13,2251	9,222274	0,574028	0,191618
Total			4,340446	2,07777
	NORDESTE			
	Região		Brasil	
	frequência	custo	frequência	custo
AL	5,362738	3,990272	1,218709	0,87198
BA	20,25017	14,87529	4,601951	3,250645
CE	10,52279	11,72952	2,391356	2,56321
MA	8,455538	5,015848	1,921563	1,096095
PB	6,625699	5,80942	1,505723	1,269512
PE	28,50383	42,00638	6,477636	9,179506
PI	8,670338	5,474384	1,970377	1,196298
RN	9,250945	10,51247	2,102323	2,297254
SE	2,357957	0,586409	0,535857	0,128146
Total			22,7255	21,85265

	CENTRO-OESTE			
	Região		Brasil	
	frequência	custo	frequência	custo
DF	34,96596	32,14887	2,469532	1,353378
GO	27,38658	39,00719	1,934225	1,642094
MS	12,99693	10,2808	0,917931	0,432793
MT	24,65052	18,56314	1,740986	0,781456
Total			7,062675	4,209721
	SUL			
	Região		Brasil	
	frequência	custo	frequência	custo
PR	36,41823	38,82717	7,199759	7,435636
RS	37,57855	39,66593	7,42915	7,596262
SC	26,00321	21,5069	5,140745	4,1187
Total			19,76965	19,1506
	SUDESTE			
	Região		Brasil	
	frequência	custo	frequência	custo
ES	4,190384	2,26305	1,93184	1,192837
MG	24,17621	19,81733	11,14565	10,44557
RJ	16,46339	10,07229	7,589908	5,309028
SP	55,17001	67,84734	25,43433	35,76183
Total			46,10173	52,70926

Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

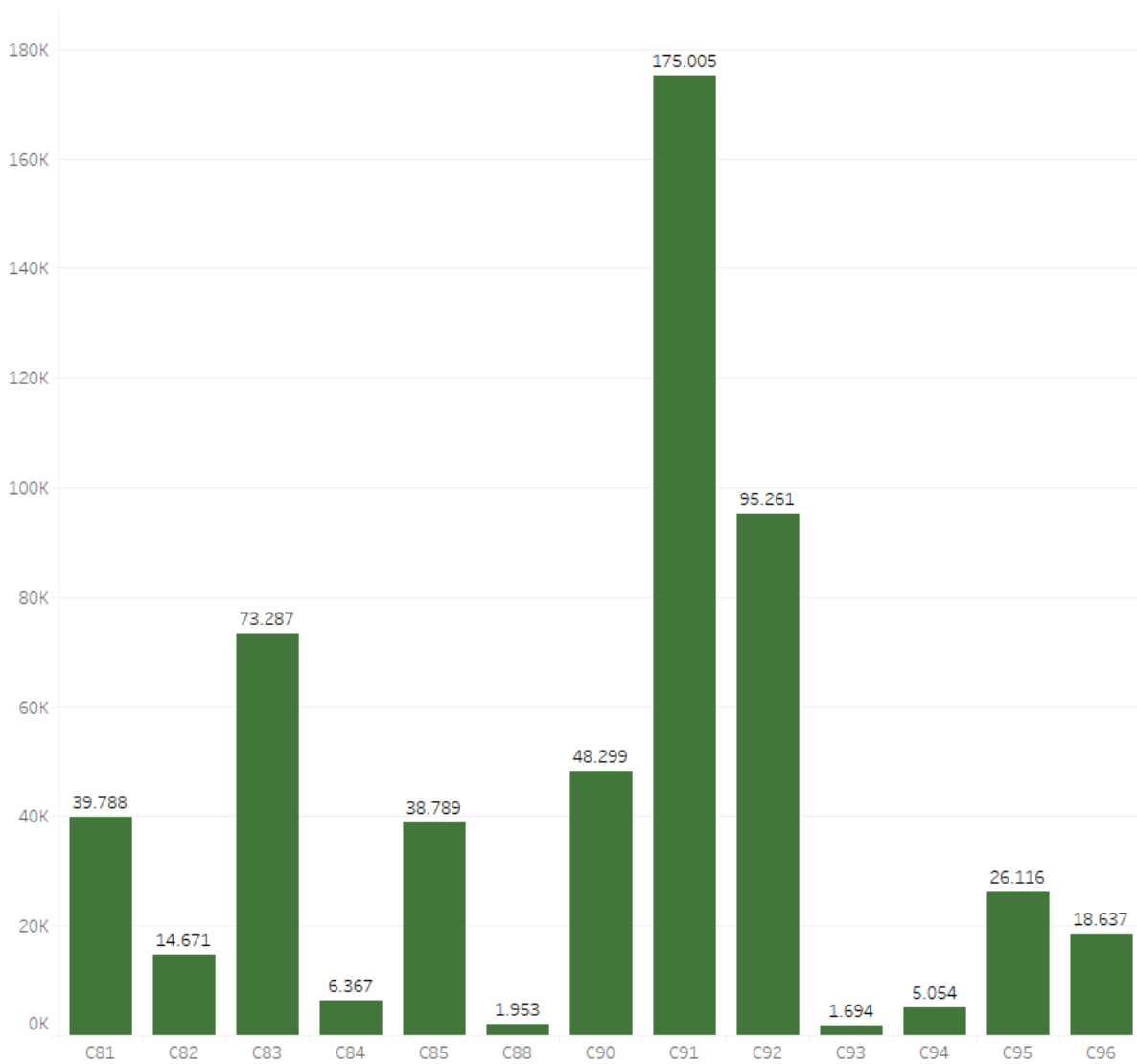
4.3.3 Análise por CID

As informações coletadas do SIH/SUS a respeito de frequências e custos das internações por CID demonstraram bastante discrepância e estão demonstradas nos Gráficos 6 a 9. A patologia que concentrou maior número de procedimentos foi a leucemia linfóide (C91), com 175.005 procedimentos (32% do total), e maior custo total, no valor de R\$441.919.088 (29% do total). Esta apresentou também a maior taxa média de acesso (122,8), seguida da leucemia mielóide (C92), com média de 57,2.

A leucemia monocítica (C93) obteve o menor número de internações, 1.649 (0,31%) e menor taxa média de acesso (1,1). O menor custo total, R\$1.717.886 (0,11%), foi executado em internações referentes a doenças imunoproliferativas malignas (C88).

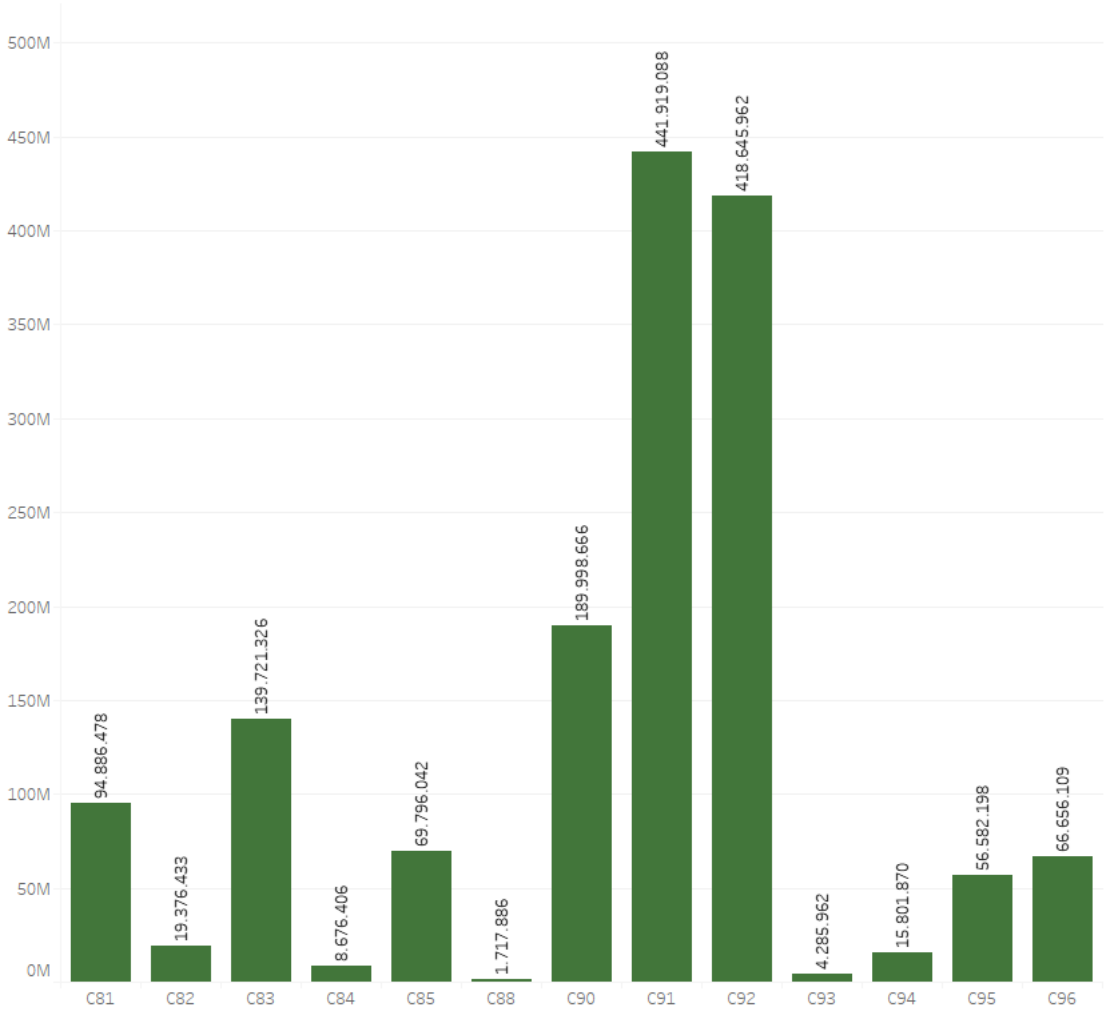
Esta mesma patologia (C88) apresentou também o menor custo médio, de R\$880, contrastando com o maior valor médio, de R\$4.395, relacionado à leucemia mielóide (C92).

Gráfico 6. Frequência das internações por NH, classificada por CID.



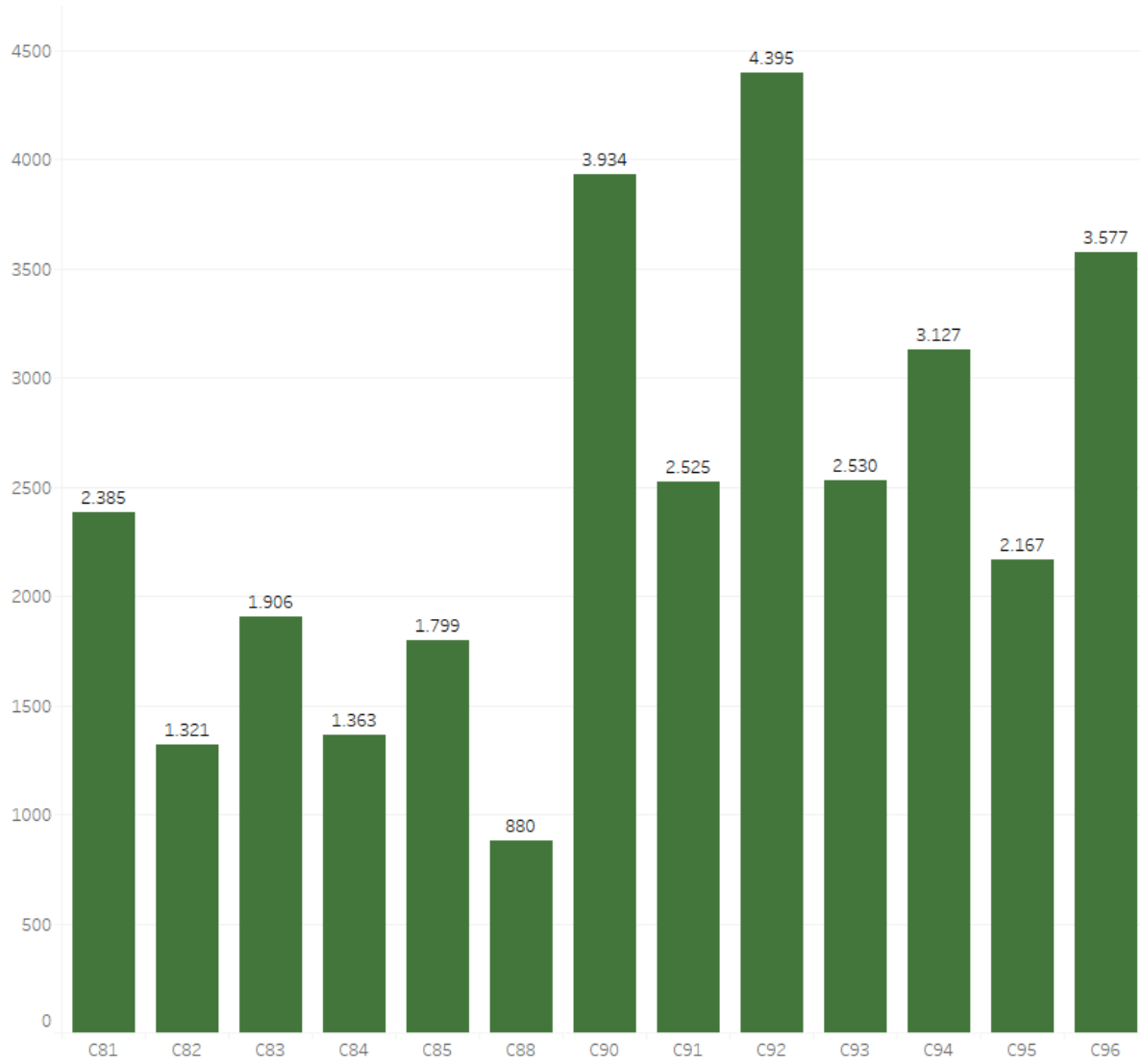
Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 7. Custo total das internações por NH, classificado por CID.



