Nota Técnica 83220

Data de conclusão: 05/07/2022 15:57:31

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Charqueadas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 83220

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): relatório à Defensoria Pública da União e prontuário médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: SC

Posologia: Daratumumabe 1800 mg por via subcutânea uma vez por semana pelo período de 12 meses (48 ampolas).

Uso contínuo? -

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: 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: 19.372,45

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 endovenoso 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 foram 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) e avaliou resposta terapêutica ao Daratumumabe endovenoso em monoterapia. 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.

Estudo de fase III de não inferioridade, COLUMBA (10), comparou diretamente as formulações endovenosa e subcutânea do anticorpo monoclonal anti-CD38, Daratumumabe. Neste estudo os pacientes receberam Daratumumabe em datas idênticas (semanalmente nos ciclos 1 e 2, quinzenalmente nos ciclos 3 a 8, e mensalmente a partir de então). Os desfechos de interesse foram resposta geral e concentração máxima de vale. A taxa de ORR foi 41% (IC 95% 35,1 a 47,3%) no grupo intervenção e 37% (IC 95% 31,2 a 43,3%) no grupo controle. Os índices de concentração sérica de daratumumabe em vale também foram semelhantes nos dois grupos (10).

O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão subcutânea em frascos de 1800 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) acrescido ICMS de 17% de uma ampola de 400 mg é de R\$ 19.372,45.

Para os 48 ciclos, pleiteados em processo, o valor total seria de R\$ 929.877,60.

Em relatório de número 702 da Conitec datado de fevereiro de 2022 (4), apresentou análise de custo-efetividade na realidade brasileira para o Daratumumabe intravenoso. Apesar de limitações (dados extrapolados apenas de 1 estudo randomizado, emprego de utilidades de realidade internacional e dados de sobrevida extrapolados após seguimento curto), a razão de custo efetividade incremental (RCEI) da adição do Daratumumabe a esquema disponível no SUS (bortezimibe + dexametasona) foi 690 mil reais por ano de vida adicional (LY) e 802 mil reais por QALY adicional. Não foi realizada avaliação da tecnologia em monoterapia, uma vez que não existem estudos comparativos disponíveis para o delineamento de modelos de custo-efetividade adequados.

Estudo de custo-efetividade dos Estados Unidos avaliou o acréscimo do daratumumabe a esquemas de tratamento de MM refratário (11). A RCEI foi de \$ 1.369.062,00 por QALY. Estimou-se que, somente mediante à redução de 37% do preço do daratumumabe, seu acréscimo ao esquema de bortezomibe e dexametasona seria custo-efetivo (considerando-se um limiar de disposição de pagamento de \$ 50.000 / QALY).

O Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendou a incorporação do Daratumumabe subcutânea para indicações restritas. No caso do MM, a indicação é para pacientes em 4ª linha de tratamento. Adicionalmente a incorporação da tecnologia foi mediante acordo comercial (Patient Access Scheme, PAS) com redução do preço da medicação para que se atingisse os parâmetros de custo efetividade aceitáveis para a realidade daquele país (12).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda reembolso da combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona para pacientes com diagnóstico de MM refratário, por se tratar de tratamento inovador, cujo ganho em sobrevida global não foi propriamente estimado, impossibilitando o adequado cálculo de custo-efetividade (13). Contudo, frisa-se que a custo-efetividade muito provavelmente excederá o limite superior de disposição de pagamento do sistema de saúde britânico.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com MM recidivado, com boa capacidade funcional, e que tenham recebido ao menos um tratamento anterior (14). Em relação a custo efetividade, o comitê observou que, por haver incerteza no benefício em longo prazo e pelo alto custo do tratamento, este não pode ser considerado custo-efetivo. Por isso, condicionou a incorporação a melhora da relação de custo-efetividade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle do Mieloma Múltiplo com indução de resposta completa, incerto frente a outras alternativas terapêuticas dado ausência de estudos de intervenção comparativos. Daratumumab por via subcutânea foi não inferior em sobrevida livre de progressão e desfechos farmacocinéticos.

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de daratumumabe em monoterapia é ativo ao ser capaz de induzir respostas objetivas no tratamento de pacientes com Mieloma Múltiplo. Todavia, sua incorporação não foi recomendada pelo órgão de estado responsável para este tipo de

avaliação no Brasil, a CONITEC. Em outros países a sua utilização pelo sistema de saúde só foi possível mediante acordos comerciais com redução do preço da medicação para que a mesma atingisse parâmetros de custo efetividade aceitável.

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: \[https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=%20multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2\]\(https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=%20multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2\)](#)
 3. [ddt_mieloma-multiplo.pdf \[Internet\]. \[citado 20 de dezembro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf\]\(https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf\)](#)
 4. [20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf \[Internet\]. \[citado 23 de março de 2022\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\)](#)
 5. [Daratumumab \(intravenous\): Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 29 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information?search=daratumumab&selectedTitle=1~42&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result\]\(https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information?search=daratumumab&selectedTitle=1~42&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result\)](#)
 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. [Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma \(COLUMBA\): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. maio de 2020;7\(5\):e370–80.](#)
 11. [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.](#)
 12. [daratumumab \(Darzalex\) \[Internet\]. Scottish Medicines Consortium. \[citado 28 de março de 2022\]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-abbreviated-smc2304/>](#)
 13. [Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple](#)

[myeloma. :23.](#)

[14. 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: Trata-se de paciente portadora de Mieloma Múltiplo, tendo recebido entre outros tratamentos ciclofosfamida, corticoides, dexametasona, talidomida e bortezomibe, além de ter recebido um transplante autólogo de medula óssea em 2019. Atualmente, conforme relatório à DPU, paciente apresenta atividade da doença com anemia com necessidade de transfusão de concentrados de hemácias e insuficiência renal, atualmente em manejo conservador. Para tratamento da sua condição de saúde, a parte autora pleiteia a medicação daratumumabe, de administração subcutânea.

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