

DARATUMUMABE

Indicação: Mieloma Múltiplo

NATS Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro, 3 de julho de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Daratumumabe para mieloma múltiplo

Local e data: Rio de Janeiro, julho de 2019

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC)

Potenciais conflitos de interesse:

Nenhum conflito de interesse a declarar.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Eficácia e segurança do daratumumabe para mieloma múltiplo

Contextualização sobre a doença: O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna causada pela proliferação de clones de plasmócitos na medula óssea, prejudicando a maturação de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Este acúmulo acarreta lesões ósseas, frequentemente localizadas na coluna, costelas, crânio, além de causar efeitos sistêmicos como anemia, infecções, insuficiência renal, entre outras. É uma doença heterogênea em termos de prognóstico, pois pode evoluir muito rápido em alguns pacientes e outros podem ter a doença latente por anos. Após diagnóstico inicial os pacientes são estratificados por risco de acordo com as alterações citogenéticas. O tratamento depende do estágio da doença, e há protocolos específicos para recém diagnosticados elegíveis/ não-elegíveis ao transplante autólogo de células hematopoiéticas, e linhas de tratamento após recidiva/ progressão da doença.

Caracterização da tecnologia: O daratumumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 contra CD38, que tem ação inibitória no crescimento celular e promove a indução de apoptose em múltiplas vias. O daratumumabe teve seu registro aprovado na Anvisa em janeiro de 2017 para as indicações: em combinação com lenalidomida/ dexametasona ou bortezomibe/dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio; e em monoterapia, para pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador, ou que foram duplamente refratários a um IP e um agente imunomodulador. Posteriormente, mais duas indicações foram aprovadas: em combinação com bortezomibe/talidomida/dexametasona para pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis a transplante autólogo de células-tronco; e em combinação com bortezomibe/melfalana/prednisona para pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo que são inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.

Comparadores: O tratamento medicamentoso do mieloma múltiplo em suas diversas linhas de tratamento inclui a combinação de dois ou três medicamentos, selecionados a partir do estado de saúde do paciente, linha de tratamento, resposta prévia e disponibilidade. No SUS, o tratamento de câncer é realizado em hospitais habilitados e o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Não há uma lista de medicamentos que podem ser usados, mas a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Mieloma Múltiplo inclui as opções: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.

Avaliações prévias da tecnologia: Novos agentes para o mieloma múltiplo foram registrados no Brasil em data posterior a publicação da diretriz brasileira, como a lenalidomida, daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe. Até o momento, nenhuma destas novas tecnologias foram avaliadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso do daratumumabe para mieloma múltiplo, devendo-se alertar que a avaliação do daratumumabe para outras indicações extrapola o escopo (pergunta PICO) e a busca de evidências deste PTC.

Busca e análise de evidências científicas: A busca seguiu a hierarquia as evidências, priorizando revisões sistemáticas (RSs). Na ausência de RS recentes e/ou de boa qualidade metodológica, foram considerados ensaios clínicos randomizados incluindo pacientes com mieloma múltiplo em tratamento inicial, elegíveis ao transplante, não-elegíveis ao transplante e em doença refratária/ recidivada. A busca contemplou as bases de dados: Biblioteca Cochrane, TripDatabase, MEDLINE e EMBASE.

Estudos incluídos:

Foram identificados cinco ensaios clínicos randomizados de fase III, abertos (sem mascaramento), que preencheram os critérios de elegibilidade deste PTC.

Breve justificativa para recomendação:

Os resultados mostraram que o daratumumabe mostrou eficácia quando utilizado nas seguintes situações:

- em regimes com tripla combinação, aumentando o tempo de sobrevida livre de progressão nos pacientes com mieloma refratário/ recidivado ou em pacientes recém diagnosticados inelegíveis ao transplante de células hematopoiéticas.
- em regimes com tripla combinação para pacientes recém diagnosticados elegíveis ao transplante, com uma pequeno benefício nas taxas de resposta completa após consolidação e na sobrevida livre de progressão.
- A interrupção por eventos adversos graves foi semelhante aos comparadores

Conclusão: Recomendação MODERADA A FAVOR do uso nas indicações: em regimes com tripla combinação para pacientes com mieloma refratário/ recidivado e para pacientes recém diagnosticados (elegíveis ou inelegíveis ao transplante de medula).

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

INTRODUÇÃO	11
Descrição da tecnologia.....	21
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)	25
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	26
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	42
CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS.....	44

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC: Autorização de Procedimento de Alta Complexidade

BPS: Banco de Preços em Saúde

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CRAB: *Calcium level increased, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions*
(critérios para acometimento orgânico do mieloma múltiplo).

Decit: Departamento de Ciências e Tecnologias

DHL: Desidrogenase láctica

DUT: Diretrizes de Utilização

EMA: European Medicine Drugs

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: Food and Drug Agency

FISH: Hibridização Fluorescente *in Situ*

HR: *Hazard ratio* (razão de chances)

IARC: International Agency for Research on Cancer (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IC: Intervalo de Confiança

ISS: Sistema de Estadiamento Internacional

MM: Mieloma Múltiplo

MMRR: Mieloma múltiplo refratário/ recidivado

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

POEMS: *polyradiculoneuropathy (P), organomegaly (O), endocrinopathy (E), clonal plasma cell disorder (M), and skin changes (S)*. Síndrome paraneoplásica caracterizada por polirradiculoneuropatia, organomegalia, endocrinopatia, alterações de plasmócitos e alterações cutâneas.

PTC: Parecer Técnico-Científico

R-ISS: Sistema de Estadiamento Internacional Revisado

SLP: Sobrevida Livre de Progressão

SUS: Sistema Único de Saúde

TCA: Transplante de Células Autólogo

TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

VHB: Vírus da Hepatite B

Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real (1). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (2). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do daratumumabe para mieloma múltiplo. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos em eficácia e segurança do daratumumabe quando comparado aos medicamentos disponíveis no SUS. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do daratumumabe especificamente para mieloma múltiplo, devendo considerar-se que a avaliação do daratumumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde[3].

Pergunta estruturada

O medicamento daratumumabe é eficaz e seguro para o tratamento do mieloma múltiplo?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P: Pessoas com mieloma múltiplo em tratamento inicial (primeira linha) ou com doença refratária/ recidivada.

I: daratumumabe

C: tratamentos disponíveis no SUS

O: desfechos primários (sobrevida global, eventos adversos graves) e secundários (sobrevida livre de progressão, qualidade de vida, eventos adversos não graves)

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação de clones de plasmócitos que proliferam e acumulam na medula óssea, prejudicando a maturação de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Frequentemente este acúmulo de plasmócitos se localizam em partes ósseas, mais frequentemente em ossos pélvicos, coluna, costelas e crânio, com destruição óssea extensiva a partir de lesões osteolíticas, osteopenia e fraturas patológicas. Além de anemia e infecções, os plasmócitos também secretam proteína monoclonal (proteína M) detectável no sangue ou urina, levando a outras complicações como hipercalcemia e insuficiência renal, anemia e infecções (4,5).

Dados obtidos por meio da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) mostram que a taxa de incidência ajustada por idade do mieloma múltiplo no Brasil é de 3,3 casos por 100.000 habitantes em homens e 2,3 casos por 100.000 habitantes em mulheres (6). Dados do Instituto Nacional de Câncer mostram que a taxa de mortalidade ajustada pela população brasileira é de 1,5 mortes por mieloma múltiplo a cada 100.000 habitantes em 2017 (7). Curado e colaboradores (8) identificaram uma tendência de aumento da mortalidade por mieloma múltiplo no período entre 1995 até 2013 na América Latina. No Brasil, para este período as taxas de mortalidade ajustadas por idade (mortes/ 100.000) para grupo entre 40-59 anos foram 1,5 em homens e 1,1 em mulheres, e são mais elevadas na população acima de 60 anos: 8,4 em homens e 6,6 em mulheres.

