

Nota Técnica 87436

Data de conclusão: 29/07/2022 19:37:20

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gramado/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 87436

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: IV

Posologia: daratumumabe

Semana 1-9: aplicar 960mg IV por 9 semanas seguidas.

Semana 10-24: aplicar 960mg IV a cada 3 semanas por 5 doses.

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: o SUS dispõe de diversas modalidades de tratamento para a condição do paciente conforme as DDT de Mieloma Múltiplo (4). 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? 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 mieloma múltiplo, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 (5). Por sua vez, a lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (5).

A sua efetividade no esquema terapêutico pleiteado neste processo (em associação com bortezomibe e dexametasona) foi avaliada no estudo CASTOR (6). 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) (6). 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) (6).

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 (7), 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 (8). Desta forma a relação incerta com desfechos clínicos relevantes e desfechos substitutos deve pautar a discussão da

aplicabilidade desta tecnologia.

O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 100 mg ou 400 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\$ 6.458,54. Para os 6 ciclos, pleiteados em processo, o valor total seria de R\$ 310.009,92.

Relatório de Recomendação da Conitec, submetido à consulta pública 113 do ano de 2021 (9), apresentou análise de custo-efetividade na realidade brasileira. 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 (bortezomibe + 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 (10). A RCEI foi de \$1.369.062 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 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 (11). 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 (12). 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: 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 bertozomibe.

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 capita (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: \[https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=%20multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2\]\(https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=%20multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2\)](#)

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. [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.](#)

7. [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.](#)

8. [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.](#)

9. [Relatorio CP113-2021 daratumumabe mieloma multiplo.pdf \[Internet\]. \[citado 29 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Relatorio_CP113-2021_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Relatorio_CP113-2021_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\)](#)

10. [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.](#)

11. [Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. :23.](#)

12. [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 diagnosticada com Mieloma Múltiplo em setembro de 2020. Desde então realizou tratamento com protocolo baseado em ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD) em primeira linha, tendo apresentado pobre resposta. Em junho de 2021, realizou tratamento com Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona. No momento não tem plano de realização de transplante autólogo de medula óssea. Pleiteia terapia de resgate baseada no anticorpo monoclonal daratumumabe.

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.