

Nota Técnica 89505

Data de conclusão: 10/08/2022 18:06:01

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Triunfo/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 89505

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: .

Posologia: Daratumumabe 400 mg/frasco - 6 ampolas por mês nos ciclos 1 e 2, 4 ampolas por mês dos ciclos 3 a 6, 3 ampolas por mês a partir do 7º ciclo;
Lenalidomida 25 mg, tomar 1 comprimido por via oral nos primeiros 21 dias de cada ciclo;

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 (3,4). 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: -

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 [\(5,6\)](#).

A eficácia e segurança do emprego do esquema D-Rd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) no tratamento de segunda linha do MM foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX [\(7\)](#). Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase III que incluiu 569 pacientes diagnosticados com MM e que se mostraram refratários ao tratamento anterior. Estes pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para receber lenalidomida e dexametasona associados, ou não, a daratumumabe. Os resultados preliminares, após o primeiro ano de seguimento, mostraram que a terapia tripla reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 63% (sobrevida livre de progressão apresentando razão de riscos/HR de 0,37 IC95% 0,27 a 0,52; $P<0,001$) e aumentou significativamente a taxa de resposta em comparação com lenalidomida e dexametasona sem daratumumabe (93 vs 76%; $P<0,001$) [\(7\)](#). Aos 3 anos de seguimento os resultados se mantiveram consistentes, com mediana de sobrevida livre de progressão de 44,5 meses naqueles que receberam a terapia tripla vs 17,5 meses no grupo que recebeu apenas lenalidomida e dexametasona (HR 0,44; IC95% 0,35 a 0,55; $P<0,0001$) [\(8\)](#). A taxa de sobrevida global foi estimada em 65% no grupo da terapia tripla, versus 57% no grupo da terapia dupla, sem ter alcançado a mediana de sobrevida em nenhum deles. A terapia tripla também mostrou melhor resposta completa (56,6 vs 23,2%; $P<0,0001$) e maior tempo médio para a próxima terapia (50,6 vs 23,1 meses; HR 0,39; IC95% 0,31 a 0,50; $P<0,0001$) [\(8\)](#). Quanto à segurança, o evento adverso mais comum foi a neutropenia (63,3% vs 48%) e a proporção de pacientes cujo evento adverso levando à interrupção do tratamento foi semelhante entre os grupos (14,8% vs 14,6%) [\(8\)](#). O estudo ainda encontra-se em andamento, cabendo à comunidade científica aguardar pela publicação de dados complementares que carreguem novas informações acerca do impacto desta tecnologia na sobrevida global destes pacientes.

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. A lenalidomida é produzida pela empresa Celgene sob o nome comercial Revlimid® na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no

site da ANVISA em maio de 2022 e considerando a posologia prescrita, foi construída a tabela acima, que cumpre com a quantidade necessária de ambos os medicamentos para a completude de seis ciclos de tratamento.

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 um 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 ganho. 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 do esquema DRd quando comparado com o Rd. Essa relação de custo efetividade incremental extrapola o limiar usual de disponibilidade a pagar daquele país, sendo considerado não custo-efetivo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento.

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida associada ao daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo como terapia pré-transplante células tronco em pacientes refratários a um esquema terapêutico demonstra que esta associação é uma opção eficaz para melhorar a sobrevida livre de progressão, embora ainda não tenhamos dados que demonstrem impacto na sobrevida global. Contudo, para recomendação, o esquema daratumumabe e lenalidomida deveria demonstrar superioridade às alternativas disponíveis pelo SUS, mas não foram encontrados estudos comparativos ao uso de outras tecnologias, como a talidomida oferecida pelo sistema público. Por fim, o pleito apresenta custo elevado, e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

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 MV, 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>](#)

[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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000000)

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

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

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. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

7. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 6 de outubro de 2016;375(14):1319–31.

8. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. julho de 2020;34(7):1875–84.

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

10. Zhang TT, 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A partir de laudo médico sucinto, concluímos que parte autora apresenta diagnóstico de mieloma múltiplo que apresentou recaída após transplante de medula óssea autólogo. Entre os fármacos previamente usados pela parte autora estão o bortezomibe, ciclofosfamida e corticoides. Pleiteia neste momento tratamento baseado em daratumumabe e lenalidomida.

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.