Crítérios e métodos diagnósticos

A suspeita diagnóstica de mieloma múltiplo é dada pelo aparecimento de manifestações clínicas como dor óssea com lesões líticas, aumento da

concentração da proteína M no soro ou urina, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal aguda, radiculopatia e infecção.

Os critérios do *International Myeloma Working Group (IMWG)* (9) para o diagnóstico do mieloma múltiplo ativo incluem a presença de clones de plasmócito na medula óssea $\geq 10\%$ ou em biópsia óssea ou de partes moles de plasmocitoma, adicionada a alguns dos critérios abaixo:

- a) Acometimento de algum órgão observado pela elevação do cálcio sérico, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (*CRAB: calcium level increased, renal insufficiency, anemia, bone lesions*).
 - Anemia: hemoglobina $< 10\text{g/dL}$
 - Hipercalcemia: cálcio sérico $> 11\text{mg/dL}$
 - Insuficiência renal: *Clearence* de creatinina $< 40\text{mL/min}$ ou creatinina sérica $> 2\text{mg/dL}$
 - Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas $\geq 5\text{mm}$
- b) Presença de biomarcador associado a progressão: $\geq 60\%$ de plasmócitos na medula óssea, ressonância magnética com mais de uma lesão focal, ou teste de razão de cadeia leve livre ≥ 100 .

O mieloma múltiplo pode ter como diagnóstico diferencial outras doenças benignas ou outras discrasias sanguíneas como gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo latente, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma solitário, amiloidose primária, síndrome POEMS e carcinoma metastático (5).

Aspectos de prognóstico

O mieloma múltiplo é uma doença heterogênea em termos de prognóstico, pois assim como há pacientes que progridem muito rápido mesmo em tratamento, há outros que não necessitam de terapia por anos.

O sistema de estadiamento internacional (ISS) classifica a doença em três estádios:

- Estadio I: microglobulina beta-2 (B2M) < 3,5mg/L e albumina sérica ≥ 3,5g/dL
- Estadio II: o que não for estágio I ou III
- Estadio III: B2M ≥ 5,5mg/L

O sistema revisado (R-ISS) incorpora outros fatores como os níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL), e presença de anormalidades cromossômicas de alto risco detectadas por FISH após purificação de plasmócitos CD138 (10).

- R-ISS I: B2M < 3,5mg/L e albumina sérica ≥ 3,5g/dL e DHL normal e ausência de del(17p), t(4;14) ou t(14;16) por FISH;
- R-ISS II: o que não for estágio I ou III;
- R-ISS III: B2M ≥ 5,5mg/L mais DHL acima limites normais e ou detecção de del(17p), t(4;14) ou t(14;16) por FISH.

A biologia da doença impacta muito no comportamento desta ao longo do tempo. Após o diagnóstico os pacientes são estratificados pelo risco a partir das alterações citogenéticas:

- Mieloma de alto risco - pacientes com pelo menos uma das alterações a seguir:
 - t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, ou ganho 1q at por meio do FISH;
 - Nível de DHL duas vezes maior que o limite superior da normalidade;
 - ≥ 2.000 plasmócitos/microL no sangue periférico ou ≥ 20% na contagem manual diferencial
- Mieloma de risco padrão – pacientes que não apresentam nenhuma anormalidade de alto risco, incluindo aqueles com trissomias t(11;14) e t(6;14) (5).

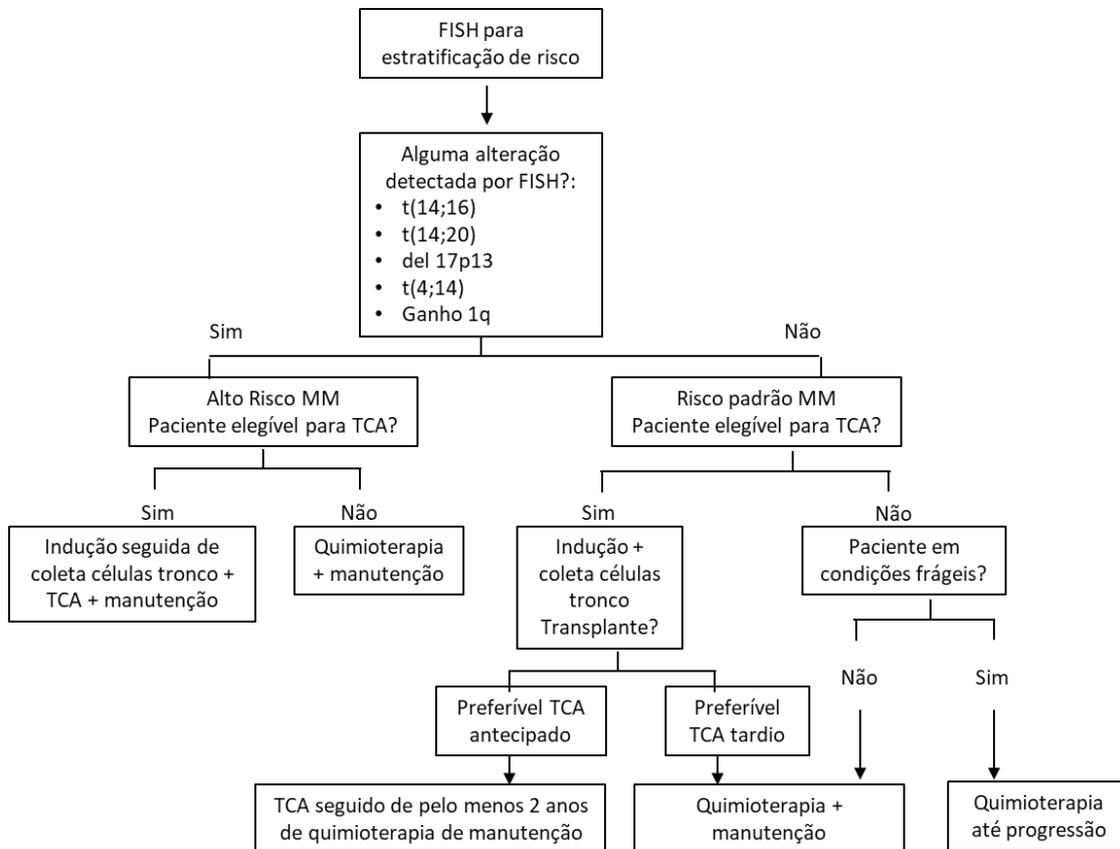
Diretrizes de tratamento

O tratamento do mieloma múltiplo é definido conforme estadiamento e risco da doença.

(a) Mieloma múltiplo em tratamento inicial

Uma variedade de opções pode ser utilizada no tratamento inicial do mieloma múltiplo, em pacientes elegíveis ao transplante de células hematopoiéticas ou não-elegíveis. A **Figura 1** apresenta um algoritmo com as abordagens de tratamento dependendo da caracterização da doença, do risco e das condições clínicas do paciente.

Figura 1. Algoritmo das abordagens para tratamento do mieloma múltiplo inicial a partir da estratificação de risco.



FISH: hibridização fluorescente in situ; TCA: transplante de células hematopoiéticas autólogo; MM: mieloma múltiplo. Fonte: Adaptado de Rajkumar (11)

Outros regimes terapêuticos podem ser utilizados, a depender da disponibilidade do medicamento, estado de saúde do paciente, idade e condição da doença. O **Quadro 1** apresenta os esquemas terapêuticos elencados pela Diretriz do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), classificados de acordo com o nível de evidência e preferência (12).