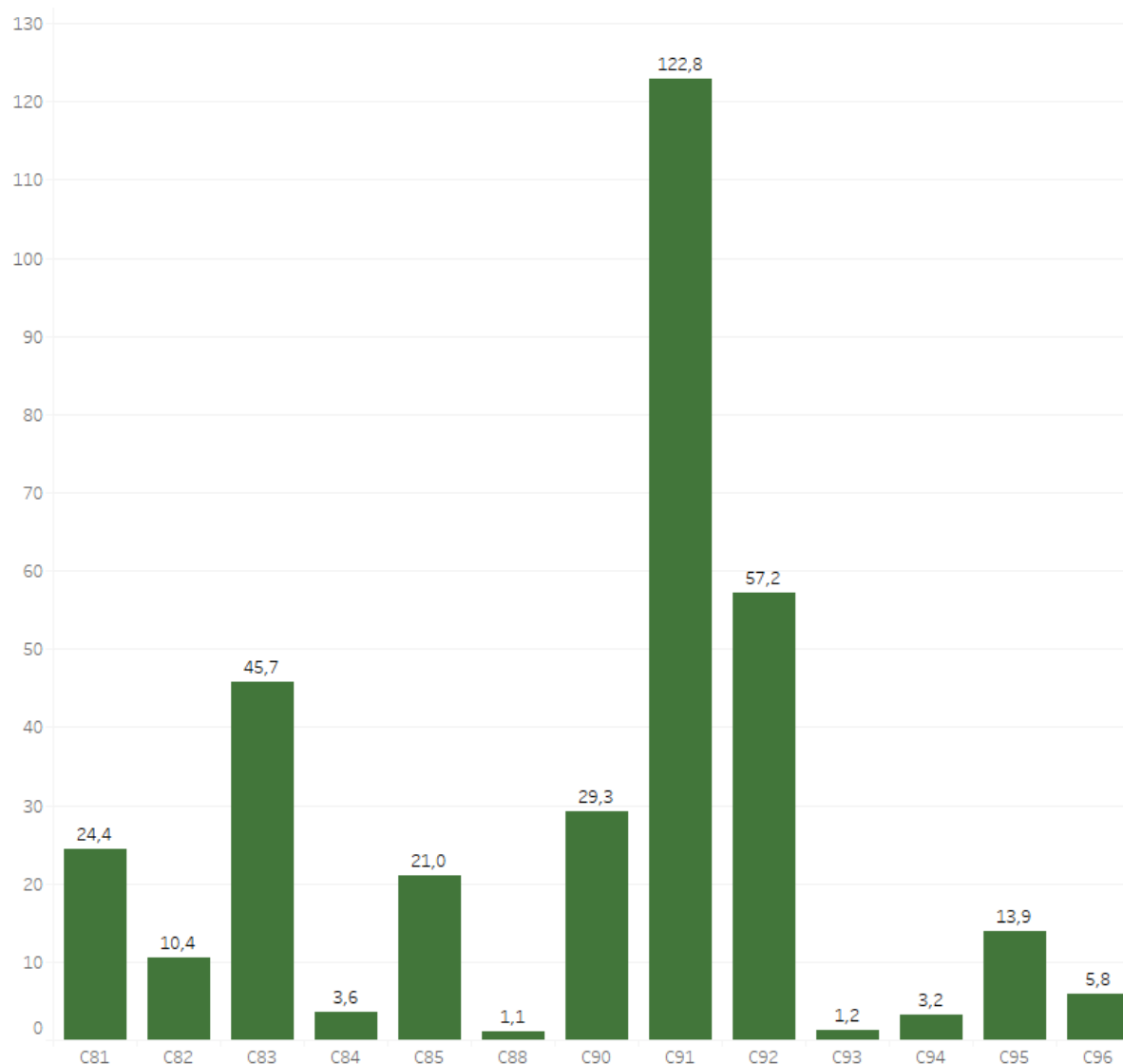
Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 8. Custo médio por internação por NH, classificado por CID.



Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 9. Taxa de acesso por internação por NH, classificado por CID.



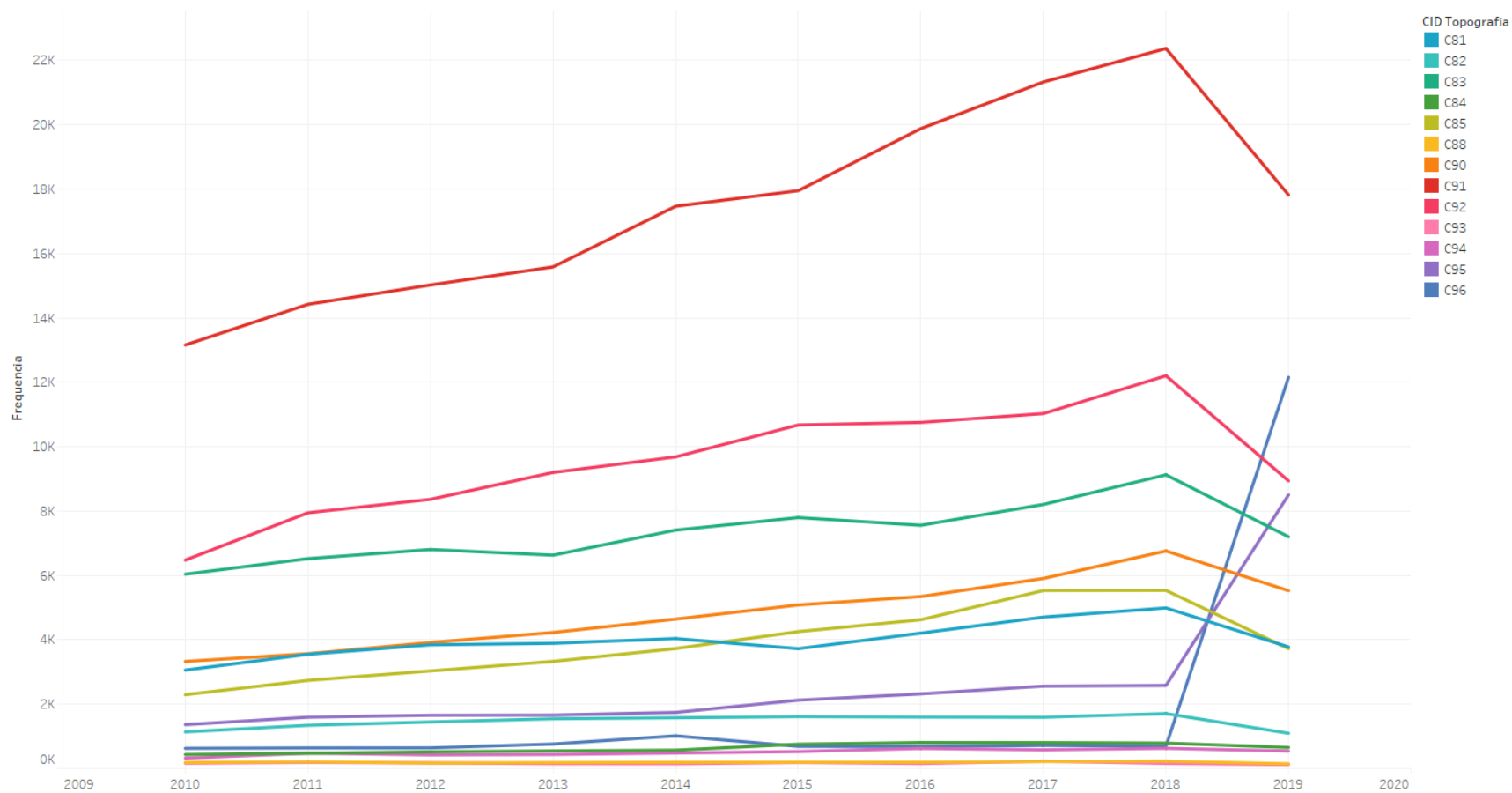
Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

4.3.4 Análise por Ano x CID

As doenças de código C82, C88 e C93 apresentaram redução média da frequência de procedimentos anual, nos valores de 2%, 4% e 6%, respectivamente. Para a variável custo, as mesmas patologias apresentaram também redução média anual (6%, 4%, 14%), além das de código C81 e C94 (2% e 1%). O custo médio apresentou redução média anual para as CIDs C81, C82, C90, C92, C93 e C94 (2,5%, 2%, 1,3%, 1,2%, 5,2% e 5,8%).

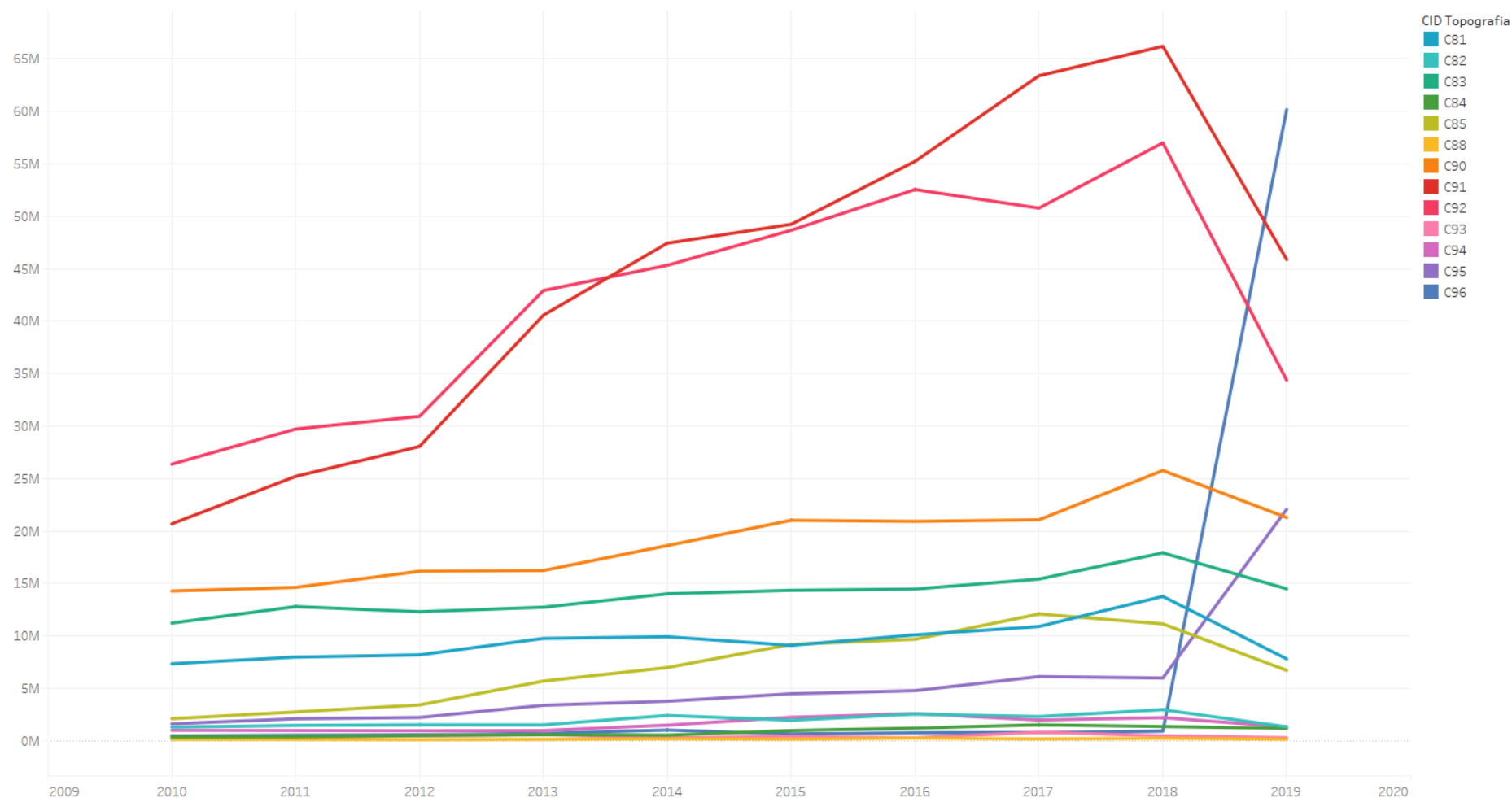
As maiores taxas médias anuais de crescimento foram observadas para as CIDs C95 e C96 para as variáveis frequência (14% e 10%), custo total (16% e 21%) e custo médio por internação (7% e 14%).

