

Relatório de **recomendação**

Nº 702

M E D I C A M E N T O

Fevereiro/2022

Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-3466
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza
Carolina Rempel Mendes Francisco
Fernanda Stumpf Tonin
Mariana Ribeiro da Silva
Rosa Camila Lucchetta
Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/CGITS/DGITIS/SCTIE/MS
Thaís Conceição Borges

Revisão

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Wallace Breno Barbosa

Coordenação

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Priscila Gebrim Louly

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DGITIS/SCTIE/MS
Clementina Corah Lucas Prado
Vania Cristina Canuto Santos

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Parecer técnico-científico	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde.
Análise de impacto orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde.
Monitoramento do horizonte tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica; a avaliação de desempenho de tecnologias e os estudos que visam a regulação sanitária ou a precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos dos medicamentos avaliados.	19
Tabela 2. Custo mensal e anual do tratamento por paciente com as terapias para controle de MMRR.	19
Tabela 3. Análise de custo-efetividade na população total.	23
Tabela 4. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.	25
Tabela 5. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).	25
Tabela 6. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na Consulta Pública nº 113/2021.	33
Tabela 7. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 113/2021.	34
Tabela 8. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 113, de acordo com a origem.	40
Tabela 9. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 113, no formulário de experiência ou opinião.	40
Tabela 10. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado CASTOR, segundo desfechos avaliados.	63
Tabela 11. Resultados para desfecho sobrevida livre de progressão, reportados no estudo CASTOR.	65
Tabela 12. Resultados para taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa, reportados no estudo CASTOR.	66
Tabela 13. Resultados para descontinuação por evento adverso e pacientes com qualquer evento adverso.	67
Tabela 14. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.	82
Tabela 15. Custos utilizados no modelo.	83
Tabela 16. Custos utilizados no modelo por estado e ciclo.	83
Tabela 17. Análise de custo-efetividade (caso-base).	87
Tabela 18. Custos utilizados no modelo.	96
Tabela 19. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.	97
Tabela 20. Cenário atual do market share.	97
Tabela 21. Cenário proposto de market share para o caso-base.	98
Tabela 22. Cenário proposto de market share para o caso alternativo (análise de sensibilidade).	98
Tabela 23. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).	99
Tabela 24. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (caso-base).	100
Tabela 25. Resultados da análise de sensibilidade com market share agressivo (caso alternativo).	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Características dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e distúrbios relacionados tratados no SUS no período de 2008 a 2017.	13
Figura 2. Mortalidade proporcional não ajustada por mieloma múltiplo e neoplasia maligna de plasmócito, homens e mulheres, Brasil, entre 1979 e 2019.	14

Figura 3. Desenvolvimento de gamopatias monoclonais.....	15
Figura 4. Gráfico de dispersão (desfecho QALY).....	24
Figura 5. Gráfico de dispersão (desfecho anos de vida ganhos).	24
Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos.	58
Figura 7. Modelo de Markov.....	85
Figura 8. Plano de custo-efetividade (caso-base).....	87
Figura 9. Diagrama de Tornado (desfecho anos de vida ajustados pela qualidade - QALY).	87
Figura 10. Diagrama de Tornado (desfecho anos de vida ganhos - LY).....	88
Figura 11. Gráfico de dispersão (desfecho anos de vida ajustados a qualidade - QALY).	88
Figura 12. Gráfico de dispersão (desfecho anos de vida ganhos - LY).....	89
Figura 13. Curva de aceitabilidade (desfecho anos de vida ajustado a qualidade - QALY).	89
Figura 14. Curva de aceitabilidade (desfecho anos de vida ganhos - LY).	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.	18
Quadro 2. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.....	22
Quadro 3: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.	28
Quadro 4. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.	35
Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.....	36
Quadro 6. Estudos sugeridos, segundo motivo de exclusão do Relatório.	37
Quadro 7. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	39
Quadro 8. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e outcomes [desfechos]).	53
Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em julho de 2021.....	57
Quadro 10. Características dos participantes incluídos no ensaio clínico randomizado.	61
Quadro 11. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.....	62
Quadro 12. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.	64
Quadro 13. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.....	68
Quadro 14. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE para daratumumabe + bortezomibe + dexametasona comparado a bortezomibe + dexametasona para controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.	71
Quadro 15. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	80