Quadro 1. Regimes terapêuticos classificados conforme diretriz para mieloma múltiplo ativo em tratamento inicial

Regimes terapêuticos	Terapia primária	
	Candidatos ao transplante	Não-candidatos ao transplante
Preferíveis		
Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona (categoria 1)	x	x
Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona	x	x
Lenalidomida + Dexametasona em doses baixas (categoria 1)		x
Daratumumabe + bortezomibe + melfalano + prednisona (categoria 1)		x
Outros recomendados		
Bortezomibe + Doxorrubicina + Dexametasona (categoria 1)	x	
Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona	x	x
Carfilzomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona		x
Ixazomibe + Lenalidomida + Dexametasona (categoria 2B)	x	x
Útil em certas circunstâncias		
Bortezomibe + Dexametasona (categoria 1)	x	x
Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona (categoria 1)	x	
Ciclofosfamida + Lenalidomida + Dexametasona	x	x
Lenalidomida + Dexametasona (categoria 1)	x	
Dexametasona + Talidomida + Cisplatina + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Etoposido + Bortezomibe (VTD-PACE)	x	

Fonte: NCCN Guidelines Version 2.2019 Multiple Myeloma (elaboração própria) (12). † Categorias NCCN de nível de evidência e consenso – Categoria 1: alto nível de evidência, consenso uniforme do NCCN que a intervenção é apropriada; Categoria 2A: baixo nível de evidência, consenso uniforme do NCCN que a intervenção é apropriada; Categoria 2B: baixo nível de evidência, consenso do NCCN que a intervenção é apropriada; Categoria 3: não há evidência, discordâncias se a intervenção é apropriada. †† Categorias de preferência – Intervenção preferível: intervenções que estão fundamentadas em maior eficácia, maior segurança e evidências, e quando couber, acesso; Outras intervenções recomendadas: outras intervenções que podem apresentar menor eficácia, maior toxicidade, ou baseada em dados não robustos, ou com acesso significativamente menor pelos mesmos desfechos; Útil em certas circunstâncias: outras intervenções que podem ser usadas em situações especiais ou grupos definidos de pacientes.

As terapias de manutenção podem ser usadas no pós-transplante autólogo e após tratamento primário de pacientes não candidatos a transplante. A terapia preferencial é a lenalidomida (categoria 1), mas o bortezomibe também pode ser utilizado para esta indicação.

A Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Mieloma Múltiplo brasileira tem sua última atualização em 2015 (13). A diretriz define como tratamento de primeira linha: “Os seguintes medicamentos possuem atividade clínica anti-mieloma e podem ser igualmente usados na poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido,

melfalano, vincristina e talidomida. Doentes elegíveis para transplante de TCTH devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorrredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguido por coleta de células-tronco hematopoéticas e quimioterapia em alta dose com TCTH”.

(b) Mieloma múltiplo refratário/ recidivado (MMRR)

O mieloma múltiplo é sensível a uma variedade de agentes citotóxicos, porém a recidiva é esperada como parte do curso da doença. Doença refratária ou recidivada é frequentemente identificada no monitoramento de rotina feito durante ou após o tratamento. A terapia é indicada nas situações clínicas de pacientes com doença refratária após transplante autólogo ou alogênico, pacientes com progressão de doença após transplante inicial autólogo ou alogênico, e pacientes inelegíveis para transplante que apresentam refratariedade ou progressão após terapia inicial.

As opções de tratamento incluem transplante de células hematopoiéticas, nova indução do regime quimioterápico prévio ou novo protocolo terapêutico. Os fatores utilizados para determinar a escolha da terapia incluem estratificação de risco do mieloma, tratamentos prévios e duração de resposta com sua utilização.

A terapia para MMRR é indicada quando há recidiva clínica (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou novas lesões ósseas) ou aumento rápido das paraproteínas. Pacientes que estão realizando quimioterapia são monitorados antes de cada ciclo e periodicamente após término. O método de preferência de monitoramento é a partir da avaliação da proteína monoclonal no soro ou urina e teste de cadeia livre leve no soro.

A progressão de doença é definida como 25% do aumento do menor valor de resposta em qualquer dos seguintes critérios:

- Proteína M no soro (aumento absoluto $\geq 0,5$ g/dL);
- Proteína M na urina (aumento absoluto de ≥ 200 mg/24 horas);
- Percentual de células plasmáticas na medula óssea (pelo menos 10% aumento absoluto) em pacientes que perderam níveis de proteínas M mensuráveis;
- Diferenças dos níveis teste de razão de cadeia leve livre (a razão deve ser fora da normalidade e a mudança absoluta deve ser > 10 mg/dL).
- Novas lesões de osso ou partes moles (plasmacitomas) são identificadas ou há aumento expressivo de lesões preexistentes. Níveis de cálcio $> 11,5$ mg/dL também é um marcador de progressão.

A doença refratária é definida quando não responsiva a terapia ou progride em 60 dias da última terapia. O mieloma refratário pode ser refratário e recidivado quando atinge resposta mínima ou melhor, e após se torna não-responsivo durante terapia de resgate ou progressão com 60 dias da última terapia. O mieloma refratário primário corresponde a doença refratária nos pacientes que nunca atingiram resposta mínima com qualquer terapia.

Pacientes não candidatos a transplante de células hematopoiéticas, são candidatos a tratamento medicamentoso. Aqueles que recidivaram a mais de um ano desde último tratamento podem responder novamente a um ciclo repetido da terapia prévia. Esta repetição pode ser dada até um ano de resposta ou até progressão. A escolha do tipo de tratamento é dependente de fatores como:

- Regime prévio: pacientes que recidivaram após bortezomibe podem responder a um novo inibidor de proteassoma como o carfilzomibe ou ixazomibe. Pacientes que recidivaram com a lenalidomida podem responder a outro medicamento análogo;

- Perfil de toxicidade: carfilzomibe ou ixazomibe são preferíveis ao bortezomibe nos pacientes com neuropatia pré-existentes;
- Adição de novo fármaco à terapia prévia;
- Condição clínica do paciente: dependendo da agressividade da recidiva o paciente pode receber combinação de regimes ou protocolo único mais toleráveis.

As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MMRR são:

- Agentes imunomoduladores: talidomida, lenalidomida, pomalidomida (sem registro no Brasil).
- Inibidores de proteassoma: bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe
- Anticorpos monoclonais: daratumumabe, elotuzumabe, panobinostat (sem registro no Brasil).

A Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Mieloma Múltiplo brasileira de 2015 (13) (Brasil, Portaria nº708 de 2015) define que as opções de tratamento para MMRR incluem novo transplante, repetição de agentes quimioterápicos utilizados previamente ou uso de outros agentes ainda não utilizados em primeira linha. Os medicamentos que podem ser utilizados em primeira linha isolados ou em combinação são: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. A diretriz deixa em aberto quais protocolos podem ser utilizados nas linhas subsequentes, assim como qual melhor sequência, combinação e dose de medicamentos. A diretriz coloca ainda que para a seleção da conduta terapêutica deve-se considerar a possibilidade da seleção clonal após recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e estado do paciente, como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades.

As terapias elencadas pelo NCCN estão no **Quadro 2**. Se a recidiva ocorreu após seis meses do término da terapia inicial, os pacientes podem ser retratados com a mesma quimioterapia prévia. A escolha de um regime com tripla combinação de medicamentos é preferível como tratamento padrão.

Esquemas com dupla combinação são indicados para pacientes idosos ou com condição clínica debilitante.

Quadro 2. Regimes terapêuticos classificados conforme diretriz para mieloma múltiplo previamente tratado.