Gráfico 10. Evolução de frequências das hospitalizações por NH, classificados por CID, de 2010 a 2019.



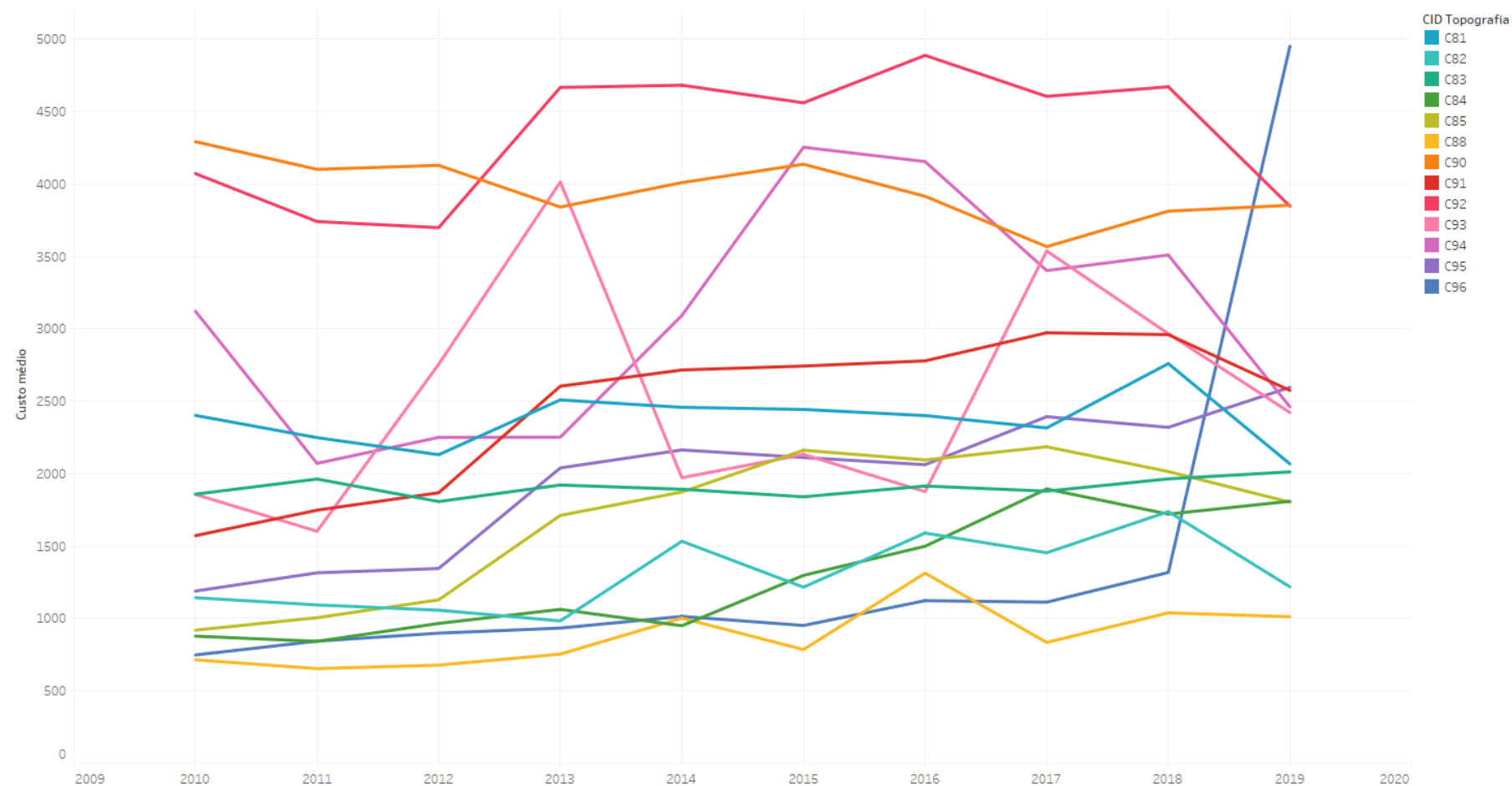
Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 11. Evolução dos custos totais das hospitalizações por NH, classificados por CID, de 2010 a 2019.



Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

Gráfico 12. Evolução do custo médio das hospitalizações por NH, classificados por CID, de 2010 a 2019.



Fonte:

Adaptado

de

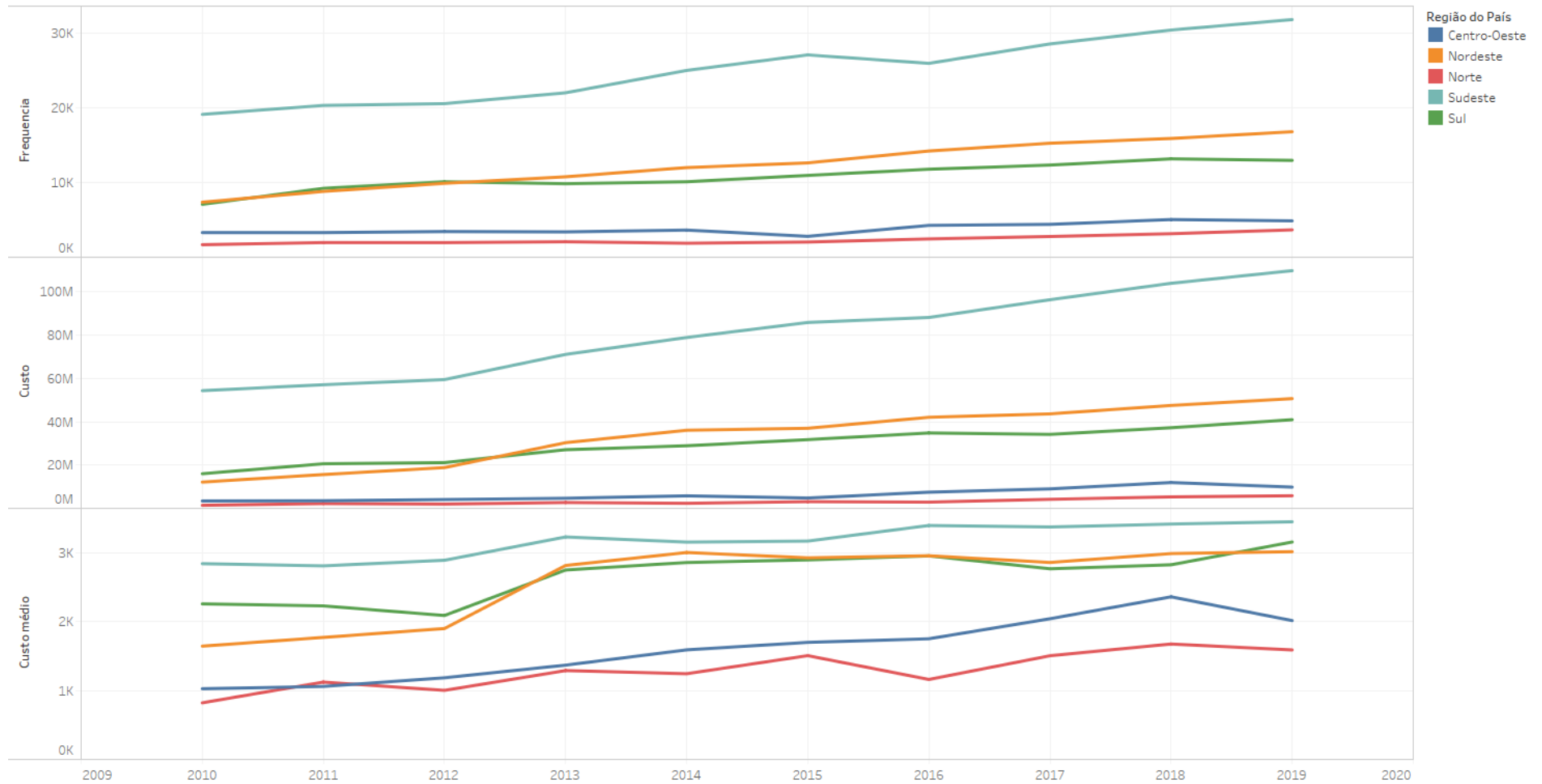
SIH/SUS.

4.3.5 Análise por Ano x Região do País

A taxa média de crescimento anual do número de procedimentos foi de 6,2% e de custo foi de 10,6%. A Região Nordeste foi a que apresentou maior taxa de crescimento médio ao longo dos anos para ambas as variáveis de frequência e custo, 8,7% e 13,9%, respectivamente. A Região Centro-Oeste apresentou a menor taxa de crescimento anual de frequências (2,9%), contudo a maior de custo médio (6,8%). Embora a Região Sudeste tenha registrado o maior custo total ao longo desses anos, esta foi a que obteve menor taxa de crescimento anual para esta variável (7,43%) e para a variação no custo médio (aumento de 2%).

As variáveis frequência, custo e custo médio por procedimento apresentaram crescimento ano após ano, sem registro de declínio.

Gráfico 13. Distribuição geográfica de custos e frequências das hospitalizações por NH, de 2010 a 2019.



Fonte:

Adaptado

de

SIH/SUS.

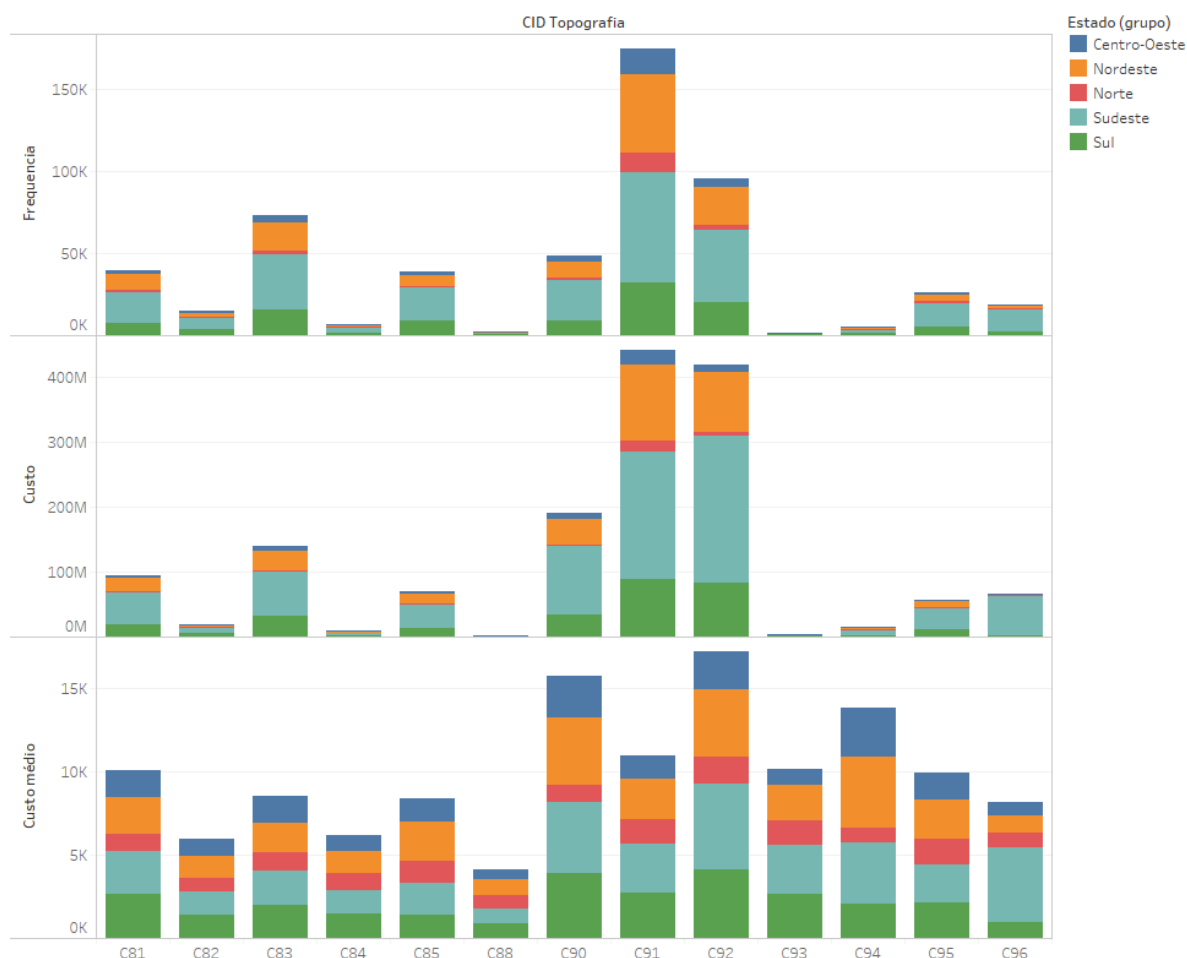
4.3.6 Análise por CID x Região do País

Em todas as Regiões do País, a leucemia linfóide (C91) foi a doença relacionada ao maior número de hospitalizações e custo total. Na Região Nordeste, as frequências e custos foram mais concentrados (49% e 52%) nesta patologia, quando comparado às mesmas proporções em outras Regiões.