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	Tratamento recomendado	16
4.1.1	Anticorpos monoclonais	17
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
	Preço da tecnologia	19
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	20
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	20
7.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	21
7.3	Qualidade geral das evidências (GRADE)	21
7.4	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	22
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	22
8.1	Avaliação econômica	22
8.2	Impacto orçamentário	25
9.	ACEITABILIDADE	26
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	26
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	26
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	27
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	30
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	32
16.	CONSULTA PÚBLICA.....	32
	Contribuições técnico-científicas.....	33
16.1.1	Perfil dos participantes	33
16.1.2	Síntese e análise das contribuições técnico-científicas	34
	Contribuições de experiência ou opinião	40
16.2.1	Experiência com a tecnologia	40
16.2.2	Perfil dos Participantes	40
16.2.3	Experiência como paciente.....	41
16.2.4	Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente	42
16.2.5	Experiência como profissional de saúde	43
16.2.6	Experiência como interessado no tema	43
	Avaliação global das contribuições.....	45
17.	RECOMENDAÇÃO FINAL	45
18.	DECISÃO.....	46
19.	REFERÊNCIAS	47
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	49
1.	APRESENTAÇÃO	50
2.	CONFLITO DE INTERESSES	50
3.	RESUMO EXECUTIVO	51
4.	CONTEXTO	52
4.1.	Objetivo do parecer técnico-científico	52
4.2.	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	52
5.	PERGUNTA DE PESQUISA.....	52
5.1.	População	53
5.2.	Intervenção.....	53

6.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS	56
7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	63
8.	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	65
9.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	69
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
11.	REFERÊNCIAS	73
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	77
1.	APRESENTAÇÃO	78
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	78
3.	RESUMO EXECUTIVO	79
4.	INTRODUÇÃO	80
5.	MÉTODOS	80
5.1.	População-alvo.....	80
5.2.	Perspectiva	81
5.3.	Comparador	81
5.4.	Horizonte temporal.....	81
5.5.	Taxa de desconto	81
5.6.	Desfechos de saúde	81
5.7.	Estimativa de recursos e custos.....	82
5.8.	Modelo econômico	84
5.9.	Análise de sensibilidade	85
6.	RESULTADOS	86
7.	LIMITAÇÕES.....	90
8.	REFERÊNCIAS.....	91
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	92
1.	APRESENTAÇÃO	93
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	93
3.	RESUMO EXECUTIVO	94
4.	INTRODUÇÃO	95
5.	MÉTODOS	95
5.1.	Perspectiva.....	95
5.2.	Horizonte temporal	95
5.3.	Cenário e comparadores.....	95
5.4.	Custos de tratamento	95
5.5.	População	96
5.6.	Market share	97
5.7.	Análise de sensibilidade	98
	Pressupostos.....	98
6.	RESULTADOS	99
7.	LIMITAÇÕES	100
8.	REFERÊNCIAS	102

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação, demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, devido a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, que tem como grupo elaborador o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Unicamp (NATS/HC Unicamp). O objetivo deste Relatório é avaliar eficácia, efetividade, segurança, eficiência e impacto orçamentário do anticorpo monoclonal daratumumabe, em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica, para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR), na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Daratumumabe.

Indicação proposta: Em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Introdução: O mieloma múltiplo (MM), uma doença maligna de células terminalmente diferenciadas, é a segunda doença hematológica mais comum em nível mundial, com uma incidência de 6 casos por 100.000 pessoas/ano. Em 2020, os números de novos casos e de mortes relacionadas à doença foram de aproximadamente 170.000 e 117.000, respectivamente, em todo o mundo. No Brasil, até 2017, cerca de 27.000 pacientes tinham sido diagnosticados com MM. A expectativa de vida com uso de quimioterapia é de 3-5 anos. Casos de doença refratária, ou MM refratário/recidivado - MMRR (definido como doença não-responsiva ou progressiva com a terapia) são comuns. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do MM do Ministério da Saúde, os tratamentos de primeira linha se baseiam em combinações de diferentes fármacos antineoplásicos/quimioterápicos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) pode ser indicado para alguns pacientes. Entretanto, os efeitos e o posicionamento terapêutico de novos anticorpos monoclonais associados à terapia antineoplásica ainda não estão bem estabelecidos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O daratumumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 Kappa capaz de inibir o crescimento de células tumorais CD38 do MM. Assim, o objetivo deste Relatório foi avaliar eficácia, efetividade e segurança, bem como custo-efetividade e impacto orçamentário, do daratumumabe visando a sua incorporação para controle de MMRR em pacientes adultos, em monoterapia ou em associação com terapia antineoplásica. Ademais, considerando que anticorpos monoclonais ainda não foram abordados na DDT, a atualização tem por objetivo revisar as estratégias diagnósticas e de tratamento, de acordo com as melhores evidências científicas disponíveis, para direcionamento da assistência prestada pela rede de atenção especializada à saúde do SUS, que atende pacientes adultos com essa doença.

