

Nota Técnica 26877

Data de conclusão: 11/02/2021 10:16:18

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 26877

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Biópsia de Medula Óssea, Cálcio sérico, Hemograma, Creatinina sérica, Eletroforese de proteínas séricas e Eletroforese de proteínas urinárias, Análise de Cadeias Leves Livres em urina.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Bortezomibe + Daratumumabe

Via de administração: ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia: - Bortezomibe 3,5 mg (48 frascos) para aplicar uma dose de 1,7 mg (1,3 mg/m²) nos D1, D8, D15 e D22 do ciclo de quimioterapia. Repetir os ciclos a cada 28 dias por um total de 6 a 12 ciclos. Não é possível reaproveitar sobras dos frascos, portanto cada aplicação necessita 1 frasco, cada ciclo 4 frascos e o tratamento completo entre 24 e 48 frascos.

- Daratumumabe 400 mg (144 frascos) para aplicação de 1212,8 mg (16 mg/Kg) do ciclo de quimioterapia, repetindo a cada 28 dias, por um total de 06 a 12 ciclos. Tendo em vista que não é possível o reaproveitamento das sobras dos frascos, cada aplicação necessita de 3 frascos, cada ciclo 12 frascos.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 12 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Bortezomibe + Daratumumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não há opções disponíveis no SUS para a situação clínica do demandante.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Bortezomibe + Daratumumabe

Laboratório: Daratumumabe - JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: Daratumumabe - Dalinvi®

Apresentação: Bortezomibe 3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS / Daratumumabe 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.580,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Bortezomibe + Daratumumabe

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Bortezomibe + Daratumumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do mieloma múltiplo, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 [\(3\)](#). Por sua vez, o bortezomibe é um agente quimioterápico citotóxico com ação em múltiplas neoplasias [\(4–6\)](#). Sua atividade antineoplásica deve-se à inibição reversível de um complexo protéico, chamado proteassoma 26S. O proteassoma 26S é responsável pela degradação de proteínas intracelulares, o que é essencial para o funcionamento adequado de inúmeros processos celulares. O contato com um inibidor de proteassoma, como o bortezomibe, induz a morte celular programada de células neoplásicas.

Em monoterapia, a eficácia do daratumumabe no tratamento de MM foi avaliada em dois ensaios clínicos sem comparador. No estudo SIRIUS, um ensaio clínico randomizado de fase II, aberto 106 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de daratumumabe em monoterapia (8 mg/kg ou 16 mg/kg) [\(7,8\)](#). Todos os pacientes eram previamente tratados com pelo menos três linhas de terapia (incluindo inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras) ou refratários a inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras. Nesse estudo, a taxa de resposta global foi de 29% (IC95% 20,8 a 38,9%), a sobrevida livre de progressão de doença de 3,7 meses (IC95% 2,8 a 4,6) e o tempo de sobrevida de 17,5 meses (IC95% 13,7 a não especificado uma vez que o acompanhamento ainda segue). Este estudo tem diversas limitações (desenho aberto, ausência de grupo comparador, número pequeno de pacientes), o que deve levar a um olhar cauteloso para os seus resultados. Um segundo estudo, também de fase 1-2, aberto, incluiu 72 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado [\(9\)](#). Nessa análise, foi observada uma taxa de resposta global de 36% e uma mediana de sobrevida livre de progressão de doença de 5,6 meses (IC95% 4,2 a 8,1). O tempo de seguimento foi curto para melhor análise de sobrevida. Mais uma vez, os resultados desse estudo devem ser vistos com cuidado pelas limitações metodológicas inerentes ao seu desenho. As amostras de ambos os estudos acima citados, foram analisadas em outro trabalho, publicado em 2017, considerando um maior tempo de seguimento, onde puderam ser avaliados 148 pacientes [\(10\)](#). A taxa de resposta global foi de 31,1% (IC95% 23,7 a 39,2%), o tempo mediano de resposta 7,6 meses e a sobrevida livre de doença mediana de 4 meses. A mediana de sobrevida foi de 20,1 meses. Cabe aqui salientar que o estudo analisou um pequeno número de pacientes, de características heterogêneas e que haviam sido submetidos a múltiplos esquemas diferentes de tratamento prévio. Além disso, uma vez que essa é uma análise dos estudos anteriores, as limitações dos mesmos também

são aplicáveis a este.