As frequências e custos das hospitalizações foram superiores no Sudeste e inferiores no Norte para todas as patologias incluídas. A maior diferença foi para a C96, com 74% das internações por esta CID no Sudeste e 1% no Norte. Cerca de 93% do custo total por hospitalizações por esta patologia foi executado na primeira Região, enquanto na segunda foi em torno de 1,3%.

O maior custo médio por procedimento observado ocorreu na Região Sudeste, para a CID C92, no valor de R\$5.139 e o menor foi na Região Centro-Oeste, para a CID C88, custando R\$609. A diferença entre ambos foi de 743%.

Gráfico 14. Distribuição das internações por NH, classificadas por CID e por UF.



Fonte: Adaptado de SIH/SUS.

4.4 Discussão

O presente estudo analisou informações extraídas do SIH/SUS referentes às NH e sua distribuição sob três aspectos: por ano, por UF e por CID. Dentre os principais achados do estudo, foram estimadas 544.921 internações hospitalares devido a NH, sendo a maior incidência por leucemia linfóide (32%) quando avaliado por CID e em São Paulo (25,4%) quando avaliado geograficamente. Além disso, foi observado um crescimento estável, onde o maior número de frequências por ano registrado foi em 2019 (70.210 procedimentos).

As hospitalizações analisadas constituíram 36,5% dos procedimentos e 56,6% dos custos da assistência ao paciente hemato-oncológico, considerando internações, quimioterapia e radioterapia, de acordo com dados do Datasus, de 2010 a 2019.

Dentre estas três categorias, o custo médio por procedimento foi o mais alto registrado (R\$2.804), em comparação com a quimioterapia (R\$ 1.243) e a radioterapia (R\$966). A contextualização das informações deste estudo com dados gerais de gasto em cuidado oncológico (incluindo hospitalizações, quimioterapia e radioterapia) demonstra a relevância orçamentária da hospitalização. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; GUPTA et al., 2014; LI et al., 2014; NAZER et al., 2013)

Referente à evolução temporal do número de procedimentos e custos associados, os resultados corroboram o estudo de Santos *et al.*, que observou os custos relacionados a incidência de neoplasias em geral no contexto do SUS entre 2008 e 2018. Ao encontro do presente estudo, os autores também demonstraram um aumento estável das internações oncológicas no SUS ao longo do período observado. Com base nos dados extraídos deste, foi possível concluir que as internações por NH consistiram em 7,4% dentre as internações por todos os tipos de neoplasia e 11,5% do custo total, nos anos de 2010 a 2018. (SANTOS; MACIEL; OLIVEIRA, 2020) Dentre as possíveis razões para a tendência de aumento da frequência de internações por NH, estão o aumento da população e o aumento da expectativa de vida.

Em termos de distribuição geográfica, o INCA estima uma concentração de mais de 60% na Região Sudeste, dos casos de câncer no Brasil. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021) A proporção de internações por NH entre 2010 e 2019 não refletiu exatamente esta projeção, indicando uma proporção inferior das hospitalizações, cerca de 46%, na Região Sudeste. A mesma publicação do INCA indica também uma proporção diferente dos tipos de neoplasia, de acordo com as regiões do país. É possível, portanto, que as NH não sejam tão prevalentes na região Sudeste como outros tipos de câncer.

Além da discrepância nos casos, há também uma diferença no acesso ao sistema público de saúde, especialmente na região Norte, como observado pelos valores calculados de taxa de acesso nas UF da região e já apontado previamente. (DE OLIVEIRA et al., 2011) Assim como em relação aos gastos por hospitalizações por neoplasias no geral, as por NH também obtiveram custo total mais elevado nas regiões Sudeste e Nordeste. (SANTOS; MACIEL; OLIVEIRA, 2020) Além disso, como observado, houve uma concentração de internações no Estado de

Pernambuco, o que pode ser explicado pela atuação da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), uma das instituições pioneiras da hemorrede brasileira, que atualmente atende mais de 90% da demanda do SUS e presta também serviço a outros Estados da Região Nordeste. (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2022).

De acordo com dados do Observatório de Oncologia, que analisou a incidência de diferentes neoplasias, o linfoma não Hodgkin (C81) se apresentou como o mais incidente entre as NH. Ao contrário da incidência, a distribuição de hospitalizações demonstrou um número maior para a leucemia linfóide (C91). (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a) Possivelmente pelo fato de o linfoma não Hodgkin ser mais frequente em idosos e a leucemia linfóide apresentar maior incidência na população com até 20 anos de idade, é provável que a segunda doença seja mais prevalente e, portanto, com mais registros de internações, ainda que idosos apresentem uma maior frequência de internações oncológicas. A inelegibilidade de idosos ao transplante pode também impactar em menor número de internações por esta patologia. (SANTOS; MACIEL; OLIVEIRA, 2020; SOUSA-MUÑOZ et al., 2015)

Como limitações do estudo, pode-se destacar a ausência de um tratamento estatístico mais robusto e a aproximação realizada para os dados de São Paulo em 2011 e 2012, que pode representar uma imprecisão na análise.

A partir do ano de 2020, em função da pandemia por coronavírus, o cuidado ao paciente oncológico se tornou ainda mais desafiador, visto que por um lado lidava-se com uma infecção com alto poder de transmissão e efeitos severos resultando em escassez de recursos nos sistemas de saúde e por outro, pacientes que em sua maioria apresentam o sistema imune comprometido, seja por EAs do tratamento quimioterápico e/ou cirúrgico, ou pela sua própria condição. Foi demonstrado ainda, para pacientes com NH, uma mortalidade superior (14%) a pacientes não portadores de neoplasias (7%). (GARCÍA-SUÁREZ et al., 2020; VIJENTHIRA et al., 2020)

Desta forma, sugere-se que as projeções apresentadas neste estudo para os dois anos seguintes ao período em análise (2020 e 2021) estejam superestimadas, visto que em muitos casos o benefício possivelmente gerado pela internação foi superado pelo alto risco de infecção por coronavírus e por isso a taxa de

hospitalização foi reduzida para diversas patologias, incluindo o câncer. A frequência de transplante de células-tronco, por exemplo, reduziu em 62,5% no SUS, desde o início da pandemia. (ARAUJO et al., 2020; VIJENTHIRA et al., 2020)

A OMS indicou a carência de uma gestão eficaz do sistema de saúde como o maior fator de impacto na diferença de mortalidade por câncer entre países desenvolvidos e em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021) Alia-se a isso as evidências observadas pelo Observatório de Oncologia, que por meio de informações extraídas do Datasus, concluiu um aumento de incidência e mortalidade de algumas NH, contrariando tendências internacionais. (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019a) No contexto da pandemia, a gestão dos sistemas de saúde tornou-se ainda mais complexa. (ARAUJO et al., 2020)

Nesse sentido, os resultados provenientes deste estudo podem servir de subsídio para análises futuras, como por exemplo correlação com outros indicadores, clusterização das UF de acordo com o perfil observado, e planejamento orçamentário, na orientação de políticas públicas voltadas à gestão do cuidado ao paciente hemato-oncológico no SUS.

4.5 Conclusão

Apesar das limitações deste estudo, pode-se concluir que as hospitalizações por NH representam uma parcela significativa do orçamento do SUS dedicado ao cuidado dos pacientes acometidos por estas patologias. Foi observada ainda uma distribuição temporal relativamente estável ao longo dos anos, porém bastante heterogênea quando avaliada espacialmente pelos Estados brasileiros. Fica evidente a relevância do planejamento operacional e de acesso à assistência no sistema público de saúde no Brasil, dada as diferenças regionais observadas, que podem ser resultado de um processo histórico de organização da atenção à saúde no país. Espera-se que este estudo contribua para o desenvolvimento de análises estatísticas robustas voltadas ao aprimoramento da gestão dos serviços de saúde neste âmbito.

5 ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE DO DARATUMUMABE NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO EM PACIENTES NÃO ELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS, NA PERSPECTIVA DO SUS

5.1 Introdução

Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo (MM), sinônimo de mieloma e mieloma de células plasmáticas, é uma neoplasia maligna de origem hematopoiética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. (ABHH, 2020; BRASIL, 2015)

Trata-se de uma doença clonal de plasmócitos, que se produzem em excesso um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M. A avaliação do componente M é importante para o diagnóstico e no seguimento do paciente com MM (BRASIL, 2015). A produção em excesso de anticorpos anormais pelos plasmócitos diferenciados provoca redução do número de anticorpos normais, dessa forma os indivíduos com MM tornam-se mais susceptíveis a infecções. Os fragmentos de anticorpos anormais com frequência depositam-se nos rins, podendo lesá-los e levar à insuficiência renal. Além dessas, algumas manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico são (ABHH, 2020; BRASIL, 2015; OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019b):

- (1) Dor óssea principalmente em tórax e coluna induzida pela movimentação – Déficit motor ou sensitivo, fraturas patológicas, redução da altura;
- (2) Síndrome de Fanconi adquirida: disfunção tubular proximal - Fosfatúria, glicosúria e aminoacidúria;
- (3) Anemia normocítica normocrômica ou macrocítica - Palidez, astenia e cansaço;
- (4) Hipercalemia - Anorexia, náusea, vômitos, constipação, fraqueza, polidipsia, poliúria, confusão, coma, encurtamento do intervalo QT, bradicardia, hipertensão;

- (5) Síndrome de hiperviscosidade - Borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, tontura, zumbido, surdez súbita, diplopia, ataxia, confusão, alteração de consciência, acidente vascular cerebral ou coma.