Pergunta: O anticorpo monoclonal daratumumabe, em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica, é eficaz, efetivo, seguro, eficiente e viável economicamente para controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library considerando estudos comparativos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe, em monoterapia ou combinação com terapia antineoplásica, comparado a opções disponíveis no SUS. Foram encontradas 968 publicações, sendo incluídas dez revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado (ECR). Nenhum estudo observacional ou ensaio clínico não randomizado preencheu os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa proposta e pôde ser incluído. As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, foram em maioria meta-análises em rede que incluíram múltiplos comparadores não contemplados no parecer técnico-científico, indisponíveis no SUS ou sem registro na Anvisa. De forma geral, as revisões identificaram superioridade de esquemas terapêuticos contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas terapêuticos sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação com lenalidomida + dexametasona (indisponível no SUS) apresentou melhor desempenho do que a combinação com bortezomibe + dexametasona, avaliada neste Relatório. O ECR (CASTOR), que apresentou risco de viés com algumas preocupações, identificou superioridade de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona comparado a bortezomibe + dexametasona para sobrevida livre de progressão (16,7 vs. 7,1 meses; HR: 0,31 (IC 95%: 0,31-0,39) (qualidade da evidência moderada), taxa de resposta geral (83,9% vs. 60,7%; $p < 0,001$), taxa de resposta completa (28,2% vs. 8,9%; $p < 0,0001$) e taxa de resposta parcial muito boa (60,9% vs. 29,2%; $p < 0,0001$). A mediana da sobrevida global não foi alcançada e por isso não foi reportada. A qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida para os pacientes de ambos os grupos (dados não mostrados) ($p > 0,05$) (qualidade da evidência alta) entre o início e o final do estudo. Considerando os desfechos de segurança reportados, daratumumabe não parece aumentar o

risco de descontinuação (7,4% para esquema com daratumumabe vs. 9,3% para esquema sem daratumumabe) (qualidade da evidência alta) ou a incidência de eventos adversos (98,8% vs. 95,4%).

Avaliação de custo-efetividade: Um modelo de simulação de coorte em Markov foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona vs. terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona. Foi utilizado um horizonte temporal de 30 anos (*lifetime*), com ciclos mensais e incluído custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Como desfechos de efetividade, foram considerados os anos de vida ganhos (LY) e os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY). O resultado do caso-base demonstrou daratumumabe + bortezomibe + dexametasona com maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à terapia antineoplásica: RCEI de R\$ 690,0 mil e R\$ 802,8 mil considerando, respectivamente, os desfechos LY e QALY. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que as variáveis que mais impactaram no modelo foram: a proporção de pacientes em óbito após 40 meses e o custo do daratumumabe. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresenta maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY. As principais limitações se referem aos dados utilizados no modelo oriundos de um único ensaio clínico, aos dados de utilidade internacionais e aos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, que foram extrapolados a partir de resultados de 40 meses de acompanhamento.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe utilizado em associação com bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásicas), comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo para controle de MMRR. O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos (2022 a 2026). Os resultados do caso-base demonstram que a incorporação de daratumumabe leva a um impacto econômico positivo que inicia em R\$ 376,3 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 634,3 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 2,3 bilhões em cinco anos. Utilizando os dados do cenário alternativo, considerando um *market share* agressivo (daratumumabe variando entre 30% e 70%), observa-se um incremento que inicia em R\$ 752,7 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 1,2 bilhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 4,6 bilhões em cinco anos. Algumas limitações dessa análise se referem aos dados utilizados no modelo serem de um único ensaio clínico, aos dados de utilidade serem internacionais e aos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão serem extrapolados com base nos resultados disponíveis até 40 meses de acompanhamento.

Recomendações internacionais: O instituto NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), da Inglaterra, recomenda daratumumabe junto a bortezomibe e a dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo em recaída e que já tenham recebido tratamento prévio. O consórcio escocês de medicamentos, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), aceita o uso de daratumumabe combinado a bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos portadores de mieloma múltiplo que tenham recebido apenas um tratamento anterior, levando em conta a progressão de vida livre significativamente maior em pacientes que receberam daratumumabe combinado a bortezomibe e a dexametasona em comparação aos que receberam dexametasona e bortezomibe apenas, conforme dados de um estudo de fase III em paciente com ao menos uma terapia anterior. Essa recomendação do SMC leva em conta os benefícios de um esquema de acesso do paciente (PAS – *Patient Access Scheme*) que melhora o custo-benefício do daratumumabe. Na Austrália, daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona tem seu uso recomendado pelo Comitê de consulta de benefícios farmacêuticos (PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) mediante significativa melhora na eficácia do tratamento para alguns pacientes em comparação a bortezomibe e dexametasona juntos. Além disso, o PBAC classifica o tratamento como aceitável se o ICER for menor que \$75,000 AUD por QALY. No Canadá, a combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona é listada como reembolsável pela CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) mediante bons resultados da terapia e custo-efetividade significativamente melhor em comparação à esta terapia sem daratumumabe.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectados onze medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MMRR (belantamabe mafodotin; ciltacabtageno autoleucl; elranatamab; iberdomida; idecabtagene vicleucl (bb-2121); isatuximabe; nivolumabe; pomalidomida; selinexor, teclistamabe e venetoclax). Destas, o isatuximabe possui registro na Anvisa para a indicação proposta neste Relatório. Ao passo que belantamabe mafodotin; idecabtagene vicleucl (bb-2121); isatuximabe; pomalidomida e selinexor possuem registro na EMA e no FDA.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública conjunta para Perspectiva do Paciente durante o período de 18/10/2021 a 24/10/2021, que contou com 15 inscrições, sendo o representante definido por consenso do grupo. No relato, o participante descreveu aspectos da sua vivência como paciente com mieloma múltiplo, destacando a rapidez na obtenção de diagnóstico, a realização do transplante de medula óssea e o uso de diferentes tecnologias durante o tratamento. Além disso, informou ter tido boa resposta terapêutica à lenalomida durante cinco anos, em virtude da progressão da doença depois desse intervalo temporal, passou a utilizar protocolo com daratumumabe, apresetando melhora geral do quadro clínico.

