

Nota Técnica 73152

Data de conclusão: 20/04/2022 17:28:30

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 73152

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): imunofenotipagem de medula óssea, atestado médico, prontuário médico, exame anatomopatológico e exames de imagem.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: daratumumabe 20 mg/mL, 1120 mg EV nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada um dos dois primeiros ciclos, e 1120 mg EV nos dias 1 e 15 por mais quatro ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: além dos medicamentos citados no item '5.6' alternativas entre as alternativas disponíveis estão radioterapia e transplante autólogo de medula óssea, para casos selecionados.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DARATUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.458,54

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DARATUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 MM, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 [\(5\)](#). Ao se ligar ao CD38 o daratumumabe é capaz de induzir morte celular das células tumorais por diferentes mecanismos, entre eles citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade mediada por células imunes e fagocitose dependente de anticorpos.

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) [\(6,7\)](#). 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 [\(8\)](#). 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 2016, considerando um maior tempo de seguimento, onde puderam ser avaliados 148 pacientes [\(9\)](#). 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 com medicamentos disponíveis no SUS foi avaliada em ensaio clínico randomizado, de fase 3, em que foram incluídos 498 pacientes com diagnóstico de MM refratário a múltiplos tratamentos prévios [\(10,11\)](#). 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 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 até 9,6 meses (16,7 vs. 7,1 meses; RR 0,31, IC95% 0,24 a 0,39; $P < 0,0001$) (11). Cabe ressaltar que os pacientes do grupo controle, receberam daratumumabe em monoterapia como resgate após uma eventual recaída e que portanto um eventual benefício em sobrevida geral pode não ser observado (12).

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. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira controversa de verificar se um novo tratamento funciona. 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 (13), 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. No cenário do tratamento do MM em recaída/refratariedade, inclusive, já se observou em estudo randomizado envolvendo outra tecnologia (venetoclax) relação inversa entre sobrevida livre de progressão e sobrevida global (14). Desta forma a relação incerta com desfechos clínicos relevantes e desfechos substitutos deve pautar a discussão da aplicabilidade desta tecnologia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida livre de progressão da doença, bem como aumento da taxa de resposta global, de resposta parcial e de resposta completa quando comparado ao uso de daratumumabe não associado ao bortezomibe.

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

Conclusão

Tecnologia: 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 genuínas acerca de seu impacto em sobrevida global.

Ademais considerando-se os valores apresentados em relatório técnico da Conitec a RCEI excede muito o limiar de disponibilidade de pagamento da sociedade de 3 x o PIB per capta (aproximadamente US\$ 27.000,00, considerando estimativa do ano de 2019).

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.
 2. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=%20multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
 3. Ministerio da Saúde (2015). ddt_mieloma-multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf
 4. Relatório de Recomendação Conitec “Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário” (Dezembro/2021) Relatorio CP113-2021 daratumumabe mieloma multiplo.pdf [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Relatorio CP113-2021 daratumumabe mieloma multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Relatorio_CP113-2021_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf)
 5. Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information?search=daratumumab&selectedTitle=1~42&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
 6. 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. Lancet Lond Engl. 9 de abril de 2016;387(10027):1551–60.
 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. junho de 2020;7(6):e447–55.
 8. 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. 24 de setembro de 2015;373(13):1207–19.
 9. 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. 7 de julho de 2016;128(1):37–44.
 10. 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. 25 de agosto de 2016;375(8):754–66.
 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. dezembro de 2018;103(12):2079–87.
 12. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah A-O, Goodman AM, Prasad V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 1o de abril de 2021;4(4):e218084.
 13. Chen EY, Joshi SK, Tran A, Prasad V. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. JAMA Intern Med. 1o de maio de 2019;179(5):642–7.
 14. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. Lancet Lond Engl. 27 de julho de 2019;394(10195):281–3.
 15. Zhang T-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. julho de 2018;40\(7\):1122–39.](#)

[16. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. NICE / UK \[Internet\]. Disponível em: \[Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma \\(nice.org.uk\\)\]\(https://www.nice.org.uk\). 23.](#)

[17. Darzalex for Multiple Myeloma \(second-line or beyond\) – Details | CADTH \[Internet\]. \[citado 29 de janeiro de 2022\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou diagnóstico de Mieloma Múltiplo em novembro de 2020 após biópsia de lesão osteolítica que comprometia corpo vertebral de T4. Exames de imagem realizados nesta época, demonstraram a presença de lesões líticas em outros segmentos do esqueleto axial. Foi-lhe iniciado em dezembro de 2020 esquema terapêutico baseado em bortezomibe, cliclofosfamida e dexametasona, além de radioterapia e ácido zoledrônico em aplicações mensais. Após realização de 7 ciclos deste protocolo até meados de agosto/setembro de 2021, apresentou persistência de pico monoclonal segundo prontuário médico e imunofenotipagem com que apresentava 1,5% de plasmócitos clonais. Foi então iniciado tratamento baseado em talidomida por via oral entre outubro e novembro de 2021. Em atestado médico datado de 10/01/2022, ratifica-se a refratariedade do quadro clínico e é acrescida a informação de que a paciente apresenta neutropenia.

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 (2).

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). 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 (3). 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. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema

formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de drogas que não tenham sido usadas em protocolos anteriores.