Essa neoplasia apresenta maior prevalência em indivíduos idosos. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos. A incidência anual da doença em pessoas com menos de 50 e 30 anos é, respectivamente, de 1,3 e 0,1 casos/100.000 habitantes, e no último levantamento, de 2007-2011, não foram observados casos com idade inferior a 25 anos. A incidência aumenta com a idade, atingindo 36,1/100.000 habitantes/ano após os 70 anos. (BRASIL, 2015)

O MM corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das NH. No Brasil, foram registrados 27.100 novos casos de MM, nos anos de 2008 a 2017. Notou-se maior frequência em pacientes do sexo masculino (52%), de cor branca e a mediana de idade observada foi de 63 anos ao diagnóstico. A maioria dos casos foi identificada nas regiões Sudeste e Sul do país, provavelmente por consequência do maior número de habitantes, tendência de maior prevalência do MM em centros urbanos e de um melhor acesso ao diagnóstico nessas localidades. Existe um aumento da mortalidade pela doença no país no período entre 2005 e 2015, evidenciando a necessidade de políticas públicas voltadas à assistência à saúde relacionada ao MM. (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2019b)

Tratamento atual no Brasil/SUS

Os principais objetivos do tratamento do MM são destruir as células plasmáticas anormais, prevenir e aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida, prolongar a sobrevida do paciente e alcançar o controle da doença, minimizando os eventos adversos (EAs) do tratamento. Em pacientes assintomáticos, não há indicação de tratamento, porém eles devem ser cuidadosamente monitorados quanto à progressão da doença e comprometimento dos órgãos. (BRASIL, 2015; FONSECA et al., 2017; PICOT et al., 2011)

O MM é tipicamente sensível a uma variedade de medicamentos citotóxicos, tanto no tratamento inicial ou na doença em recidiva. As respostas são transitórias, e

não é considerada curável com abordagens atualmente disponíveis. O tratamento do MM vem evoluindo com a introdução de novos medicamentos, tais como bortezomibe e lenalidomida. Essas terapias têm sido associadas à um aumento na expectativa de vida dos pacientes. (KUMAR et al., 2014, 2020; L.P. et al., 2013)

Os pacientes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. A escolha do tratamento de primeira linha depende de uma combinação de diversos fatores, incluindo a idade, comorbidade, fatores sociais e desempenho do paciente. A terapia primária seguida de altas doses de quimioterapia associada ao TCTH será o tratamento de escolha se for apropriado para o paciente. (BRASIL, 2015; J. et al., 2011; KUMAR et al., 2020) Serão potencialmente elegíveis para TCTH os doentes que atenderem a todos os seguintes requisitos: idade menor que 75 anos; bilirrubina direta de até 2,0mg/dL; creatinina sérica de até 2,5mg/dL, a menos que em diálise crônica estável; d) capacidade funcional (escala Zubrod) 0, 1 ou 2, exceto se comprometida principalmente por dor óssea; e função cardíaca preservada (classe funcional I ou II, da escala New York Heart Association). (BRASIL, 2015)

Para pacientes idosos, com idade acima de 75 anos, não elegíveis para quimioterapia de alta dose e transplante de células-tronco, a abordagem do tratamento mudou substancialmente com a introdução dos medicamentos: Talidomida, Bortezomibe (Velcade®), Lenalidomida (Revlimid®). Embora melfalano/prednisona (MP) ainda seja uma opção para esses pacientes, estudos clínicos randomizados e protocolos internacionais recomendam como primeira linha de tratamento as seguintes combinações: melfalano/prednisona/talidomida (MPT) e bortezomibe/melfalano/ prednisona (VMP). (BRASIL, 2015; KUMAR et al., 2020)

Daratumumabe

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à glicoproteína transmembrana CD38, expressa em células linfoides, mieloides e em outros tecidos não-hematológicos. Essa proteína é hiperexpressa em células de MM e desempenha diversas funções, como adesão celular, transdução de sinal e

indução de secreção de interleucinas. Observou-se *in vitro*, a partir de amostras coletadas da medula óssea de pacientes de MM, que o daratumumabe possui atividade no microambiente da medula óssea e possui citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos. (SANCHEZ et al., 2016)

O acréscimo do daratumumabe aos regimes atuais de tratamento do MM demonstrou resultados positivos quanto ao aumento de sobrevida, no ensaio clínico ALCYONE. (MATEOS et al., 2020) Este incluiu pacientes com MM, não elegíveis ao TCTH e demonstrou os principais desfechos relacionados à inclusão do daratumumabe ao esquema quimioterápico que consiste em bortezomibe, melfalano e prednisolona. A taxa de sobrevida global (SG) em 36 meses foi estimada em 78% no grupo tratado com daratumumabe e 67,9% no grupo que não recebeu esse medicamento, e a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 50,7% e 18,5%, respectivamente. (MATEOS et al., 2020)

Este medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a indicação observada no ensaio clínico ALCYONE, porém não está incorporado ao sistema público de saúde no Brasil. A incorporação de um medicamento de alto custo no SUS, deve ser avaliada com cautela de forma que seus princípios de universalidade e integralidade sejam preservados. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014) Os benefícios clínicos devem ser claros, ainda mais considerando a finitude orçamentária e o custo de oportunidade envolvido em tal decisão. Embora o uso de novas tecnologias oncológicas possa representar um incremento em efetividade clínica, por vezes estão associadas a um custo desproporcionalmente elevado. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2014)

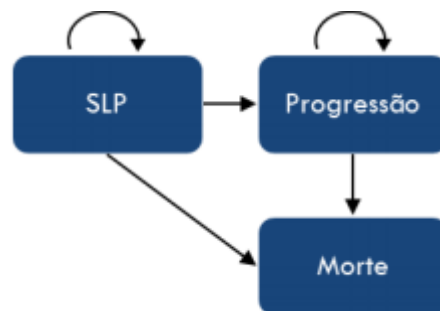
O objetivo do presente estudo é realizar uma análise custo-efetividade do esquema de daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona (D-VMP), comparado com o mesmo esquema sem o daratumumabe (VMP), no tratamento do MM em pacientes não elegíveis para TCTH, na perspectiva do SUS, considerando utilidades, EAs e efetividade

5.2 Metodologia

5.2.1 Descrição do modelo

Desenvolveu-se um modelo de sobrevida particionado para calcular o custo-efetividade do daratumumabe em combinação com bortezomibe, melfalano e prednisona (D-VMP) em comparação com o bortezomibe em combinação com melfalano e prednisona (VMP). Diferentemente dos modelos de Markov, os modelos de sobrevivência particionados não exigem cálculo explícito ou uso de probabilidades de transição, mas estimam o tempo gasto em vários estados de saúde com base na área abaixo da curva em análise. Nosso modelo consistiu em três estados: (1) sobrevida livre de progressão (SLP); (2) sobrevida pós-progressão (SPP); e (3) morte, como mostra a Figura 1.

Figura 1. Estados de saúde e transições considerados no modelo.



Fonte: A autora, 2022.

A proporção de pacientes em cada um desses estados de saúde ao longo do tempo foi estimada usando funções de sobrevida para SLP e SG, enquanto a SPP foi estimada subtraindo a SLP da SG. Os anos de vida previstos foram estimados como a área sob a curva da SG. O horizonte temporal do estudo é de 30 anos e o ciclo foi ajustado para 42 dias (seis semanas), de acordo com os ciclos do tratamento.

O modelo incluiu os custos diretos totais esperados de anos de vida útil (LYs) totais e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Estimou-se a razão custo-efetividade de D-VMP em comparação ao VMP, dividindo-se a diferença nos

custos diretos totais esperados pela diferença de efetividade correspondente (ou seja, LYs ou QALYs). O modelo foi programado no Microsoft Excel® 2019. O cenário principal calculado incluiu uma taxa de desconto de 3%. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014)

O presente estudo utilizou dados anônimos e disponibilizados publicamente, portanto não foi necessário submeter o projeto à avaliação de um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme Portaria n.º 466, de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.(MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE., 2012)

5.2.2 Parâmetros do modelo e fontes de dados

Regimes

Os dados de desfechos clínicos utilizados no modelo foram extraídos do ensaio clínico ALCYONE. (MATEOS et al., 2018) Neste estudo, os pacientes foram randomizados, de acordo com o acréscimo ou não do daratumumabe ao esquema VMP, na proporção de 1:1, de acordo com o estágio de doença do International Staging System (ISS) (I, II ou III, com estágios superiores indicando um pior prognóstico; os estágios são determinados com base nos níveis de albumina e β 2-microglobulina), região geográfica (Europa vs. outro) e idade (<75 anos vs. $\geq$ 75 anos). As atribuições de tratamento não foram cegadas.

Todos os pacientes receberam até nove (42 dias) ciclos de bortezomibe subcutâneo ($1,3 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal, duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 do ciclo 1 e uma vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 dos ciclos 2 a 9), melfalano oral (9 mg/m^2 , uma vez ao dia nos dias 1 a 4 de cada ciclo) e prednisona oral (60 mg por m^2 , uma vez ao dia nos dias 1 a 4 de cada ciclo).

No grupo experimental, o daratumumabe intravenoso na dose de 16 mg/kg de peso corporal foi administrado com dexametasona oral ou intravenosa na dose de 20 mg uma vez por semana no ciclo 1, a cada 3 semanas nos ciclos 2 a 9, e a cada 4 semanas daí em diante até a progressão da doença ou efeitos tóxicos

inaceitáveis. A dexametasona na dose de 20 mg foi substituída por prednisona no dia 1 de cada ciclo.

Sobrevida

Dados de SG e SLP foram extraídos das curvas de sobrevida publicadas na atualização do ensaio clínico ALCYONE para ambos os braços do modelo, com a utilização do *software* Engauge Digitizer®. Utilizou-se, então, o método de Guyot para, com os dados extraídos, reconstruir as curvas no *software* R. (GUYOT et al., 2012) As curvas foram também extrapoladas para o horizonte temporal adotado neste estudo, de 30 anos, realizando-se o ajuste paramétrico, pela a distribuição adequada para a extrapolação de cada curva.

Estimativas de custo

Foram incluídos os custos diretos relacionados aos tratamentos utilizados no ensaio clínico e ao protocolo de cuidado ao paciente com MM não elegível ao TCTH, publicado pelo Ministério da Saúde, que incluíram consultas, exames e demais. Incluiu-se também os custos gerados pelos eventos adversos. (BRASIL, 2015; MATEOS et al., 2020)

Para o cálculo do custo dos tratamentos, foi necessário estimar o peso e a superfície corporal médios da população de interesse. Considerando a idade como maior impeditivo para a realização do transplante, coletou-se as medianas de peso e altura para a faixa etária de 75 anos ou mais, no Brasil. Com aplicação da fórmula exposta a seguir, concluiu-se que esta população apresenta superfície corporal média de 1,67 m², baseando-se na altura média entre ambos os sexos, de 63kg e 159,25 cm.

$$\text{Superfície corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Peso (kg)} \times \text{Altura (cm)}}{3600}} \quad (1)$$

Os cálculos dos tratamentos, descritos nas tabelas 2 e 3, foram realizados com base nessas estimativas e de acordo com o protocolo executado pelo ensaio clínico ALCYONE.

Embora o cenário principal do estudo não tenha considerado o fracionamento das ampolas (bortezomibe e daratumumabe), essa possibilidade também foi calculada como um cenário alternativo.

O custo da ampola de bortezomibe (3,5 mg) foi estabelecido em R\$ 1.853,33 e do daratumumabe (1800mg) em R\$ 23.118, de acordo com o Portal de compras do Governo Federal.(BRASIL, 2022) O custo do melfalano foi estabelecido em R\$4,64 por comprimido e da prednisona em R\$0,16 por comprimido. (BRASIL, 2022)

Considerou-se também o custo do pré-tratamento administrado ao braço intervenção, que consistiu em uma dose oral de 20mg de dexametasona. Esta administração foi estimada em 5 comprimidos de 4mg, no valor de R\$62,55 cada. (BRASIL, 2022) Além disso, esse grupo também recebeu terapia de manutenção de daratumumabe apenas, com ciclo estimado em R\$ 34.677 sem fracionamento e R\$ 19.419,12, com fracionamento, com base no valor da ampola mencionado.

Tabela 2. Custos dos tratamentos em reais, não considerando fracionamento das ampolas.

	Melfalano	Prednisona	Bortezomibe ciclo 1	Daratumumabe ciclo 1	Bortezomibe ciclos 2 a 9	Daratumumabe ciclos 2 a 9	Total ciclo 1	Total ciclo 2 a 9	Total 9 ciclos
D-VMP	148,48	3,2	14.826,64	138.708	7.413,32	46.236	153.686,3	53.801	584.094,3
VMP	148,48	3,2	14.826,64	0	7.413,32	0	14.978,32	7.565	75.498,32

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 3. Custos dos tratamentos em reais, considerando fracionamento das ampolas.

	Melfalano	Prednisona	Bortezomibe ciclo 1	Daratumumabe ciclo 1	Bortezomibe ciclos 2 a 9	Daratumumabe ciclos 2 a 9	Total ciclo 1	Total ciclo 2 a 9	Total 9 ciclos
D-VMP	148,48	3,2	9.196,753	77.676,48	4.598,376	25.892,16	87.024,91	30.642,22	332.162,6
VMP	148,48	3,2	9.196,753	0	4.598,376	0	9.348,433	4.750,056	47.348,88

Fonte: A autora, 2022.

Os cálculos de custos diretos associados ao tratamento medicamentoso do MM em pacientes não elegíveis para o TCTH foram feitos para este número de pacientes. A busca dos preços e cálculo do custo anual, pelo SIGTAP, dos exames mensais e o valor anual, encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Preços e custos referentes aos exames laboratoriais, exames de imagem, hematológicos e de genética preconizados para o diagnóstico e para acompanhamento (mensalmente e anual).