A eficácia da combinação de daratumumabe e bortezomibe foi avaliada em ensaio clínico randomizado, de fase 3, em que foram incluídos 498 pacientes com diagnóstico de MM refratário a múltiplos tratamentos prévios (3). Os participantes foram randomizados (1:1) para receber bortezomibe (1,3 mg/m² de área de superfície corporal) associado a dexametasona (grupo controle) ou a combinação de bortezomibe (1,3 1,3 mg/m²) e daratumumabe (16 mg por quilograma de peso corporal), também associado à dexametasona. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão da doença. Após em média 7,4 meses de acompanhamento, a mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no grupo em uso de daratumumabe e foi de 7,2 meses no grupo utilizando bortezomibe e dexametasona apenas (RR 0,39, IC95% 0,28 a 0,53; P<0,001). Em acréscimo, o daratumumabe aumentou a taxa de resposta global (82,9% vs. 63,2%, P<0,001), de resposta parcial (59,2% vs. 29,1%, P<0,001) e de resposta completa (19,2% vs. 9,0%, P=0,001) quando comparado ao grupo controle. Em compensação, o daratumumabe foi associado à ocorrência de dois eventos adversos moderados a graves: trombocitopenia (45,3% e 32,9%) e neutropenia (12,8% e 4,2%). Em um estudo de atualização que manteve seguimento dos participantes ao longo da mediana de 19,4 meses, foi possível observar que o acréscimo de daratumumabe prolongou a mediana de sobrevida livre de progressão da doença em 9,6 meses (16,7 vs. 7,1 meses; RR 0,31, IC95% 0,24 a 0,39; P<0,0001) (11). É digno de nota que a sobrevida livre de progressão de doença consiste no período de tempo em que um paciente vive com a doença, mas não piora (11). Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira contraditória de verificar se um novo tratamento funciona (12). O desfecho "sobrevida livre de progressão da doença" popularizou-se porque permite avaliação do impacto de um fármaco no contexto de múltiplas etapas de tratamento, com medicações diferentes. Além disso, possibilita obtenção de resultados mais rapidamente do que a sobrevida global. Contudo, questiona-se se um aumento de sobrevida livre de progressão da doença impacta desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida e sobrevida global. Somada a relação incerta com desfechos clínicos relevantes, a data precisa em que houve progressão da doença não é de fácil aferição. Sabe-se, de fato, que a progressão da doença ocorreu em algum momento entre duas aferições.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Bortezomibe + Daratumumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o acréscimo de daratumumabe ao regime de bortezomibe e dexametasona aumenta a sobrevida livre de progressão da doença de pacientes com diagnóstico de MM refratário, como a parte autora. Restam dúvidas acerca de seu impacto em sobrevida global. Ademais, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Apesar de não termos encontrado estudos econômicos para a realidade brasileira, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que os valores da razão incremental de custo-efetividade estão sempre muito além limite máximo desejado de três vezes o nosso PIB per capita que, em 2019, foi de

US\$ 8.752,40 [\(15,16\)](#). Ainda, estudos de país de alta renda estimou razão incremental de custo-efetividade muito elevadas. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento também não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019;
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2015 ago [citado 27 de fevereiro de 2020]. Report No.: Portaria 708. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf
3. 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;375(8):754–66.
4. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res*. 1999;59(11):2615–22.
5. Goldberg A, Akopian T, Kisselev A, Lee D, Rohrwild M. New insights into the mechanisms and importance of the proteasome in intracellular protein degradation. *Biol Chem*. 1997;378(3–4):131–40.
6. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, Shea TC, Baldwin AS, Stahl S, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4420–7.
7. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e447–55.
8. 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*. 2016;387(10027):1551–60.
9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207–19.
10. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37–44.
11. 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*. 2018;103(12):2079–87.
12. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinick DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;
13. Zhang T, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. Cost-effectiveness of daratumumab-based triplet therapies in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Ther*. 2018;40(7):1122–39.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82607141125573>
15. Aguiar Jr PN, Tan PS, Simko S, Barreto CMN, Gutierrez B de S, Giglio A del, et al. Análise

[de custo-efetividade da adição de abiraterona ou quimioterapia ao tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-sensível. Einstein São Paulo. 2019;17\(2\).](#)

[16. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8\(1\):58–60.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora recebeu o diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM) em 2014. Iniciou, então, o tratamento quimioterápico com a combinação bortezomibe (obtido judicialmente), ciclofosfamida e dexametasona. Em 2017, realizou transplante de células tronco autólogo. Em 2019, houve recidiva da doença. Utilizou melfalano e prednisona para tratamento quimioterápico; contudo, em decorrência de eventos adversos, interrompeu os medicamentos. Em setembro de 2019, foi reiniciado o regime de bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona. Em acréscimo, a parte autora possui duas comorbidades importantes: dois AVCs prévios e câncer de mama diagnosticado em 2015. Em função das patologias associadas, conforme consta em laudo médico, está contraindicado o uso de talidomida como quimioterápico, bem como a realização de novo transplante de células tronco autólogo. Em vigência do tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona, apresentou progressão da doença. Foi, então, prescrito esquema com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona.

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que acomete linfócitos B diferenciados - os plasmócitos - secretores de uma proteína monoclonal (imunoglobulina) (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1-2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos. O MM apresenta trajetória conhecida que culmina com óbito (2). Inicialmente, dá-se o diagnóstico e o tratamento inicial pelo período médio de sete meses. Seguem-se as fases de remissão e metástases com duração média de 37 meses. Por fim, tem-se a quarta fase, que é terminal e dura cerca de um mês.

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1,2). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH autólogo) para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de drogas que podem ser utilizadas em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam duas ou três drogas em combinação para uma melhor chance de resposta.

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a primeira linha de tratamento do MM, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de drogas por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TCTH autólogo, para aqueles pacientes elegíveis para tal (2). Dentre as drogas disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores

(talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e sobrevida livre de doença, mesmo naqueles pacientes não submetidos ao TCTH autólogo. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexistem esquemas formalmente indicados, mas sugerem-se combinações de drogas que não tenham sido usadas em protocolos anteriores e, após, um novo transplante (se possível).