Regimes terapêuticos
Preferíveis
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (categoria 1)
Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (categoria 1)
Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona (categoria 1)
Ixazomibe + Lenalidomida + dexametasona (categoria 1)
Carfilzomibe (2x semanal) + dexametasona (categoria 1)
Carfilzomibe (semanal) + dexametasona
Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona (categoria 1)
Bortezomibe + Lenalidomida + dexametasona
Outros esquemas recomendados
Bortezomibe + Doxorrubicina lipossomal + dexametasona (categoria 1)
Bortezomibe + Dexametasona (categoria 1)
Lenalidomida + Dexametasona (categoria 1)
Bendamustina + bortezomibe + dexametasona
Bendamustina + lenalidomida + dexametasona
Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona
Carfilzomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona
Ciclofosfamida + Lenalidomida + Dexametasona
Daratumumabe*
Elotuzumabe + bortezomibe + dexametasona
Ixazomibe + dexametasona
Útil em certas circunstâncias
Bendamustina
Dexametasona + Ciclofosfamida + Etoposido + Cisplatina (DCEP)
Dexametasona + Talidomida + Cisplatina + Doxorrubicina +
Ciclofosfamida + Etoposido (DT-PACE) + Bortezomibe (VTD-PACE)
Ciclofosfamida alta dose

* Indicado para tratamento de pacientes que receberam ao menos três terapias prévias, incluindo inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador ou que for duplamente refratário ao inibidor de proteassoma e ao imunomodulador. ** Não foram incluídos esquemas com medicamentos não registrados no Brasil. Fonte: NCCN Guidelines Version 2.2019 Multiple Myeloma (elaboração própria) (13)

A diretriz da European Society for Medical Oncology (ESMO) também afirma que o tratamento de escolha é dependente de uma série de fatores como

idade, *performance status*, comorbidades, tratamento prévio, número de linhas de tratamento anteriores, opções remanescentes, intervalo da recidiva e tipo de recidiva. Até 2015, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovava como tratamento a combinação lenalidomida/dexametasona ou bortezomibe como agente único ou combinado com a dexametasona. A escolha entre um tratamento ou outro depende do tratamento anterior recebido e sem resposta ou seguido de recidiva. A partir de 2015, outros agentes mostraram eficácia em esquemas triplos-combinados com lenalidomida/dexametasona ou bortezomibe/dexametasona, mostrando-se como opção padrão para o MMRR (14).

Descrição da tecnologia

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 kappa contra a glicoproteína transmembrana CD38, super-expressa nos plasmócitos clones do mieloma múltiplo. Ao ligar na proteína CD38, o daratumumabe inibe crescimento celular e induz apoptose em múltiplas vias como a lise celular mediada pelo sistema imunológico, citotoxicidade mediada por anticorpo, fagocitose mediada por anticorpo.(15).

Aspectos regulatórios

O daratumumabe obteve seu registro na Anvisa em 30 de janeiro de 2017 (16) inicialmente para as indicações:

- Em terapia tripla com lenalidomida/dexametasona ou bortezomibe/dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio
- em monoterapia, para pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador, ou que foram duplamente refratários a um IP e um agente imunomodulador

Atualmente mais duas indicações foram registradas no País:

- em combinação com bortezomibe/talidomida/dexametasona para pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis a transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com bortezomibe/melfalana/prednisona para pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo que são inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.

Nos Estados Unidos, o FDA registrou o daratumumabe com o nome comercial de Darzalex[®]. O primeiro registro aprovado foi em novembro de 2015 para mieloma múltiplo previamente tratado. Em 2016 o daratumumabe foi aprovado em combinação com lenalidomida mais dexametasona ou bortezomibe mais dexametasona para pacientes que receberam ao menos um tratamento prévio (17). Em 2017, foi aprovado para uso em combinação com pomalidomida e dexametasona em pacientes refratários/recidivados. Esta indicação não é aprovada no Brasil, pois a pomalidomida não tem registro no Brasil. Em 2018 foi aprovado para pacientes recém-diagnosticados inelegíveis ao transplante. A aprovação mais recente foi para regime de dose dividida em dois dias consecutivos para primeira infusão.

A EMA aprovou condicionalmente o registro do Darzalex[®] em maio de 2016, e esta aprovação mudou em abril de 2017 para autorização de comércio em toda União Européia. Atualmente as indicações aprovadas são: em combinação com bortezomibe/melfalano/prednisona em pacientes recém diagnosticados não elegíveis a transplante; pacientes previamente tratados; e em combinação com lenalidomida/dexametasona ou bortezomibe/dexametasona para pacientes que receberam ao menos um tratamento prévio (18).

Informações econômicas

Para estimativa do cálculo de custo do tratamento foram consideradas as premissas:

- mieloma múltiplo refratário/ recidivado com ao menos uma linha de tratamento prévia.
- regime terapêutico daratumumabe/ bortezomibe/dexametasona *versus* bortezomibe/ dexametasona - regimes que incluem fármacos recomendados pela diretriz brasileira para tratamento do mieloma múltiplo.
- preço do Banco de Preços em Saúde (BPS), tomando como base o preço médio das compras dos últimos 18 meses.

Quadro 3. Regime terapêutico utilizado para cálculo do custo anual de tratamento para mieloma múltiplo refratário/recidivado

Referência	Intervenção	Comparador
Palumbo et al., 2016 (CASTOR)	Daratumumabe IV 16mg/kg semanal nos primeiros 3 ciclos, no D1 dos ciclos 4 a 9, e depois a cada 4 semanas; Bortezomibe SC 1,3mg/m ² no D1, D4, D8 e D11 a cada ciclo de 21 dias, num total de 8 ciclos. Dexametasona oral 20mg D1, D2, D4, D5, D8, D9, D11 e D12 nos 8 ciclos do Bortezomibe	Bortezomibe SC 1,3mg/m ² no D1, D4, D8 e D11 a cada ciclo de 21 dias, num total de 8 ciclos. Dexametasona oral 20mg D1, D2, D4, D5, D8, D9, D11 e D12 nos 8 ciclos do Bortezomibe

Quadro 4. Estimativa de custo anual do protocolo com daratumumabe

Fármacos	Preço	Custo ciclos 1-3	Custo ciclos 4-8	Custo ciclo 9	Custo + 6 ciclos (28d)
Daratumumabe 400mg	R\$ 5.793,92	R\$ 48.652,80	R\$ 16.217,60	R\$ 16.217,60	R\$ 16.217,60
Bortezomibe 3,5mg	R\$ 1.978,32	R\$ 5.143,59	R\$ 5.143,59	*	*
Dexametasona 2mg	R\$ 0,53	R\$ 42,40	R\$ 42,40	*	*
Total de ciclos		3	5	1	6
Custo total		R\$ 161.516,38	R\$ 107.017,97	R\$ 16.217,60	R\$ 97.305,60
Custo anual total	R\$				382.057,54

Quadro 5. Estimativa de custo anual do tratamento no SUS

Fármacos	Preço	Custo ciclos 1-3	Custo ciclos 4-8	Custo ciclo 9	Custo + 6 ciclos (28d)
Daratumumabe 400mg	*				
Bortezomibe 3,5mg	R\$ 1.978,32	R\$ 5.143,59	R\$ 5.143,59	*	*
Dexametasona 2mg	R\$ 0,53	R\$ 42,40	R\$ 42,40	*	*
Total de ciclos		3	5	1	6
Custo total		R\$ 15.557,98	R\$ 25.929,97	R\$ -	R\$ -
Custo anual total	R\$	41.487,94			

Disponibilidade no SUS

O tratamento medicamentoso do mieloma múltiplo em suas diversas linhas de tratamento correspondem a combinações de dois ou três medicamentos, selecionados a partir do estado de saúde do paciente, linha de tratamento, resposta prévia e disponibilidade. No SUS o tratamento de câncer é realizado em hospitais habilitados e o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Não há uma lista direta de medicamentos que podem ser usados, mas a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Mieloma Múltiplo brasileira inclui bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.