Exames e Consulta	Valor Unitário (R\$)	Frequência Anual	Custo Anual/por paciente (R\$)
Consulta	21,98	13	285,74
Hemograma completo	4,11	13	53,43
Dosagem de glicose	1,85	13	24,05
Dosagem de ácido úrico	1,85	1	24,05
Bioquímica sérica	9,06	13	117,78
Eletrólitos	10,91	13	141,83
Hepatograma	11,55	1	11,55
Coagulograma	18,68	1	18,68
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	2,73	13	35,49
Proteína C Reativa (PCR)	2,83	1	2,83
β2-Microglobulina	13,55	1	13,55
Concentrações séricas			
Dosagem de	60,73	13	789,49

imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM)			
Eletroforese de proteínas	4,42	13	57,46
Imunofixação de proteínas séricas	17,16	1	17,16
Concentrações na urina			
Proteinúria de 24 horas	2,04	1	2,04
Eletroforese de proteínas em urina de 24 horas	4,44	1	4,44
Imunofixação de proteínas em urina de 24 horas	17,16	1	17,16
Dosagem de cadeias leves (<i>kappa</i> e <i>lambda</i>) em urina de 24 horas	2,40	1	2,40
Clearence de Creatinina	3,51	1	3,51
Mielograma	5,79	1	5,79
Biópsia de medula óssea (BMO)	200,00	1	200,00
Citometria de fluxo de aspirado de medula óssea	80,00	1	80,00
Citogenética convencional	160,00	1	160,00
FISH	-	1	-

Inventário ósseo			
(radiografia de esqueleto)	86,32	2	172,64
Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	268,75	1*	268,75
Parasitológico das fezes	1,65	1	1,65
Total	1.232,30	-	2.511,47

Fonte: Adaptado de SIGTAP, 2022 e BRASIL, 2015.

De acordo com definição estabelecida pela *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), EAs de grau 3 ou 4 são compatíveis com internação. Para o cálculo dos custos diretos gerados pelos EAs, a frequência de EAs desses graus observada no ensaio clínico ALCYONE foi utilizada como a frequência de hospitalizações, como exposto na tabelaTabela 5. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017) Esse dado foi então multiplicado ao custo médio por hospitalização por MM (excluindo-se as internações por transplante), R\$1.480, de acordo com dados do SIH/SUS para o ano de 2019. Este cálculo foi realizado para os pacientes em SLP.

Para os primeiros 37 ciclos do modelo, período de observação do ensaio clínico, a frequência registrada baseada em 100% da coorte foi multiplicada pelo valor de R\$1.480 e então dividida por 37, de forma que se incluiu um valor médio por ciclo relacionado às internações por EA, de forma independente da proporção estimada de pacientes por ciclo. Para os ciclos seguintes, a partir do 38º, a frequência média dos EAs foi multiplicada pela proporção de pacientes por ciclo e pelo valor médio por hospitalização (R\$1.480).

Utilidades

Os dados de utilidade incluídos no modelo foram extraídos do estudo de USMANI e colaboradores, no valor de 0,65 para SLP e 0,59 para SPP. (USMANI et al., 2016)

O impacto dos eventos adversos na qualidade de vida foi considerado por meio da multiplicação do decréscimo na utilidade por evento adverso, ajustado pela sua duração (proporção do ciclo), pela proporção de pacientes afetados.

Os EAs observados no ALCYONE, de graus 3 ou 4, com frequência de $\geq 5\%$ e diferença mínima de 2% entre os braços do estudo, foram incluídos, bem como a frequência de cada um. A sua duração média em dias e o decréscimo da utilidade devido a cada EA foram extraídos do ensaio clínico CASTOR, na ausência dessas informações no ALCYONE. (SPENCER et al., 2018)

Calculou-se, o decréscimo da utilidade por ciclo, no valor de 0,033 para ambos os braços do estudo.

Tabela 5. Frequência, decréscimo de utilidade e média de duração em dias de cada evento adverso de grau 3 ou 4 incluído no estudo.

Evento adverso	Frequência	Redução da utilidade	Duração (dias)
	D-VMP/VMP (%)		
Neutropenia	39,9/38,7*	0,145**	13,2**
Trombocitopenia	34,4/37,6*	0,008**	14,1**
Anemia	15,9/19,8*	0,25**	10,7**
Neuropatia periférica	1,4/4*	0,065**	8**
Pneumonia	11,3/4*	0,19**	7**

Fonte: Adaptado de MATEOS et al., 2020*; ZENG et al., 2021**.

5.2.3 Análises

Calculou-se a razão custo-efetividade incremental (RCEI) do cenário principal, bem como análises de sensibilidade para avaliar o grau de incerteza dos parâmetros de entrada e a robustez do modelo.

A análise de sensibilidade univariada demonstrou o impacto da variação dos parâmetros de entrada sobre o resultado da RCEI. Para tal, assumiu-se uma

variação de 20% dos dados de custo e os dados de utilidade variaram de acordo com um intervalo de confiança de 95%. (LI et al., 2021)

Realizou-se também 10.000 simulações de Monte Carlo para o cálculo da análise de sensibilidade probabilística (PSA). Nestas, os parâmetros de entrada variaram simultaneamente de acordo com a distribuição normal.(ZENG et al., 2021) A PSA foi utilizada para a elaboração da curva de aceitabilidade, considerando R\$1.000.000,00/QALY como *threshold* máximo.

5.3 Resultados

CURVAS

Os dados de sobrevida utilizados, incluindo a distribuição selecionada para cada curva, com seus respectivos parâmetros para extrapolação, estão expostos na Tabela 6.

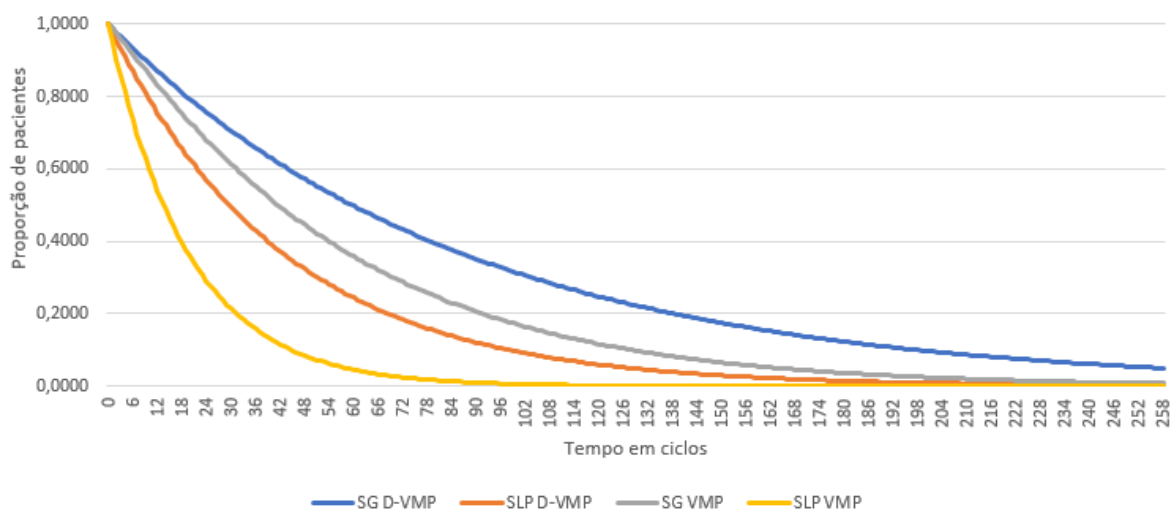
Tabela 6. Distribuições e respectivos parâmetros utilizados na extrapolação das curvas de sobrevida.

Curva	Distribuição selecionada	Parâmetros
SG D-VMP	Exponencial	$\Lambda = 0,00831$
SG VMP	Weibull	ln forma = 1,06650 ln escala = 81,989
SLP D-VMP	Exponencial	$\Lambda = 0,01679$
SLP VMP	Exponencial	$\Lambda = 0,03678$

Fonte: A autora, 2022.

Com base nos dados observados na tabela, as curvas foram então reconstruídas no Microsoft Excel®, como apresentado no Gráfico 15.

Gráfico 15. Curvas de sobrevida extrapoladas.



Fonte: A autora.

CÁLCULO RCEI

Para o caso-base avaliado, não considerando fracionamento dos medicamentos, a média dos custos totais gerados pelo tratamento com D-VMP foi de R\$ 197.486,21, comparado com R\$ 26.404,24 do VMP, resultando em R\$ 171.081,97 de custos incrementais, em média. Estimou-se a média de anos de vida ganhos em 7,51 para o braço D-VM e de 5,54 para o VMP, gerando, um aumento de R\$ 87178,08 por ano de vida ganho. Considerando o ajuste deste cálculo para a qualidade de vida relacionada à saúde, a média de QALY do grupo experimental foi de 3,76, comparados com 2,89 do grupo controle. Estes valores resultaram em uma RCEI de R\$ 195.865,14 por QALY, conforme demonstrado no quadro 2, que também apresenta valores referentes ao mesmo cenário sem desconto.

Quadro 2. Resultados de custos totais, anos de vida ganhos, anos de vida ajustados pela qualidade e razão da custo-efetividade incremental, com e sem desconto.

	Custos de Tratamento	QALYs	Anos de Vida	Custo/QALY Ganho	Custo/Ano de Vida Ganho
VMP	R\$ 26.404,24	2,89	5,54	-	-
D-VMP	R\$ 197.486,21	3,76	7,51	R\$ 195.865,14	R\$ 87.178,08
Sem desconto					
	Custos de Tratamento	QALYs	Anos de Vida	Custo/QALY Ganho	Custo/Ano de Vida Ganho
VMP	R\$ 27.999,21	3,91	6,52	-	-
D-VMP	R\$ 220.615,33	5,68	9,4	R\$ 108.996,72	R\$ 67.023,36

Fonte: A autora, 2022.

Calculou-se também um cenário alternativo, considerando a possibilidade de fracionamento das ampolas de daratumumabe e de bortezomibe. Para este cenário, os custos gerados foram de R\$120.004,29 para D-VMP e de R\$23.785,47 para VMP. Neste caso, a RCEI passou a R\$110.157,21 por QALY e R\$ 49.030,13 por ano de vida ganho.

ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

De acordo com a análise de sensibilidade determinística, observou-se que os parâmetros cuja alteração têm mais impacto no resultado são a taxa de desconto e utilidade e custos de tratamento referentes ao braço D-VMP. As demais variações da RCEI de acordo com a alteração de outros parâmetros de entrada estão representadas no Quadro 3 e no Gráfico de Tornado.

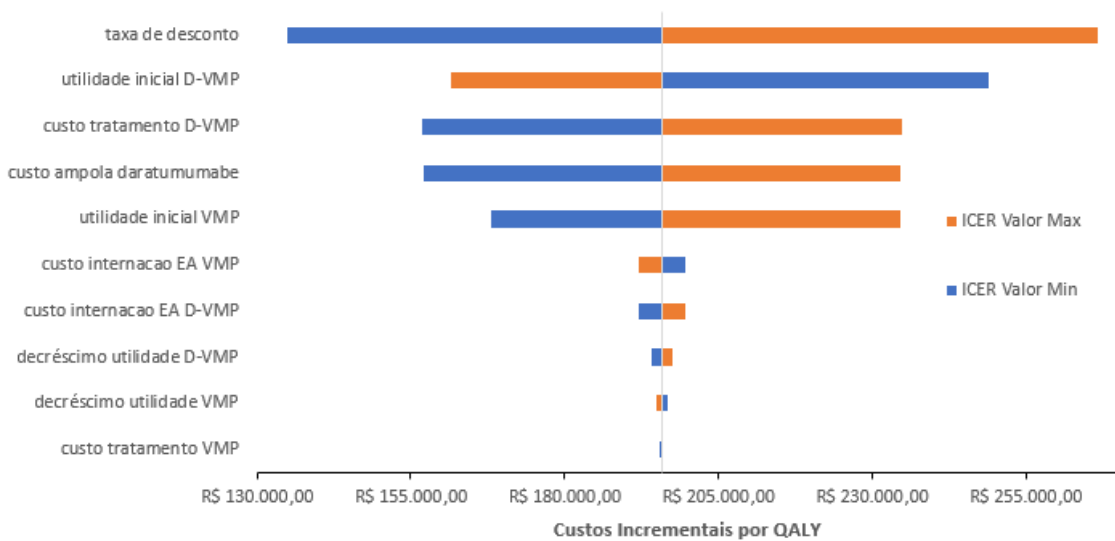
Quadro 3. Análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro de entrada	RCEI Valor Mín	RCEI Valor Máx	Diferença
custo tratamento VMP	R\$ 195.683,28	R\$ 196.047,01	R\$ 363,73
decrécimo utilidade VMP	R\$ 196.757,08	R\$ 194.981,25	-R\$ 1.775,84
decrécimo utilidade D-VMP	R\$ 194.172,94	R\$ 197.587,10	R\$ 3.414,16
custo internação EA D-VMP	R\$ 192.071,69	R\$ 199.658,59	R\$ 7.586,90
custo internação EA VMP	R\$ 199.690,19	R\$ 192.040,10	-R\$ 7.650,09
utilidade inicial VMP	R\$ 168.093,83	R\$ 234.628,93	R\$ 66.535,10
custo ampola daratumumabe	R\$ 157.059,46	R\$ 234.670,82	R\$ 77.611,36
custo tratamento D-VMP	R\$ 156.877,59	R\$ 234.852,69	R\$ 77.975,09

utilidade inicial D-VMP	R\$ 248.934,09	R\$ 161.447,09	-R\$ 87.487,00
taxa de desconto	R\$ 135.032,45	R\$ 266.637,45	R\$ 131.605,00

Fonte: A autora, 2022.

