

# Nota Técnica 5349

Data de conclusão: 21/07/2020 10:05:58

## Paciente

---

**Idade:** 50 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Paraí/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

## Tecnologia 5349

---

**CID:** C90.0 - Mieloma múltiplo

**Diagnóstico:** Mieloma múltiplo

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Relato pelo médico prescritor que o diagnóstico foi feito por medulograma, proteinograma, dosagem de imunoglobulinas, e outros exames laboratoriais.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** DARATUMUMABE

**Via de administração:** INTRAVENOSA

**Posologia:** Daratumumabe 400 mg, 30 ampolas. Aplicar 3 ampolas, intravenoso, a cada semana por 3 semanas. Repetir por 2 meses. Após, manter 1 dose mensal de 3 ampolas.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**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:** DARATUMUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** O SUS dispõe de diversas modalidades de tratamento para a condição do paciente conforme as DDT de Mieloma Múltiplo (1). É importante ressaltar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** DARATUMUMABE

**Laboratório:** JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

**Marca Comercial:** Dalinvi®

**Apresentação:** Daratumumabe (Dalinvi®) 400mg solução injetável - 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 6.245,52

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** DARATUMUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 6.245,52

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

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

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** DARATUMUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do mieloma múltiplo.

A sua efetividade no esquema terapêutico pleiteado neste processo (em associação com bortezomibe e dexametasona) foi avaliada no estudo CASTOR (2). Este ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, randomizou 498 pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou recidivado e refratário para receber bortezomibe e dexametasona isoladamente (grupo controle) ou em combinação com daratumumabe (grupo daratumumabe). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. Uma análise interina pré-especificada mostrou que a taxa de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo daratumumabe do que no grupo controle: 60,7 vs. 26,9%. Após um período médio de acompanhamento de 7,4 meses; 189 eventos de progressão da doença ou morte ocorreram no estudo. A sobrevida livre de progressão não foi alcançada no grupo daratumumabe e foi de 7,2 meses no grupo controle (taxa de risco para progressão ou morte com daratumumabe vs. controle, 0,39; IC95% 0,28 a 0,53;  $P < 0,001$ ). A taxa de resposta geral foi maior no grupo daratumumabe do que no grupo controle (82,9% vs. 63,2%,  $P < 0,001$ ).

Três dos eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns relatados no grupo daratumumabe e no grupo controle foram trombocitopenia (45,3% e 32,9%, respectivamente), anemia (14,4% e 16,0%, respectivamente) e neutropenia (12,8% e 4,2 %, respectivamente).

Estes benefícios foram mantidos em todos os subgrupos, incluindo pacientes com doença de estágio III da International Staging System (um sistema prognóstico utilizado para pacientes com mieloma múltiplo), aqueles que haviam recebido duas ou três linhas de terapia anteriores, aqueles que haviam recebido anteriormente medicamentos imunomoduladores e aqueles que haviam recebido anteriormente bortezomibe.

É importante ressaltar que o estudo acima utilizou o daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona. O uso do daratumumabe em monoterapia foi estudado somente em estudos menores e com diversas limitações (desenho aberto, ausência de grupo comparador, número pequeno de pacientes) (3, 4). Em análise post-hoc desses dois estudos (5), incluindo 148 pacientes, a taxa de resposta global foi de 30,4% (IC95% 23,1 a 38,5%) e o tempo mediano de resposta 8,0 meses. A sobrevida mediana foi de 20,5 meses com taxa de sobrevida em 3 anos de 36,5%. Dessa forma, o uso do daratumumabe em monoterapia apresenta nível de evidência menor e benefícios menos evidentes daqueles que foram observados no seu uso no esquema combinado.

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

## **Conclusão**

---

**Tecnologia:** DARATUMUMABE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** O uso do daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona tem evidência científica de boa qualidade metodológica demonstrando benefício no contexto do caso em tela. Apesar do estudo ter sido interrompido precocemente, a magnitude do efeito é grande e ausência de alternativas para a situação clínica do paciente nos levam a considerar esse esquema terapêutico como uma opção cabível.

Além disso, cabe lembrar que o paciente esgotou as alternativas disponíveis no SUS, tendo inclusive recebido dois transplantes de medula óssea, tem 46 anos de idade, boa capacidade funcional e não apresenta comorbidades significativas.

Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível e somente para tratamento em associação com bortezomibe e dexametasona. Cabe a equipe assistente reavaliar a resposta do paciente ao tratamento e suspender o mesmo se o paciente não apresentar resposta e/ou progressão da doença

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf)

2 - Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.

3 - Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, Belch A, Krishnan A, Vescio RA, Mateos MV, Mazumder A, Orlowski RZ, Sutherland HJ, Bladé J, Scott EC, Oriol A, Berdeja J, Gharibo M, Stevens DA, LeBlanc R, Sebag M, Callander N, Jakubowiak A, White D, de la Rubia J, Richardson PG, Lisby S, Feng H, Uhlir CM, Khan I, Ahmadi T, Voorhees PM. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1551-1560.

4 - Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T, Khan I, Uhlir CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1207-19.

5 - Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, Voorhees PM, Laubach JP, van de Donk NWCJ, Ahmadi T, Uhlir CM, Wang J, Feng H, Qi M, Richardson PG, Lonial S.

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 Jun;7(6):e447-e455.

6 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma Technology appraisal guidance [TA573]. Published date: 10 April 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573>.

7 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond). Disponível em <https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-detail>

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando que o paciente é portador de mieloma múltiplo e já realizou diversos tratamentos, entre eles talidomida, dexametasona, ciclofosfamida, bortezomibe e pamidronato. Além disso, o autor foi submetido, em 2011 e 2017, a dois transplantes de medula óssea autólogo. Atualmente apresenta nova recidiva da doença, com pico sérico de proteína monoclonal em crescente. Está sendo pleiteado o fornecimento de daratumumabe para uso em associação com bortezomibe e dexametasona. Além do mieloma múltiplo, o paciente não apresenta outras comorbidades.

O mieloma múltiplo é uma neoplasia que acomete a medula óssea, apresentando-se comumente com anemia importante, doença óssea e insuficiência renal. Seu prognóstico está associado a diversos fatores, entre eles o estadiamento da doença ao diagnóstico, as características de cada paciente, a biologia da doença (agressividade) e a resposta aos tratamentos utilizados. Entretanto, a despeito das novas terapias disponíveis, é considerada, ainda hoje, uma doença incurável. Nesse contexto, os tratamentos disponíveis visam uma maior sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e melhor qualidade de vida (1).

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a 1ª linha de tratamento do mieloma múltiplo, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de drogas por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, para aqueles pacientes elegíveis para tal. 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 (1). Para a 2ª, 3ª 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 TCTH (se possível) (1).

Em agosto de 2015 foi publicada a portaria no 708, que tratou das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (1). Essa portaria sintetizou as informações referidas anteriormente. Dentre as drogas citadas para utilização em primeira linha estavam bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. Para os pacientes com recidiva (linhas subsequentes de tratamento), foi sugerida a utilização de combinação de drogas não utilizadas anteriormente