Entretanto, esta diretriz foi publicada em 2015 e novos agentes para o mieloma múltiplo foram registrados no Brasil em data posterior, como a lenalidomida, daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Na saúde suplementar a obrigatoriedade de cobertura a medicamentos se dá nos seguintes casos: durante a internação hospitalar, na quimioterapia oncológica ambulatorial, medicamentos antineoplásicos orais para uso domiciliar, assim como medicamentos para o controle de efeitos adversos e medicamentos adjuvantes de uso domiciliar relacionados ao tratamento

antineoplásico oral ou venoso, respeitadas as Diretrizes de Utilização – DUT, e, por fim, medicamentos relacionados a procedimentos listados no rol da ANS. Em todas as situações, os medicamentos têm que ter registro válido na Anvisa e a indicação deve constar na bula (19). Os medicamentos que compõem os regimes quimioterápicos de uso intravenoso como bortezomibe, carfilzomibe, daratumumabe, elotuzumabe tem cobertura sem avaliação prévia para incorporação no rol. Os medicamentos orais que compõem as terapias necessitam de avaliação prévia a entrada no rol, como o caso da lenalidomida e ixazomibe que ainda não foram avaliados para incorporação no rol.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

As diretrizes de tratamento internacionais colocam que os esquemas de tratamento com três fármacos combinados são preferenciais pois apresentam melhor eficácia, quando comparados aos esquemas duplos. Medicamentos quimioterápicos convencionais recomendados na diretriz brasileira como a ciclofosfamida, vincristina, cisplatina, doxorubicina e etoposido podem ser usados em linhas posteriores de tratamento ou úteis em certos casos, porém não compõem os esquemas terapêuticos que apresentam melhor evidência de eficácia.

No SUS há disponibilidade dos medicamentos talidomida, bortezomibe e dexametasona para composição de esquemas duplos de quimioterapia. Porém ainda não há disponibilidade dos agentes mais novos de terapia alvo ou imunoterápicos para compor regimes triplos, que corresponderiam aos medicamentos carfilzomibe, ixazomibe e elotuzumabe. Assim como ainda não há disponibilidade da lenalidomida como opção de agente imunossupressor à talidomida.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

- Desenho de estudo: a inclusão seguiu a hierarquia as evidências, priorizando revisões sistemáticas (RSs). Na ausência de RSs recentes e/ou de boa qualidade metodológica, foram considerados ensaios clínicos randomizados.
- Participantes: pessoas com mieloma múltiplo em tratamento inicial, elegíveis ao transplante, não-elegíveis ao transplante ou doença refratária/ recidivada
- Intervenção: daratumumabe

Desfechos considerados:

- Primários:
 - Sobrevida global
 - Incidência de eventos adversos graves
- Secundários:
 - Sobrevida livre de progressão
 - Qualidade de vida
 - Incidência de eventos adversos não graves

Critérios de exclusão de estudos

- Registros de ensaios clínicos interrompidos ou ainda em andamento não foram considerados.
- Ensaios clínicos já contemplados em revisões sistemáticas anteriores e incluídas no PTC.
- Revisões sistemáticas com metanálises em rede (com comparações indiretas).

Busca por estudos

Busca eletrônica nas bases de dados:

- Biblioteca Cochrane (via Wiley)
- TripDatabase
- MEDLINE (via Pubmed)
- EMBASE.

Estratégias de Busca

A estratégia utilizada foi construída no EMBASE e adaptada para as outras bases.

('daratumumab'/exp OR 'daratumumab' OR 'darzalex' OR 'humax cd38' OR 'monoclonal antibody humax cd38') AND ('multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma').

Seleção dos estudos

Após a identificação dos estudos nas bases de dados e remoção das duplicatas, foi realizada a seleção a partir da leitura dos títulos, resumos e textos completos. Um fluxograma com o processo de seleção dos estudos,

desde os resultados da busca inicial até os estudos incluídos no PTC foi apresentado. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

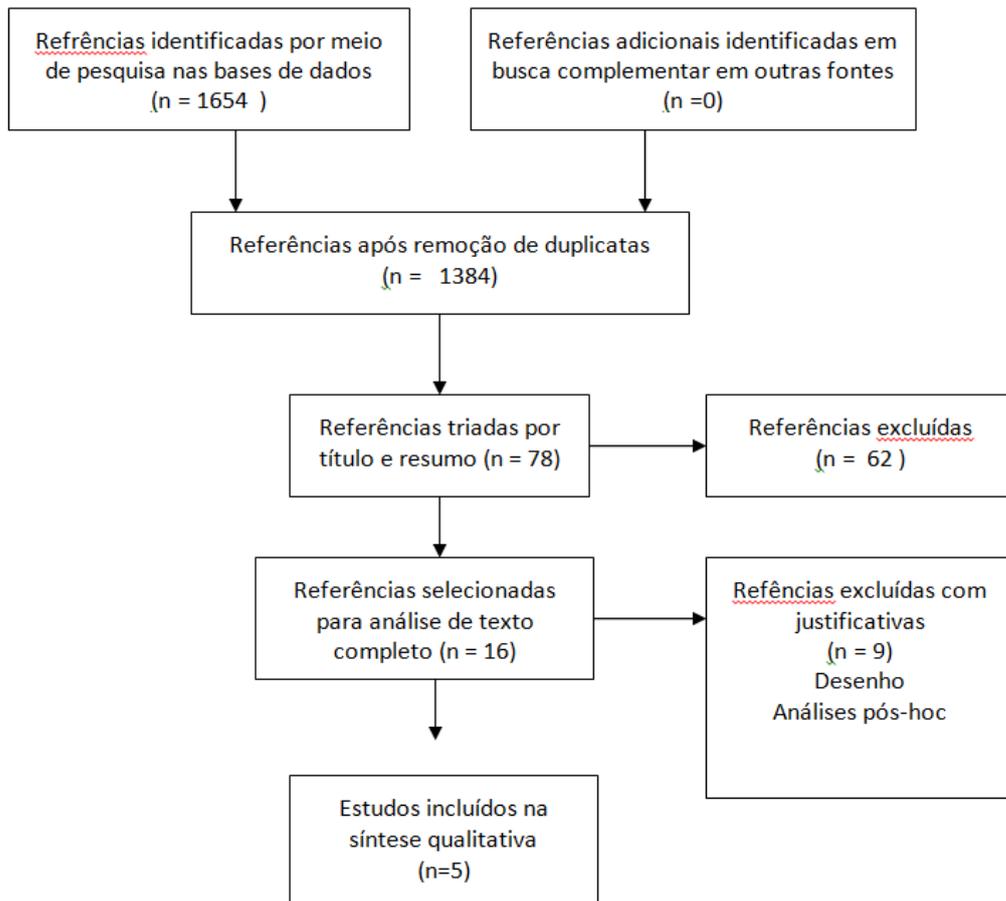
A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos no PTC foi realizada utilizando a tabela de risco de viés da Cochrane (21).

RESULTADOS

Resultados da busca

Após a condução das buscas nas bases de dados (realizada em 26 de junho de 2019), o processo de seleção dos estudos identificou cinco ensaios clínicos randomizados que preenchiam os critérios de inclusão do PTC (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção



Após leitura dos textos completos, cinco estudos foram excluídos da análise, sendo três estudos fase I/II sem comparador (25-27), 1 estudo por ser análise de subgrupo (28) e outro por comparação indireta que incluía dados publicados em congresso e medicamentos não registrados no Brasil (29). As revisões sistemáticas também foram excluídas por incluírem apenas os ensaios clínicos pivotais já incluídos para análise qualitativa neste parecer e realizarem comparação indireta com outros medicamentos não registrados no Brasil (23,24).

Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, abertos (sem mascaramento) que consideraram subpopulações distintas de mieloma múltiplo, o que conferiu heterogeneidade clínica entre os estudos e não permitiu que seus resultados fossem metanalisados. O **Quadro 6** apresenta as principais características dos cinco ECR incluídos.