Gráfico 16. Diagrama de tornado com representação da análise de sensibilidade determinística.

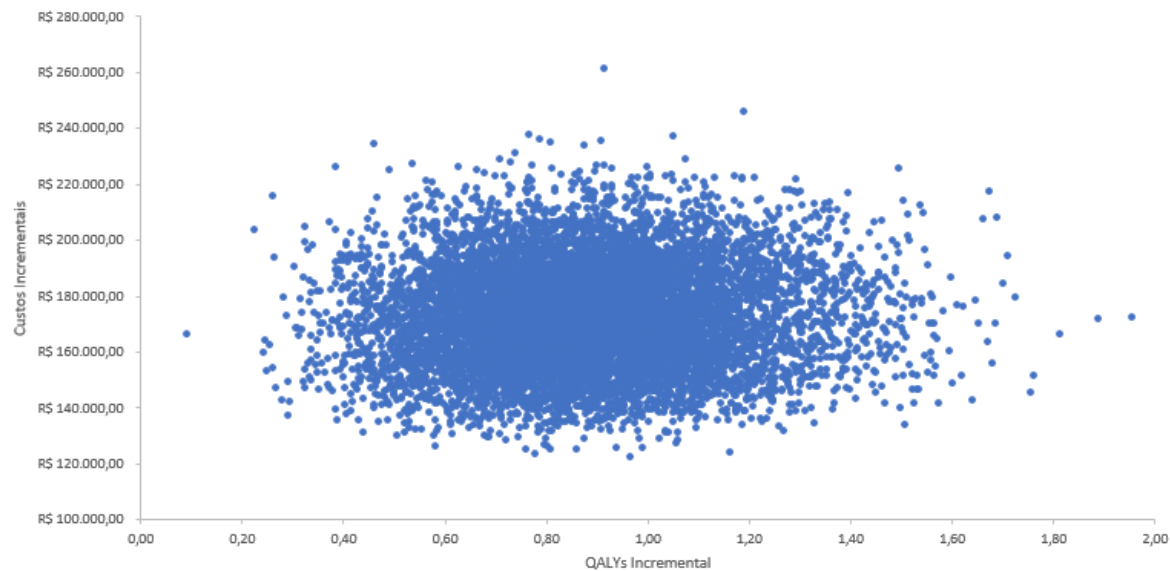


Fonte: A autora, 2022.

O

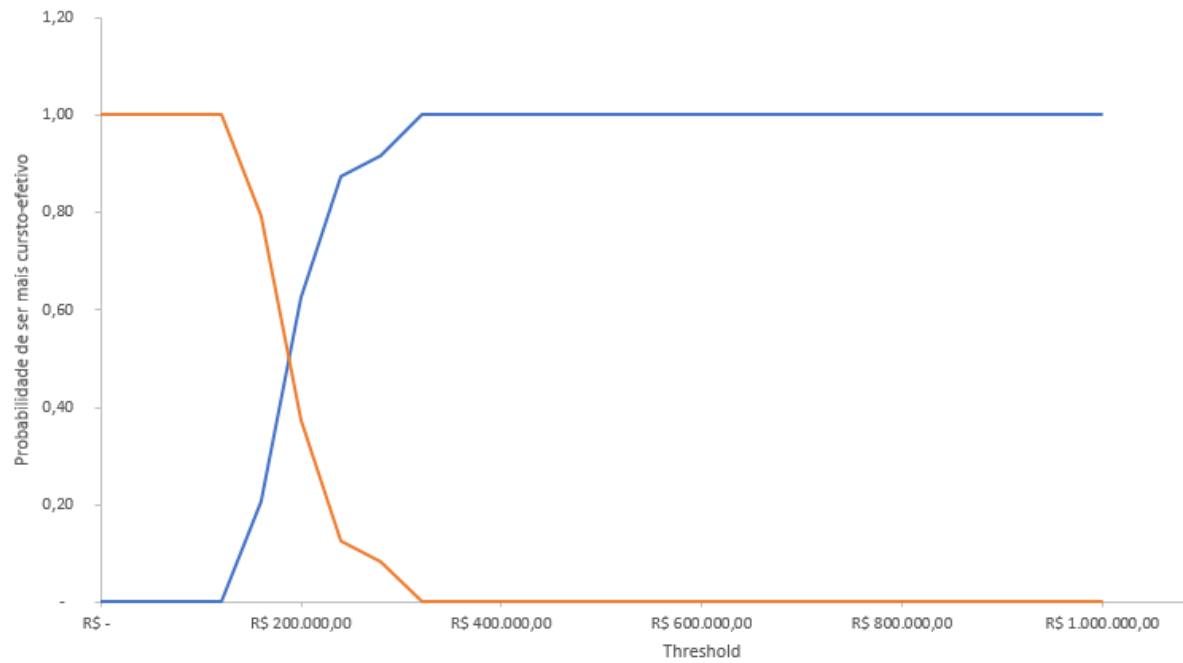
Gráfico 17 17 apresenta os resultados obtidos com a PSA e demonstra a concentração dos pontos no quadrante 1. Por meio desta, gerou-se a curva de aceitabilidade, que pode ser observada no Gráfico 18. Para valores de RCEI a partir de aproximadamente R\$188.000,00, a terapia com D-VMP passa a ter maior probabilidade de ser custo-efetiva, conforme demonstrado na análise do caso-base. No entanto, para limiares de disposição a pagar equivalentes a 3 vezes o PIB *per capita*/QALY ganho, a probabilidade desta terapia ser custo-efetiva é zero.

Gráfico 17. Gráfico de dispersão com representação da PSA.



Fonte: A autora, 2022.

Gráfico 18. Curva de aceitabilidade.



Fonte: a autora, 2022.

5.4 Discussão

Este estudo tratou do desenvolvimento de um modelo de simulação para avaliar o custo-efetividade da adição do daratumumabe ao VMP, atual esquema de tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde, aos pacientes portadores de MM não elegíveis ao TCTH e não previamente tratados. Observou-se que, considerando como limiar de aceitabilidade o triplo do valor de R\$40.688,1, referente ao PIB *per capita*, esta inclusão não é custo-efetiva, de acordo com os resultados gerados pela PSA. (IBGE, 2022) Uma redução de aproximadamente 44% no custo da tecnologia, cerca de R\$10.073, tornaria o D-VMP uma estratégia custo-efetiva, considerando o limiar estipulado.

Cabe ponderar que o limiar de aceitabilidade neste caso pode ser discutível, uma vez que se trata da avaliação de um medicamento órfão. Outras ferramentas para análise de decisão poderiam complementar os resultados encontrados, de forma a atender diferentes perspectivas no processo decisório, como faz a análise de decisão multicritério (MCDA). (ADUNLIN et al., 2015; THOKALA et al., 2016) Além disso, vale mencionar que a tecnologia esteve dentro do limiar quando considerada a análise eu levou em consideração apenas anos de vida ganhos como efetividade, uma vez que o QALY pode não ser tão relevante em avaliações de tecnologias voltadas ao tratamento de doenças de sobrevida relativamente curta.

O custo-efetividade da adição do daratumumabe ao esquema VMP foi também avaliado em outras publicações, considerando o cenário de outros países. O estudo de Blommestein *et al.* avaliou diversas possíveis combinações de tratamentos de primeira, segunda e terceira linha para essa população. De acordo com os resultados obtidos, que adotaram como caso base a utilização do VMP como primeira linha, o D-VMP foi a opção mais custo-efetiva para pacientes que não fossem elegíveis ao esquema VMP combinado com talidomida. (BLOMMESTEIN et al., 2021) Esta diferença no custo-efetividade em relação ao presente estudo está provavelmente ligada tanto aos autores terem analisado a tecnologia também para segunda e terceira linhas de tratamento, como também à

localidade dos estudos e consequentemente os limiares de aceitabilidade serem distintos.

Por este mesmo motivo, bem como o presente estudo concluiu para o cenário brasileiro, Zeng *et al.* (ZENG *et al.*, 2020) encontraram que também para o cenário chinês, o D-VMP se mostrou acima dos limiares de aceitabilidade, quando comparado ao VMP. Já o estudo de Li *et al.*, que adotou como perspectiva um pagador dos EUA, concluiu que o D-VMP é uma estratégia custo-efetiva em relação ao VMP, quando considerado o valor de U\$150.000/QALY. (LI *et al.*, 2021) No cenário brasileiro, o D-VMP passaria a ser custo-efetivo a partir de aproximadamente R\$188.000,00/QALY, um valor, portanto, substancialmente inferior.

Algumas limitações do modelo relacionadas aos parâmetros de entrada utilizados podem impactar em sua precisão. Os dados de sobrevida são uma estimativa, uma vez que o ensaio clínico não acompanhou os pacientes por todo o horizonte temporal do modelo. Além disso, esses dados não foram observados exclusivamente em pacientes brasileiros.

Embora dados de qualidade de vida dos pacientes participantes do ALCYONE tenham sido publicados, estes não estão expressos em valores de utilidade e, portanto, coletou-se essas informações de outro ensaio clínico, que avaliou pacientes com MM refratário ou em recaída.(MATEOS *et al.*, 2020; SPENCER *et al.*, 2018) Deste estudo, extraiu-se também as durações dos EAs e decréscimos na utilidade, que, portanto, podem não refletir precisamente a realidade da população observada no modelo. Considerou-se apenas EAs graves e os custos por hospitalização são também uma aproximação, visto que se trata de uma média do custo de todas as internações por MM no ano de 2019, sem distinção por elegibilidade ao transplante ou modalidade de tratamento. Os dados de custo diretos de rotina podem não estar atualizados nos sistemas oficiais, estando possivelmente subestimados.

No que diz respeito a limitações na concepção do modelo, este não incluiu fatores como descontinuação e terapias subsequentes. Acrescenta-se a isso a comparação ser limitada a duas possibilidades de tratamento, sem avaliar todas as possibilidades de terapia.

Ainda que o estudo apresente limitações e o alto custo da tecnologia gere forte impacto nos resultados, vale ressaltar a relevância de se avaliar alternativas terapêuticas para os pacientes em questão, uma vez que são inelegíveis ao padrão-ouro de tratamento para sua condição. Especialmente em casos como esse, faz-se necessária a disponibilidade de diferentes esquemas quimioterápicos.

CONCLUSÃO

No presente estudo avaliou-se economicamente o esquema de tratamento utilizando daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona, comparado com o mesmo esquema sem o daratumumabe, no tratamento do MM em pacientes não elegíveis ao TCTH e não previamente tratados, na perspectiva do SUS.

Foi possível observar, com base nos dados do ALCYONE, que a adição do daratumumabe ao VMP no tratamento desses pacientes pode aumentar SLP e SG. Dados os benefícios clínicos, agências internacionais como EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*) estabeleceram como protocolo de tratamento para pacientes não previamente tratados, elegíveis ou não ao TCTH, o uso do daratumumabe em associação ao VMP ou ao esquema de lenalidomida e dexametasona. (EMA, 2022; FDA, 2022)

Considerados os custos relacionados a esta tecnologia e ao manejo do paciente no cenário brasileiro, no entanto, a estratégia que inclui este medicamento está aparentemente acima do limiar de aceitabilidade adotado pelo SUS. Para que esta estratégia seja custo-efetiva no cenário observado, a tecnologia precisaria sofrer uma redução no custo de quase 50%.

REFERÊNCIAS

ABHH. Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas: Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. [S. l.], 2020.

ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. 2021. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

ADUNLIN, Georges; DIABY, Vakaramoko; MONTERO, Alberto J.; XIAO, Hong. Multicriteria decision analysis in oncology. *Health Expectations*, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 1812–1826, 2015. DOI: 10.1111/HEX.12178. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hex.12178>. Acesso em: 18 nov. 2021.

ARAUJO, Sérgio Eduardo Alonso; LEAL, Alessandro; CENTRONE, Ana Fernanda Yamazaki; TEICH, Vanessa Damazio; MALHEIRO, Daniel Tavares; CYPRIANO, Adriana Serra; CENDOROGLO NETO, Miguel; KLAJNER, Sidney. Impacto da COVID-19 sobre o atendimento de pacientes oncológicos: experiência de um centro oncológico localizado em um epicentro Latino-Americano da pandemia. *Einstein (São Paulo)*, [S. l.], v. 19, p. eAO6282, 2020. DOI: 10.31744/EINSTEIN_JOURNAL/2021AO6282. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/eins/a/VFchpPrYBTJBmDgrbPpFFtk/?lang=pt>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BARBOSA, Jarbas et al. Avaliação do sistema de informações hospitalares - SIH/SUS como fonte complementar na vigilância e monitoramento de doenças de notificação compulsória. *Informe Epidemiológico do Sus*, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 67–86, 2000. DOI: 10.5123/S0104-16732000000200002. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16732000000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 18 nov. 2021.