Considerações finais: Foi identificada evidência robusta do benefício clínico para todos os desfechos de eficácia reportados (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) de daratumumabe combinado a terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, sem prejuízo da qualidade de vida ou da segurança. Contudo, evidência adicional ainda é necessária para se conhecer o impacto em sobrevida global, a efetividade terapêutica ou o desempenho de daratumumabe em monoterapia. A análise de custo-efetividade (caso-base) demonstrou maior benefício clínico e maior custo total do tratamento combinado contendo daratumumabe vs. a terapia antineoplásica bortezomibe + dexametasona. O impacto orçamentário para incorporação de daratumumabe no SUS pode chegar a R\$ 3,6 bilhões em cinco anos. Foram utilizados somente custos diretos do tratamento. Os dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram extrapolados com base no único ECR disponível (CASTOR), os quais ainda estão imaturos. Estudos adicionais são necessários para confirmar estes resultados, considerando as incertezas inerentes aos modelos econômicos.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, na sua 104ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2021, deliberou, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do daratumumabe para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou os indicadores de eficiência apresentados e a estimativa elevada de impacto orçamentário em uma possível incorporação do daratumumabe.

Consulta pública: A Consulta Pública (CP) nº 113 ficou vigente no período entre 27/12/2021 e 17/01/2022. Foram recebidas 168 contribuições, sendo 23 pelo formulário para contribuições “técnico-científicas” e 145 pelo formulário para contribuições de “experiência ou opinião” de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria das contribuições da CP foi contrária à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação de daratumumabe para a indicação proposta no SUS. Entre as contribuições no formulário de “experiência ou opinião”, a maioria das contribuições não concordou com a não incorporação e apenas duas contribuições não tinham opinião formada. Entre as contribuições “técnico-científicas”, com relação à evidência clínica, não houve nenhuma crítica direta aos estudos apresentados no Relatório preliminar, nem apresentação de novo estudo que atendesse aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática. Quanto às contribuições “técnico-científicas” relacionadas com a avaliação econômica e com a análise de impacto orçamentário, destacam-se a adição dos custos de TCTH na fase de progressão da doença como tratamento subsequente, além do reaproveitamento de doses de daratumumabe. A faixa dos novos resultados já estavam presentes nas análises de sensibilidade anteriormente conduzidas.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, na 105ª Reunião Ordinária, em 09/02/2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Considerou-se que a Consulta Pública não trouxe elementos suficientes que pudessem alterar a recomendação preliminar, permanecendo os indicadores de eficiência e a estimativa elevada de impacto orçamentário em uma possível incorporação do daratumumabe. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 698/2022.

Decisão: Não incorporar o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 18, publicada no Diário Oficial da União nº 49, seção 1, página 95, em 14 de março de 2022.

4. INTRODUÇÃO

Mieloma múltiplo (MM), um câncer de células da medula óssea, é a segunda doença hematológica mais comum mundialmente (10-15% dos casos), representando cerca de 1% de todos os tumores malignos, com uma incidência de 6 casos por 100.000 pessoas por ano (1,2). Em 2018, a agência internacional para pesquisa em Câncer (IARC) estimou uma incidência de 160.000 casos de MM em todo o mundo, com uma mortalidade de cerca de 106.000 pacientes. Isso se traduz em taxa globais ajustadas por idade para incidência e mortalidade de 2,1 e de 1,39 por 100.000 pacientes, respectivamente (3). Na América do Sul, a incidência da doença é 1,7 e a mortalidade é 1,3 a cada 100.000 habitantes (4).

De acordo com o Observatório de Oncologia (Figura 1), até 2017, no Brasil existiam 27.100 pacientes diagnosticados com MM. Destes, 52% (15.206) são homens e 48% mulheres (13.962). Entre 2008 e 2017 houve um aumento gradual e significativo de pessoas diagnosticadas com MM e atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com idades variando entre 15 e 95 anos (5). Segundo o IARC, a taxa de incidência da doença ajustada por idade para homens no Brasil é de 3,3 casos por 100.000 habitantes enquanto para mulheres é de 2,3 casos por 100.000 habitantes (6). Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que em 2019 a mortalidade total por MM foi de 3.600 casos, equivalente a 0,27% das mortes no país (Figura 2) (7).