Quadro 6. Características dos cinco ECR incluídos.

Ensaio Clínico	População (n)	Intervenção	Comparador	Seguimento (meses, mediana)	Desfechos considerados
Dimopoulos 2016 (POLLUX) (30)	MM refratário/ recidivado (com ao menos uma terapia prévia) (n = 569)	Daratumumabe/lenalidomida/dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Daratumumabe: 16mg/kg 1x/semana por 8 semanas, a cada 15 dias por 16 semanas, depois 1x/mês até progressão Lenalidomida: 25mg nos dias 1-21 Dexametasona: 40mg/semana Tempo médio de tratamento: 34,3 meses	Lenalidomida/dexametasona <p>Tempo médio de tratamento: 16 meses</p>	13,5	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão 36 meses Ausência de doença residual mínima Tempo para a próxima terapia Eventos adversos Descontinuação devido a eventos adversos
Facon 2019 (MAIA) (36)	MM recém-diagnosticado, inelegível para transplante autólogo de células-tronco (n = 737)	Daratumumabe/lenalidomida/dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Daratumumabe: 16mg/kg 1x/semana por 2 semanas, a cada 15 dias até ciclo 6, depois 1x/mês até progressão. Lenalidomida: 25mg/dia nos dias 1-21 Dexametasona: 40mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22. 	Lenalidomida/dexametasona	28 meses	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão Taxa global de resposta Ausência de doença residual mínima Eventos adversos

Ensaio Clínico	População (n)	Intervenção	Comparador	Seguimento (meses, mediana)	Desfechos considerados
Palumbo 2016 (CASTOR) (32)	MM com ao menos uma terapia prévia (n=498)	Daratumumabe/bortezomibe/dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Daratumumabe: 16mg/kg 1x/semana por 3 ciclos, a cada 3 semanas até ciclo 8, depois a cada 4 semanas até progressão. Bortezomibe: 1,3 mg/m²/superfície corporal dias 1,4,8,11 nos ciclos 1 a 8 Dexametasona: 20 mg nos dias 1,2,4,5,8,9,11,12. 	Bortezomibe/dexametasona	7,4 meses	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão Taxa global de resposta Taxa de resposta completa Eventos adversos
Mateos 2017 (ALCYONE) (35)	MM recém-diagnosticado inelegível para transplante de células tronco (n = 706)	Daratumumabe/bortezomibe/melfalano/prednisona <ul style="list-style-type: none"> Daratumumabe: 16mg/kg, 1x/semana ciclo 1, a cada 3 semanas ciclos 2 a 9, e a cada 4 semanas até progressão (até 9 ciclos) Bortezomibe: 1,3 mg/m²/superfície corporal 2x/semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 do ciclo 1, seguido de 1x/semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 dos ciclos 2 a 9. Melfalano: 9 mg/m²/superfície corporal nos dias 1 a 4. Prednisona: 60 mg/m²/superfície corporal nos dias 1 a 4. 	Bortezomibe/melfalano/prednisona	16,5 meses	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão Taxa global de resposta Taxa de resposta completa Taxa de resposta muito boa Ausência de doença residual mínima Eventos adversos

Ensaio Clínico	População (n)	Intervenção	Comparador	Seguimento (meses, mediana)	Desfechos considerados
Moreau <i>et al.</i> , 2019 (CASSIOPEIA) (37)	MM recém-diagnosticado elegível ao transplante (n=1085)	<p>Daratumumabe/bortezomibe/talidomida/dexametasona na fase de indução e consolidação*</p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumabe: 16mg/kg 1x/semana ciclo 1 e 2, a cada 15 dias ciclos 3 e 4 e na consolidação. Bortezomibe: 1,3 mg/m²/superfície corporal 2x/semana ciclos 1 e 2 Talidomida: 100mg/dia Dexametasona: 40mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, e 23 dos ciclos de indução 1 e 2 / nos dias 1 e 2 dos ciclos de indução 3 e 4 / 20 mg nos dias 8, 9, 15 e 16 dos ciclos de indução 3 e 4 e nos dias 1, 2, 8, 9, 15, e 16 nos dois ciclos de consolidação. <p>*Após 100 dias de transplante, terapia de manutenção a cada 8 semanas até progressão ou até 2 anos.</p>	Bortezomibe/talidomida/dexametasona na fase de indução e consolidação	18,8 meses	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta completa 100 dias após o transplante Sobrevida livre de progressão Ausência de doença residual mínima Eventos adversos

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

De forma geral, em relação à qualidade das evidências dos ensaios clínicos incluídos, os estudos apresentaram alto risco de viés de seleção e viés de condução pelo não cegamento de participantes, equipe e avaliadores dos desfechos (**Figura 3**). Além disto, outro potencial risco de viés é a participação do patrocinador do estudo em todas as etapas, desde a concepção até a escrita do manuscrito.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos.

	Geração da sequência de alocação (viés de seleção) ¹	Sigilo da sequência de alocação (viés de seleção) ²	Cegamento dos participantes (viés de condução) ³	Cegamento dos avaliadores (viés de detecção) ⁴	Desfechos incompletos (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de relato)	Outros vieses ⁵
Dimopoulos, 2016	+	+	-	-	+	+	-
Facon 2019	+	+	-	-	+	+	-
Mateos 2017	+	+	-	-	+	+	-
Moreau 2019	+	+	-	?	?	+	-
Palumbo 2016	-	?	-	?	+	+	-

1. Palumbo (2016) não identifica como foi feita a randomização;
2. Palumbo (2016) não menciona se houve sigilo da alocação
3. Todos os estudos foram abertos, sem cegamento dos participantes e dos investigadores

4. Dimopoulos (2016), Facon (2019) e Mateos (2017) não apresentaram comitê independente para análise dos resultados, nem menciona que a análise dos dados foi cegada. Moreau (2019) e Palumbo (2016) não mencionam cegamento da análise, mas mencionam comitê independente para análise de segurança.
5. Em todos os estudos o patrocinador participou do desenho, análise e reporte dos dados.

Considerações gerais relacionadas à eficácia

O **Quadro 7** detalha os principais resultados de eficácia dos cinco ECR incluídos.

Quadro 7. Principais resultados de eficácia dos cinco ECR incluídos.

Ensaio Clínico	População (n)	Intervenção	Resultados de eficácia
Dimopoulos 2016 (POLLUX) (30)	MM refratário/ recidivado (com ao menos uma terapia prévia) (n = 569)	Daratumumabe/lenalidomida/ dexametasona <i>versus</i> Lenalidomida/dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão ou sobrevida global: HR = 0,37; IC95% = 0,27 a 0,52; P<0.001. Taxa global de resposta: 92,9% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 76,4% no grupo comparador (P<0,001). Taxa de resposta completa ou superior: 43,1% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 19,2% no grupo comparador (P<0,001). Ausência de doença residual mínima: 22,4% no grupo daratumumabe, <i>versus</i> 4,26% no grupo comparador (P<0,001).
Facon 2019 (MAIA) (36)	MM recém-diagnosticado, inelegível para transplante autólogo de células-tronco (n = 737)	Daratumumabe/lenalidomida/ dexametasona <i>versus</i> lenalidomida/dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão ou sobrevida global: HR = 0,55; IC95% = 0,43 a 0,672; P<0.001. Taxa de resposta completa ou superior: OR = 2,75; IC95% = 2,01 a 3,76; P<0.001. Sobrevida global: HR = 0,78; IC95% = 0,56 a 1,1)
Palumbo 2016 (CASTOR) (32)	MM com ao menos uma terapia prévia (n=498)	Daratumumabe/bortezomibe/ dexametasona <i>versus</i> bortezomibe/ dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão aos 12 meses: 60,7% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 26,9% no grupo comparador. Sobrevida livre de progressão ou sobrevida global: HR = 0,39; IC95% = 0,28 a 0,53; P<0,001. Taxa global de resposta: 82,9% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 63,2% no grupo comparador (P<0,001). Taxa de resposta completa ou superior: 19,2 no grupo daratumumabe <i>versus</i> 9% no grupo comparador (P= 0,001).

