

Nota Técnica 95464

Data de conclusão: 14/09/2022 17:46:16

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/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 Santa Maria

Tecnologia 95464

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, exames laboratoriais, imunofenotipagem e mielograma.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: IV e VO

Posologia: Daratumumabe 20 mg/ml (100 mg/5ml) contínuo. Administrar 1000 mg, IV, nos dias 1, 8, 15 e 22 nos 2 primeiros ciclos (8 semanas), seguido de 1000 mg, 1x a cada 15 dias nos ciclos 3 até 6 (16 semanas) e após, 1000 mg 1x por mês continuamente (até progressão da doença). Fazer ao menos 6 meses de tratamento.

Lenalidomida 25 mg 6 caixas. Tomar 1 comprimido por via oral 1x/dia por 21 dias e suspender por 7 dias. Reiniciar o ciclo até progressão de doença (Cada ciclo tem duração de 4 semanas - 28 dias). Fazer ao menos 6 meses de tratamento.

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, incluindo a talidomida (2). 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 (3). 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 (3).

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) (5,6). 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 (7). 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 2017, considerando um maior tempo de seguimento, onde puderam ser avaliados 148 pacientes (8). 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 e segurança do emprego do esquema D-Rd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) no tratamento de segunda linha do mieloma múltiplo foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX (9). Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase III que incluiu 569 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo 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%; $P<0,001$). 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; $P<0,0001$). 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; $P<0,0001$). 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%) (10). 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 2021 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.

Embora não tenham sido encontrados estudos de custo-efetividade que tivessem avaliado a terapia combinada de lenalidomida e daratumumabe para casos como aquele em tela, O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou recomendações baseadas em evidências sobre o uso da lenalidomida em monoterapia no tratamento da MM em adultos que já tivessem recebido tratamentos prévios, quando observou-se que em nenhum dos cenários simulados a tecnologia foi custo-efetiva (11). Esta análise suscita a extrapolação de que o tratamento associado em pacientes refratários a tratamento prévio tampouco seria considerada custo-efetiva.

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 avaliada

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 de medula óssea 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. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019.

2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015 ago. Portaria 708. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf

3. 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. 2016;375(8):754–66.

4. UpToDate. Lenalidomide: Drug information.

5. 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. 2020;7(6):e447–55.

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. The Lancet. 2016;387(10027):1551–60.

7. 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. 2015;373(13):1207–19.

8. 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. 2016;128(1):37–44.

9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.

10. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Krevvata M, Chiu C, Qin X, Okonkwo L, Trivedi S, Ukropec J, Qi M, San-Miguel J. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020 Jul;34(7):1875-1884.

11. National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least 2 prior therapies. TA171. Londres: NICE; publicado em 18 Jun 2009, revisado em 26 Jun 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta171>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de mieloma múltiplo, com diagnóstico em dezembro de 2019. Inicialmente fez tratamento com quimioterapia, esquema CyBOR/D/VCD (ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona), porém não obteve resposta satisfatória que permitisse a realização de transplante de medula óssea. Neste contexto são pleiteados os medicamentos daratumumabe e lenalidomida para compor tratamento de segunda linha, em associação com dexametasona.

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. O MM apresenta trajetória conhecida que culmina com óbito [\(2\)](#). Inicialmente, dá-se o diagnóstico e o tratamento inicial pelo período médio de sete meses. Seguem-se as fases de remissão e metástases com duração média de 37 meses. Por fim, tem-se a quarta fase, que é terminal e dura cerca de um mês.

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM [\(1,2\)](#). 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 [\(2\)](#). 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. 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 e, após, um novo transplante (se possível).