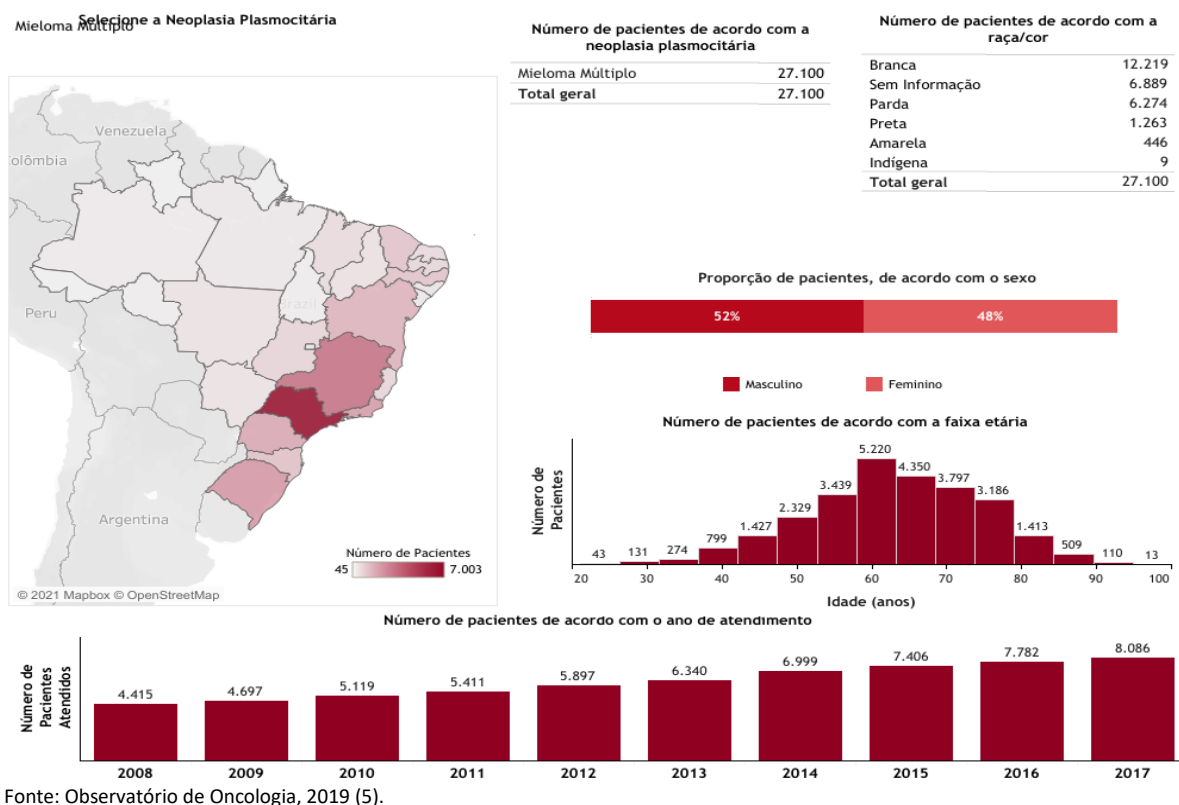
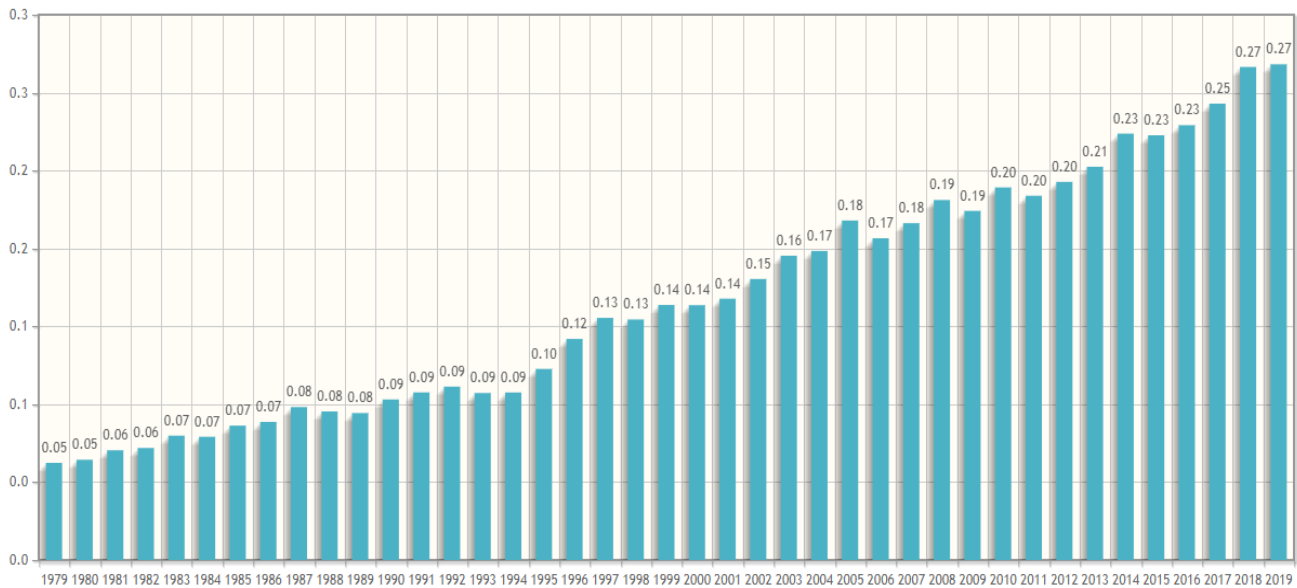


Figura 1. Características dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e distúrbios relacionados tratados no SUS no período de 2008 a 2017.