Ensaio Clínico	População (n)	Intervenção	Resultados de eficácia
Mateos 2017 (ALCYONE) (35)	MM recém-diagnosticado inelegível para transplante de células tronco (n = 706)	Daratumumabe/bortezomibe/melfalano/ prednisona <i>versus</i> bortezomibe/melfalano/ prednisona	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão ou sobrevida global: HR = 0,50; IC95% = 0,38 a 0,65; P<0.001. • Taxa global de resposta: 90,9% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 73,9% no grupo comparador (P<0,001). • Taxa de resposta completa ou superior: 42,6% no grupo daratumumabe, <i>versus</i> 24,4% no grupo comparador (P<0,001) • Ausência de doença residual mínima: 22,3% no grupo daratumumabe, <i>versus</i> 6,2% no grupo comparador (P<0,001).
Moreau 2019 (CASSIOPEIA) (37)	MM recém-diagnosticado elegível ao transplante (n=1085)	Daratumumabe/bortezomibe/talidomida/ dexametasona na fase de indução e consolidação <i>versus</i> bortezomibe/talidomida/ dexametasona na fase de indução e consolidação	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão ou sobrevida global: HR = 0,47; IC95% = 0,33 a 0,67. • Taxa de resposta completa 100 dias após o transplante: OR = 1,60; IC95% = 1,21 a 2,12; P=0,0010. • Taxa de resposta completa ou superior: 39% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 26% no grupo comparador (P<0,001). • Ausência de doença residual mínima: 64% no grupo daratumumabe <i>versus</i> 44% no grupo comparador (P<0,001).

HR: Hazard Ratio; IC = Intervalo de Confiança; MM = Mieloma Múltiplo; OR = Odds ratio (razão de chances);

Os cinco ECR incluídos apresentam populações diferentes entre eles, que diferem de acordo com o tempo da doença ou a linha de tratamento. Apesar dos estudos MAIA e CASSIOPEIA incluírem pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado elegíveis ao transplante, o protocolo terapêutico é diferente.

- **Estudo POLLUX**

Para a população com mieloma múltiplo refratário/ recidivado o estudo POLLUX avaliou pacientes com ao menos uma linha prévia de tratamento. Na coorte incluída cerca de 20% dos pacientes já haviam recebido três ou mais linhas de tratamento e 63% já haviam feito transplante de células hematopoiéticas. O estudo demonstrou que o grupo com daratumumabe atingiu uma taxa de sobrevida livre de progressão em 12 meses de 83,2% (IC_{95%}: 78,3-87,2) comparada com 60,1% (IC_{95%}: 54,0-65,7) no grupo controle (HR:0,37; IC_{95%}:0,27-0,52). A sobrevida livre de progressão mediana não foi alcançada no grupo daratumumabe, diferente do grupo controle que apresentou 18,4 meses. Nesta análise interina o número de óbitos no grupo com daratumumabe foi 30 eventos comparado com 45 ocorrências no grupo controle (30). O estudo de atualização desta coorte não apresentou dados de sobrevida global, atualizou a análise de sobrevida livre de progressão (HR: 0,41; IC_{95%}:0,31-0,53) e apresentou análises post hoc de subgrupos somente com sobrevida livre de progressão (31).

- **Estudo CASTOR**

O estudo CASTOR também incluiu pacientes com mieloma múltiplo refratário/ recidivado com ao menos uma linha prévia de tratamento. Destes, 24% haviam recebido pelo menos três linhas de tratamento, e 61% haviam sido submetidos a transplante. A diferença deste estudo para o POLLUX é o protocolo de tratamento combinando daratumumabe/bortezomibe/dexametasona. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana não foi alcançada no grupo com daratumumabe e no grupo controle foi de 7,2 meses. A taxa de SLP em 12

meses foi de 60,7% no grupo com daratumumabe versus 27% no grupo controle (HR: 0,39; IC_{95%}:0,28-0,53) (32). O estudo de atualização também não apresentou os dados de sobrevida global, somente análises *post hoc* de subgrupos (33,34).

- **Estudo ALCYONE**

Em 2017 o estudo ALCYONE avaliou pacientes recém diagnosticados que são inelegíveis ao transplante autólogo de células hematopoiéticas. A mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no grupo com daratumumabe e 18,1 meses no grupo controle. A taxa de SLP em 18 meses foi de 72% (IC_{95%}: 65-77%) no grupo com daratumumabe e 50% (IC_{95%}: 43-56%) no grupo controle (HR 0,50; IC_{95%}:0,38 a 0,65). No tempo de seguimento mediano de 16,5 meses, 45 pacientes foram a óbito no grupo com daratumumabe comparado com 48 óbitos do grupo controle (35).

- **Estudo MAIA**

O estudo MAIA também incluiu pacientes recém diagnosticados que são inelegíveis ao transplante autólogo de células hematopoiéticas. Neste estudo o protocolo de tratamento corresponde a combinação de daratumumabe com lenalidomida mais dexametasona. A SLP mediana com daratumumabe não foi atingida. A taxa de SLP em 30 meses foi de 71% (IC_{95%}: 65-75%) com daratumumabe vs 56% (IC_{95%}:50-61%) grupo controle (HR:0,56; 0,43-0,73). No tempo de seguimento mediano de 28 meses 62 pacientes foram a óbito com daratumumabe versus 76 óbitos no controle (36).

- **Estudo CASSIOPEIA**

O estudo CASSIOPEIA incluiu pacientes recém diagnosticados elegíveis ao transplante, com daratumumabe compondo o protocolo de indução e consolidação do transplante. O desfecho primário de resposta completa foi avaliado 100 dias após transplante. No grupo com

daratumumabe 29% dos pacientes atingiram resposta completa após consolidação comparado a 20% do grupo controle. A taxa de SLP em 18 meses foi de 93% (IC_{95%}:90-95%) no grupo com daratumumabe comparado a 85% (IC_{95%}:81-88) no grupo controle. Com relação aos óbitos, 14 mortes ocorreram no grupo com daratumumabe e 32 mortes no controle (37).

Considerações gerais relacionadas à segurança

Os eventos adversos relacionados a infusão do daratumumabe mais comuns são tosse, dispneia e vômito, mas outros também são relatados como broncoespasmo, hipóxia, hipertensão, edema de laringe, edema pulmonar, congestão nasal, irritação na garganta, calafrios, náusea, rinite alérgica, chiado, coceira e hipotensão.

O **Quadro 8** detalha alguns eventos adversos grau 3 e 4 que apareceram com maior frequência nos ECRs deste PTC.