BLOMMESTEIN, Hedwig M.; FRANKEN, Margreet G.; VAN BEURDEN-TAN, Chrissy H. Y.; BLIJLEVENS, Nicole M. A.; HUIJGENS, Peter C.; SONNEVELD, Pieter; UYL-DE GROOT, Carin A.; ZWEEGMAN, Sonja. Cost-effectiveness of Novel Treatment Sequences for Transplant-Ineligible Patients with Multiple Myeloma. *JAMA Network Open*, [S. l.], v. 4, n. 3, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3497.

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Acessado em 20 de julho de 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Disponível em: <<<http://datasus.saude.gov.br/>>> Acessado em 15 de junho de 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica Brasília, Ministério da Saúde, , 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_sau_de_2009.pdf.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). 2022. Disponível em: <https://www.yalemedicine.org/conditions/blood-cancers>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 708, de 6 de Agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Diário Oficial [da] União República Federativa do Brasil, [S. l.], p. 38, 2015.

BRASIL. Portal de Compras do Governo Federal Compras Governamentais. 2022. Disponível em: <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>. Acesso em: 10 out. 2014.

CERQUEIRA, Daniel R. C.; ALVES, Paloma P.; COELHO, Danilo S. C.; REIS, Milena V. M.; LIMA, Adriana S.; ANÁLISE, Lv_185285_Uma; INDD, Base_Inicio. Uma Análise da Base de Dados do Sistema de Informação Hospitalar entre 2001 e 2018. [S. l.], 2019. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br>. Acesso em: 18 nov. 2021.

COLET DA SILVA, Francielen; DA, Lucinea; ARAÚJO, Silva; NUNES FRIZZO, Matias. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS NO IDOSO: UMA REVISÃO. Revista Saúde Integrada, [S. l.], v. 8, n. 15–16, p. 1–13, 2016.

DE OLIVEIRA, Evangelina Xavier Gouveia; MELO, Enirtes Caetano Prates; PINHEIRO, Rejane Sobrino; NORONHA, Cláudio Pompeiano; CARVALHO, Marília Sá. Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. Cadernos de Saúde Pública, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 317–326, 2011. DOI: 10.1590/S0102-311X2011000200013. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csp/a/ft4cP4q9Rhmw774LQy7cFRs/?lang=pt>. Acesso em: 16 fev. 2022.

EMA. European Medicines Agency |. 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>. Acesso em: 13 fev. 2022.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/>. Acesso em: 13 fev. 2022.

FLEURY, Sonia. Reforma sanitária brasileira: dilemas entre o instituinte e o instituído. Ciência & Saúde Coletiva, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 743–752, 2009. DOI: 10.1590/S1413-81232009000300010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232009000300010&lng=en&nrm=iso&tling=pt. Acesso em: 28 out. 2014.

FONSECA, R.; ABOUZAIID, S.; BONAFEDE, M.; CAI, Q.; PARIKH, K.; COSLER, L.; RICHARDSON, P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma,

2000-2014. *Leukemia*, [S. l.], v. 31, n. 9, p. 1915–1921, 2017. DOI: 10.1038/LEU.2016.380.

GARCÍA-SUÁREZ, Julio et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *Journal of Hematology & Oncology* 2020 13:1, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–12, 2020. DOI: 10.1186/S13045-020-00970-7. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00970-7>. Acesso em: 30 out. 2021.

GIL-SIERRA, Manuel David; GIMENO-BALLESTER, Vicente; FENIX-CABALLERO, Silvia; ALEGRE-DEL REY, Emilio Jesus. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *European Journal of Haematology*, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 56–65, 2020. DOI: 10.1111/ejh.13407.

GUPTA, S.; TAYLOR, N.; SELVAKUMAR, D.; HARNETT, P. R.; WILCKEN, N.; LEE, C. I. Retrospective imaging audit and cost analysis of medical oncology inpatients admitted to Westmead Hospital. *Internal medicine journal*, [S. l.], v. 44, n. 12a, p. 1235–1239, 2014. DOI: 10.1111/IMJ.12565. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25169081/>. Acesso em: 16 fev. 2022.

GUYOT, Patricia; ADES, A. E.; OUWENS, Mario J. N. M.; WELTON, Nicky J. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*, [S. l.], v. 12, 2012. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.

HOWELL, Debra A.; SMITH, Alexandra G.; JACK, Andrew; PATMORE, Russell; MACLEOD, Una; MIRONSKA, Emma; ROMAN, Eve. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: A report from the Haematological malignancy Research Network. *BMC Hematology*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 9, 2013. DOI: 10.1186/2052-1839-13-9/FIGURES/2. Disponível em: <https://bmchematol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-1839-13-9>. Acesso em: 16 nov. 2021.

HUNGRIA, Vania Tietsche de Moraes et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *Journal of Global Oncology*, [S. l.], v. 5, p. 1–19, 2019. DOI: 10.1200/JGO.19.00025. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC6882510/>. Acesso em: 29 out. 2021.

IBGE. Produto Interno Bruto - PIB | IBGE. 2022. Disponível em: <https://ibge.gov.br/explica/ PIB.php/>. Acesso em: 13 fev. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 29 out. 2021.

J., Picot; K., Cooper; J., Bryant; A.J., Clegg. The clinical effectiveness and cost effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment, J. Picot, Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC), Southampton, United Kingdom, v. 15, n. 41, p. i–204, 2011. DOI: 10.3310/hta15410. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364162866>.

KUMAR, S. K. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 1122–1128, 2014. DOI: 10.1038/LEU.2013.313. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157580/>. Acesso em: 26 jan. 2022.

KUMAR, Shaji K. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, [S. l.], v. 18, n. 12, p. 1685–1717, 2020. DOI: 10.6004/JNCCN.2020.0057. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285522/>. Acesso em: 26 jan. 2022.

L.P., Garrison Jr. et al. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance. Oncologist, L. P. Garrison, University of Washington School of Pharmacy, Box 357630, Seattle, WA 98195, United States, v. 18, n. 1, p. 27–36, 2013. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0380. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368210550>.

LI, Si Ni; LI, Jian He; PENG, Liu Bao; TAN, Chong Qing; ZENG, Xiao Hui; PENG, Ci Yan; ZHANG, Chang; LI, Ya Min; WAN, Xiao Min. First-line Daratumumab in Addition to Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Who are Transplant Ineligible: A Cost-Effectiveness Analysis. Clinical Therapeutics, [S. l.], v. 43, n. 7, p. 1253–1264.e5, 2021. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.05.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.05.015>.

LI, Tsai Yun; HSIEH, Jan Sing; LEE, King Teh; HOU, Ming Feng; WU, Chia Ling; KAO, Hao Yun; SHI, Hon Yi. Cost Trend Analysis of Initial Cancer Treatment in Taiwan. PLOS ONE, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e108432, 2014. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0108432. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108432>. Acesso em: 16 fev. 2022.

LIMA, I. C. C.; ALMEIDA, B. H. A.; CAMPOS, M. G. V. ANÁLISE DA MORTALIDADE POR NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2008-2017. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, [S. l.], v. 42, p. 502–503, 2020. DOI: 10.1016/J.HTCT.2020.10.848. Disponível em: <http://www.htct.com.br/en-analise-da-mortalidade-por-neoplasias-articulo-S2531137920311342>. Acesso em: 30 out. 2021.

MALCOVATI, Luca et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, [S. l.], v. 122, n. 17, p. 2943–2964, 2013. DOI: 10.1182/BLOOD-2013-03-492884. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/122/17/2943/1370050/2943.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MATEOS, María-Victoria et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 378, n. 6, p. 518–528, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714678>.

MATEOS, Maria Victoria et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, [S. l.], v. 395, n. 10218, p. 132–141, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 18 nov. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. [S. l.], 2009. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/editora>. Acesso em: 18 nov. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. C81-C96 Neoplasias [tumores] malignas(os) do tecido linfático, hematopoético e de tecidos correlatos. 2021a. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/c81_c96.htm. Acesso em: 29 out. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Mais Saúde - Direito de Todos. 2021b. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/pacsauade/diretrizes.php>. Acesso em: 18 nov. 2021.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Prevalence and Cost of Care. 2014. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/research/cost-projections.html>. Acesso em: 13 fev. 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.meddra.org/>. Acesso em: 26 jan. 2022.

NAZER, Lama H.; ELJABER, Rana; RIMAWI, Dalia; HAWARI, Feras I. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: Incidence, characteristics and associated cost. *Journal of oncology pharmacy practice*: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 298–304, 2013. DOI: 10.1177/1078155212465995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223402/>. Acesso em: 16 fev. 2022.

OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA. Trajetória da incidência e mortalidade das neoplasias hematológicas no Brasil. 2019a. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/trajetoria-da-incidencia-e-mortalidade-das-neoplasias-hematologicas-no-brasil/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA. Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. 2019b. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>. Acesso em: 1 dez. 2021.

PICOT, J.; COOPER, K.; BRYANT, J.; CLEGG, A. J. The clinical effectiveness and cost effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, [S. l.], v. 15, n. 41, 2011. DOI: 10.3310/hta15410.

SADRZADEH, Hossein; ABTAHI, Seyed M.; FATHI, Amir T. Infectious Pathogens and Hematologic Malignancy. *Discovery Medicine*, [S. l.], v. 14, n. 79, p. 421–433, 2012.

SANCHEZ, Larysa; WANG, Yucai; SIEGEL, David S.; WANG, Michael L. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, [S. l.], v. 9, n. 1, 2016. DOI: 10.1186/S13045-016-0283-0. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4929758/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929758/). Acesso em: 25 jan. 2022.

SANTOS, Hebert Luan Pereira Campos; MACIEL, Fernanda Beatriz Melo; OLIVEIRA, Rian Silva. Internações Hospitalares por Neoplasias no Brasil, 2008-2018: Gastos e Tempo de Permanência. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S. l.], v. 66, n. 3, 2020. DOI: 10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n3.992.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. GOVERNO DO ESTADO PERNAMBUCO. Hemope inaugura Central de Recebimento de Amostras. 2019. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/noticias/secretaria-executiva-de-atencao-saude/hemope-inaugura-central-de-recebimento-de-amostras>. Acesso em: 14 nov. 2021.

SOUSA-MUÑOZ, Rilva Lopes De; FORMIGA, Maria Yvone Queiroz; SILVA, Ana Elisa Vieira Fernandes; SILVA, Mirella Bezerra de Lima; VIEIRA, Raiara Carvalho; GALDINO, Miéllio Melo; MORAIS, Melissa Toscano Montenegro De. Hospitalizações por Neoplasias em Idosos no Âmbito do Sistema Único de Saúde na Paraíba, Brasil. *Saúde e Pesquisa*, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 479–491, 2015. DOI: 10.17765/1983-1870.2015V8N3P479-491. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/4481>. Acesso em: 16 fev. 2022.

SPENCER, Andrew et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*, [S. l.], v. 103, n. 12, p. 2079, 2018. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2018.194118. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6269293/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306269293/). Acesso em: 26 jan. 2022.

THOKALA, Praveen et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health, [S. l.]*, v. 19, n. 1, p. 1–13, 2016. DOI: 10.1016/J.JVAL.2015.12.003.

USMANI, S. Z. et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible US patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *Journal of Medical Economics, [S. l.]*, v. 19, n. 3, p. 243–258, 2016. DOI: 10.3111/13696998.2015.1115407.

VIJENTHIRA, Abi et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood, [S. l.]*, v. 136, n. 25, p. 2881, 2020. DOI: 10.1182/BLOOD.2020008824. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7746126/](https://pmc/articles/PMC7746126/). Acesso em: 30 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 25 out. 2021.

ZENG, Xiaohui; LIU, Qiao; PENG, Liubao; PENG, Ye; YI, Lidan; LUO, Xia; LI, Sini; WAN, Xiaomin; TAN, Chongqing. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Advances in Therapy, [S. l.]*, v. 38, n. 5, p. 2379–2390, 2021. DOI: 10.1007/s12325-021-01699-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01699-6>.

ZENG, Xiaohui; PENG, Liubao; PENG, Ye; TAN, Chongqing; WAN, Xiaomin. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clinical Therapeutics, [S. l.]*, v. 42, n. 2, p. 251-262.e5, 2020. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.007>.