Fonte: INCA – Atlas online de mortalidade (7).

Figura 2. Mortalidade proporcional não ajustada por mieloma múltiplo e neoplasia maligna de plasmócito, homens e mulheres, Brasil, entre 1979 e 2019.

Sabe-se que a expectativa de vida para portadores de MM que realizam ou realizaram algum tratamento com quimioterapia é de aproximadamente 3 a 5 anos, sendo que pacientes em estágios mais avançados da doença, de acordo com a escala ISS (*International Staging System*), apresentam um pior prognóstico (8).

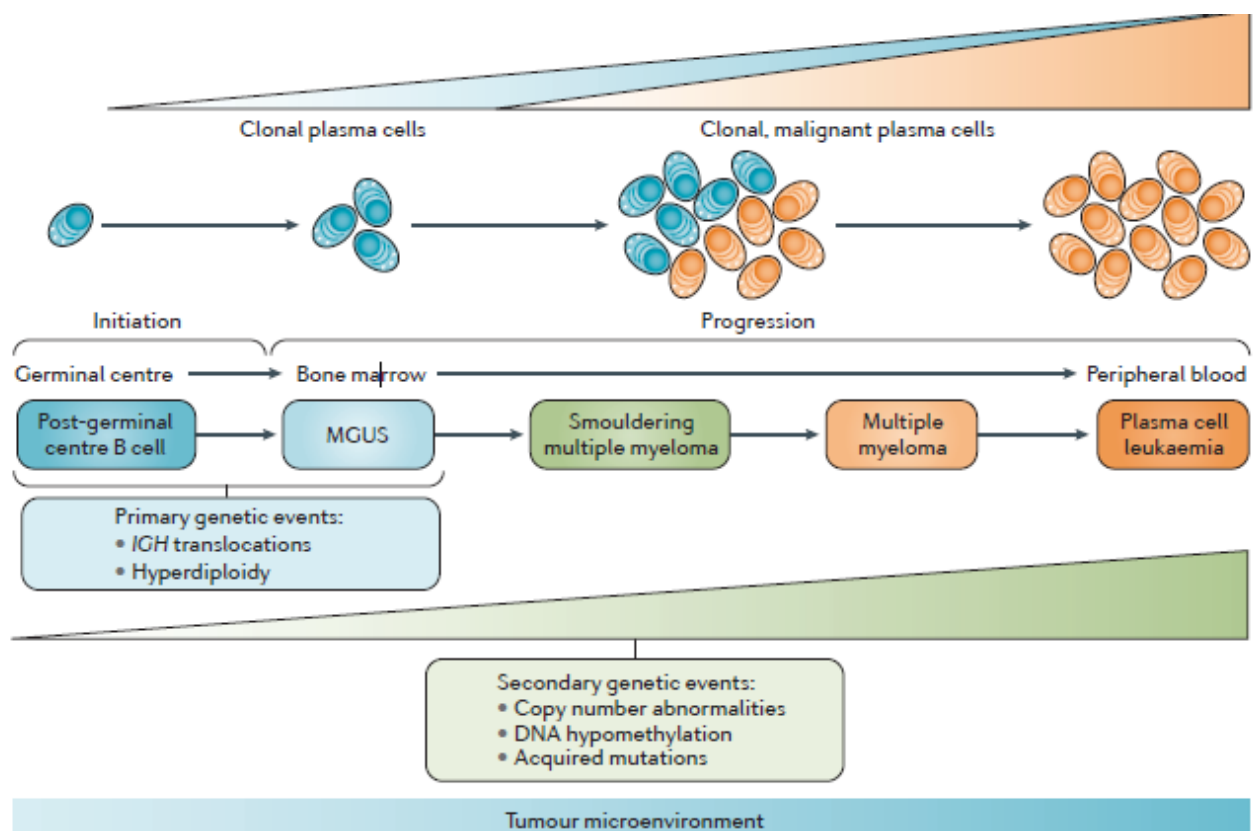
O sistema de estadiamento e classificação de risco ISS é preferível para avaliação do MM, uma vez que essa ferramenta demonstra o prognóstico para todas as formas de terapia e mantém o valor de prognóstico para sobrevida geral em casos de recaída (8,9). O ISS classifica os pacientes em três categorias de acordo com os níveis de β 2-microglobulina e albumina no momento do diagnóstico, já que ambas são marcadores substitutos de carga tumoral. O ISS foi recentemente revisado, e agora traz fatores de risco genético adicionais como: mutações t(4;14), t(14;16) e del (17p), e LDH como um marcador substituto:

- Estágio I: β 2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L; albumina sérica \leq 3,5 g/dL; níveis normais de lactato desidrogenase sérica; sem citogenética de alto risco t(4;14), t(14;16), ou del (17p);
- Estágio II: Sem fatores que se encaixem nos estágios I ou III;
- Estágio III: β 2-microglobulina sérica > 5,5 mg/L; citogenética de alto risco, t(4;14), ou t(14;16), ou del (17p); ou lactato desidrogenase sérica elevada.

O MM é uma neoplasia maligna de células terminalmente diferenciadas da medula óssea (plasmócitos) que são responsáveis pela produção de anticorpos. Inicialmente, as células dos plasmócitos malignas residem na medula óssea do paciente, mas também podem ser encontradas no sangue periférico e em outras regiões extramedulares como tecido mole e órgãos, especialmente em estágios avançados da doença (10). Na maior parte dos pacientes, o MM se caracteriza

pela secreção de uma proteína de imunoglobulina monoclonal conhecida como proteína M ou proteína monoclonal produzida pelas células anormais (8,11).

Esse tipo de câncer faz parte de uma variedade de desordens denominadas gamopatias monoclonais (Figura 3) sendo a mais comum a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), caracterizada pela infiltração de células clonais do plasma na medula óssea e secreção de proteína monoclonal (1,10). A GMSI é assintomática e precede o desenvolvimento do MM, com ou sem um estágio intermediário da doença identificado, sendo esse evento denominado de MM latente. Cerca de 15% dos pacientes com GMSI terão uma progressão para MM, e 20% para MM com uma condição relacionada (como amiloidose de cadeia leve, macroglobulinemia de Waldenstrom, ou uma desordem linfoproliferativa) em 25 anos (1,10).



B cell (linfócito B); **MGUS** (*Monoclonal Gammopathy of undetermined significance*): Gamopatia monoclonal de significância indeterminada; **IGH** (*immunoglobulin heavy-chain genes*): genes de cadeia pesada de imunoglobulina.

Fonte: Kumar, 2017(10).

Figura 3. Desenvolvimento de gamopatias monoclonais.

As manifestações clínicas da doença são causadas pela proteína monoclonal, por células malignas ou por citocinas secretadas pelas células malignas, sendo usualmente identificados danos nos órgãos finais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou doença óssea com lesões líticas ou fraturas patológicas. Esses sinais são conhecidos como “CRAB”, da sigla em inglês em que: C = *Calcium*; R = *Renal*; A = *Anemia*; B = *Bones*. Assim, pacientes portadores desta enfermidade podem apresentar sinais e sintomas como dores ósseas e fraturas, anemia, infecções recorrentes,

insuficiência renal, sangramento anormal, síndrome da hiperviscosidade (que pode causar isquemia, insuficiência cardíaca e problemas neurológicos) e doença amilóide (como síndrome do túnel do carpo) (12).

O diagnóstico de MM só era possível com a presença dos sintomas CRAB, que incluem aumento dos níveis de cálcio, disfunção renal, anemia e lesões ósseas. Uma atualização no diagnóstico de MM foi realizada pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG), grupo de trabalho internacional de mieloma, em que MM pode ser definido por: porcentagem maior que 10% de células plasmáticas clonais da medula óssea, plasmocitoma extramedular ou ósseo comprovado por biópsia, sinais clínicos CRAB e mais outros três eventos (9):

- 60% ou mais de células plasmáticas clonais no exame de medula óssea;
- Razão de cadeia leve livre envolvida/não envolvida do soro de 100 ou maior, desde que o nível absoluto da cadeia leve envolvida seja de pelo menos 100 mg/L;
- Mais de uma lesão (ossos ou medula óssea) focal na ressonância magnética com pelo menos 5 mm ou mais de tamanho.

A presença de pelo menos um desses eventos característicos de MM já é suficiente para o diagnóstico da doença. Para definir o diagnóstico de MM, outros testes podem ser realizados (9,12):

- Hemograma pode identificar anemia normocítica normocrômica;
- Taxa de sedimentação de eritrócitos: a carga positiva da proteína monoclonal neutraliza a carga negativa do ácido siálico na membrana do eritrócito, reduzindo a tendência natural dos eritrócitos de se repulsarem, causando a sedimentação rápida das células em coluna;
- Ensaio bioquímico podem evidenciar o aumento de cálcio e danos renais;
- Eletroforese sérica pode identificar a proteína monoclonal.