Quadro 8. Eventos adversos observados nos cinco ECR incluídos

Eventos adversos	Dimopoulos 2016 (POLUX)	Palumbo 2016 (CASTOR)	Mateos 2017 (ALCYONE)	Moreau 2019 (CASSIOPEIA)	Facon 2019 (MAIA)
Grupo daratumumabe versus grupo comparador					
Neutropenia (%) grau 3/4	52 vs 37	12,8 vs 4,2	40 vs 38,7	28 vs 15	50,0 vs 35,3
Trombocitopenia (%) grau 3/4	12,7 vs 13,5	45,3 vs 32,9	34,4 vs 37,6	11 vs 7	*
Anemia (%) grau 3/4	12,4 vs 19,6	14,4 vs 16,0	15,9 vs 19,8	*	11,8 vs 19,7
Infecção (%) grau 3/4	28,3 vs 22,8	21,4 vs 19	23,1 vs 14,7	22 vs 20	32,1 vs 23,3
Pneumonia (%) grau 3/4	7,8 vs 8,2	8,2 vs 9,7	11,3 vs 4	4 vs 2	13,2 vs 7,4
Reação relacionada a infusão do daratumumabe (%) grau 3/4	5,3	8,6	4,9	4	2,7
Reação relacionada a infusão do daratumumabe (%) qualquer grau	47,7	45,3	27,7	35	40,9
Interrupção por evento adverso	6,7 vs 7,8	7,4 vs 9,3	4,9 vs 9	7 vs 8	7,1 vs 15,9

A autoridade reguladora de medicamentos americana (FDA) relata que há casos de reativação do vírus herpes zoster com a terapia contendo daratumumabe. Em monoterapia o herpes zoster foi reportado em 3% dos pacientes, e em 2-5% nos estudos com terapia combinada. A profilaxia para Herpes Zoster é indicada em alguns ensaios clínicos (38).

A Anvisa em seu sítio eletrônico disponibiliza um alerta aos profissionais de saúde informando risco relacionado com a terapia com daratumumabe à reativação de hepatite B (VHB), com casos fatais. A recomendação é avaliar sorologia positiva para VHB antes do início do tratamento, durante e por no mínimo 6 meses após término do tratamento. A frequência geral de reativação apareceu em 0,2%, incluindo casos graves e não graves (39).

DISCUSSÃO

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Até a presente data, o daratumumabe não havia sido avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

O tratamento do mieloma múltiplo em suas diversas fases de tratamento vem avançando com resultados que evidenciam superioridade dos esquemas terapêuticos com tripla combinação de agentes quando comparados aos esquemas de dupla combinação. Os esquemas têm como base regime duplo com um inibidor de proteassoma, como o bortezomibe, ou agentes imunossupressores como a talidomida ou a lenalidomida, associados a dexametasona.

Novos agentes como os da classe dos anticorpos monoclonais (incluindo daratumumabe e elotuzumabe), ou da nova geração de inibidores de proteassoma (incluindo carfilzomibe e ixazomibe) chegaram ao mercado para compor a tripla combinação. A preferência entre eles ainda não foi estudada por comparação direta (*head-to-head*).

Neste contexto, o daratumumabe mostrou ser eficaz quando utilizado nos regimes com tripla combinação, aumentando o tempo de sobrevida livre de progressão nos pacientes com mieloma refratário/ recidivado ou em pacientes recém diagnosticados inelegíveis ao transplante de células hematopoiéticas. O daratumumabe também foi eficaz nos pacientes recém diagnosticados elegíveis ao transplante, com uma pequena diferença nas taxas de resposta completa após consolidação e na sobrevida livre de progressão.

CONCLUSÕES

A adição de daratumumabe ao esquema duplo/triplo foi mais eficaz do que os mesmos esquemas sem o daratumumabe para o desfecho sobrevida livre de progressão, nos pacientes com mieloma refratário/ recidivado ou em pacientes recém diagnosticados inelegíveis ao transplante de células hematopoiéticas.

A adição de daratumumabe ao esquema duplo/triplo foi mais eficaz do que os mesmos esquemas sem o daratumumabe para pacientes recém diagnosticados elegíveis ao transplante, considerando a taxa de resposta completa após consolidação e a sobrevida livre de progressão. No entanto, as análises são parciais e não é possível estimar o ganho absoluto uma vez que a mediana da sobrevida livre de progressão não foi alcançada nos grupos que receberam a intervenção. O ganho relativo variou entre 44 e 63%.

Recomendação MODERADA A FAVOR do uso nas indicações: em regimes com tripla combinação para pacientes com mieloma refratário/ recidivado e para pacientes recém diagnosticados (elegíveis ou inelegíveis ao transplante de medula).

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
4. America Cancer Society disponível em <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma.html>, acessado em 3 de julho de 2019
5. Rajkumar, S,V. Multiple myeloma: Evaluating response to treatment Uptodate® disponível em www.uptodate.com, acessado em 3 de julho de 2019
6. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://ci5.iarc.fr>, acesso em 15 de Fevereiro de 2018.
7. Instituto Nacional de Câncer. Atlas On-line de Mortalidade. Taxas de mortalidade por câncer, brutas e ajustadas por idade, população mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo, localidade e por período selecionado. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em 07 de Junho de 2019.
8. Curado M, Oliveira M, Silva D, Souza D. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Medicine*, 2018;7(5): 2101-2108.

9. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Disponível em: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>. Acessado em: 25 de Junho de 2019.
10. International Staging System (ISS) and Revised ISS (R-ISS). Disponível em: <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma/staging-risk-stratification/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>. Acessado em: 25 de Junho de 2019.
11. Rajkumar V, Kyle R, Connor R. Multiple Myeloma: Clinical Features, laboratory manifestations, and diagnosis. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=myeloma%20multiple&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acessado em: 25 de Junho de 2019.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma Version 3.2019
13. Brasil. Ministério da Saúde, SAS. Portaria nº 708 de 6 de Agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.
14. Moreau P, Miguel J, Mateos M et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28; ivS2-iv61, 2017.
15. The DrugBank database – Daratumumab. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09331>. Acesso em: 11 de Junho de 2019
16. ANVISA- Novo Medicamento para tratamento do câncer é aprovado http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3210307. Acessado em: 11 de Junho de 2019
17. FDA Daratumumab (DARZALEX). Disponível em:

<https://wayback.archive-it.org/7993/20190208024941/https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm530249.htm>. Acessado em 3 de julho de 2019.

18.EMA- Darzalex Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/darzalex-epar-medicine-overview_en.pdf. Acessado em: 11 de Junho de 2019.

19. ANS Perguntas e Respostas. Disponível

em:http://www.ans.gov.br/aans/index.php?option=com_centraldeatendimento&view=pergunta&resposta=487&historico=19970170, acessado me 3 de julho de 2019.

20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

21. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924.

23. Maiese E, Ainsworth C, Moine JG, et al. Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma; a systematic literature review and network meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, 2018.

24. Beurden-Tan C, Franken M, Blommestein H, et al. Systematic Literature Review and Network Meta- Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 2017; 35.

25. Lida S, Ichinohe T, Shinagawa A, Suzuki K, Takezako N, Aoki M. Safety and efficacy of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. abril de 2018;107(4):460–7.

26. Sanda T, Lida S, Ito M, Tsuboi K, Miura K, Harada S, et al. Successful treatment of nasal T-cell lymphoma with a combination of local irradiation and high-dose chemotherapy. *Int J Hematol.* fevereiro de 2002;75(2):195–200.
27. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* abril de 2016;387(10027):1551–60.
28. Suzuki K, Dimopoulos MA, Takezako N, Okamoto S, Shinagawa A, Matsumoto M, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study. *Blood Cancer Journal.* abril de 2018;8(4):41.
29. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Advances* 2017; 1:455-466.
30. Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375:1319-31.
31. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* dezembro de 2018;103(12):2088–96.
32. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375 (8):754-66.
33. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* dezembro de 2018;103(12):2079–87.

34. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 7 de dezembro de 2017;130(Suppl 1):1852.
35. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 8 de fevereiro de 2018;378(6):518–28.
36. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 30 de maio de 2019;380(22):2104–15.
37. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, June 2019. Published online at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1).
38. FDA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION – Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761036s013lbl.pdf, acessado em 3 de julho de 2019.
39. ANVISA - DALINVI® (daratumumabe) - Novo risco identificado, relativo à reativação de hepatite B. Janssen, 11 de fevereiro de 2019 (Versão 1.0) Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/>, acessado em 3 de julho de 2019