4.1 Tratamento recomendado

Durante e após o tratamento, é realizado um monitoramento do paciente cujo objetivo, entre outros, é de identificar uma possível doença refratária, ou o MM refratário/recidivado (MMRR). O MMRR é definido como uma doença que se torna não-responsiva ou progressiva dentro de 60 dias após a última terapia: a) MM recaído e refratário são aqueles que obtêm resposta menor ou melhor e então se tornam não responsivos durante a terapia de resgate, ou progridem dentro de 60 dias da última terapia; e b) MM refratário primário são aqueles que nunca alcançaram uma resposta menor com qualquer terapia (11,13). A identificação deste quadro de MMRR se deve pelas características de recidiva clínica, como os sinais CRAB que novamente se apresentam nos resultados laboratoriais do paciente mesmo após o tratamento. Nestes casos, como forma de estratégia terapêutica, pode-se realizar transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e repetir ou aplicar um novo regime quimioterápico. Em casos de monitoramento de pacientes

que já apresentam recidiva clínica, utiliza-se a detecção de proteína monoclonal no soro ou na urina, e o teste de cadeia livre leve no soro (13).

Os objetivos da terapia inicial são o controle rápido da doença e a reversão das complicações, minimizando a toxicidade e a mortalidade precoce, e permitindo a coleta de células-tronco hematopoiéticas (CTH) em pacientes elegíveis. De acordo com a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) do MM do Ministério da Saúde, os tratamentos de primeira linha se baseiam em combinações diferentes entre os seguintes fármacos: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida (13).

O TCTH pode ser indicado em alguns pacientes, sendo o objetivo melhorar a resposta terapêutica do tratamento de primeira linha. De acordo com a DDT, estima-se que nos casos elegíveis para transplante, a mediana de sobrevida global do paciente possa melhorar em cerca de 12 a 18 meses em comparação com a quimioterapia. As taxas de resposta e sobrevida livre de progressão também são maiores com este tratamento (13).

O TCTH pode ser autólogo (em que as células progenitoras provêm do próprio paciente), alogênico (as células progenitoras provêm de um doador selecionado) e singênico (as células provêm de um irmão gêmeo univitelino), sendo o TCTH autólogo o padrão ouro no tratamento de MM. A indicação deste transplante como tratamento é em geral precoce, uma vez que o paciente possui maior capacidade física, funcional e psicológica na etapa inicial da doença (13).

4.1.1 Anticorpos monoclonais

Daratumumabe é o primeiro anticorpo monoclonal que se liga à proteína CD38 expressa em nível alto na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células tumorais de MM, assim como outros tipos de células e tecidos em vários níveis. Esse medicamento foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 30 de janeiro de 2017 para controle de MM (14).

Os estudos GEN501 e SIRIUS investigaram o potencial da monoterapia daratumumabe cujos resultados de sobrevida global foram de 20,5 meses, e a taxa de resposta global alcançada foi 30,4% em pacientes com reincidência ou refratários ao tratamento (15). Alguns ensaios foram realizados para avaliar a eficácia de daratumumabe em combinação com outras linhas de tratamento. O ensaio CASTOR comparou a combinação de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexamesona, os resultados foram otimistas, o grupo contendo o anticorpo monoclonal demonstrou o aumento da sobrevida livre de progressão cujo valor foi de 16,7 meses vs. 7,1 meses para o grupo sem anticorpo. A taxa de resposta global também demonstrou aumento, 83,8% vs. 63,2% (15).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Daratumumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 Kappa capaz de inibir, *in vitro*, o crescimento de células tumorais expressantes de CD38, uma proteína presente em células tumorais de MM. A ficha técnica desta tecnologia está disposta no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Daratumumabe.
Característica	Anticorpo monoclonal humano IgG1 Kappa capaz de inibir, <i>in vitro</i> , o crescimento de células tumorais expressantes de CD38.
Nome comercial	DALINVI® e DALINVI®SC
Apresentação	Solução para diluição para infusão de 20 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL ou 1 frasco-ampola de 20 mL, em que cada frasco ampola contém 100 mg de daratumumabe em 5,0 mL de solução ou 400 mg de daratumumabe em 20,0 mL de solução. Solução injetável de 120 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 15 mL. Uso subcutâneo.
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Cilag A.G.Schaffhausen (Suíça) ou Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Ravensburg (Alemanha)
Indicação aprovada na Anvisa	É indicado para o tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer da medula óssea denominado mieloma múltiplo: <ul style="list-style-type: none"> • em combinação com bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes que receberam pelo menos um tratamento anterior para mieloma múltiplo; • de maneira isolada, em pacientes que receberam anteriormente pelo menos três medicamentos para tratar o mieloma múltiplo, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador, ou que não responderam ao tratamento com um inibidor de proteassoma ou um agente imunomodulador.
Indicação proposta	Daratumumabe em monoterapia ou em associação à terapia antineoplásica para o controle do MMRR.
Posologia e forma de Administração	<p>Solução para diluição para infusão:</p> <p>Monoterapia: A dose recomendada de DALINVI® é de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa conforme o esquema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semanas 1 a 8: semanal (total de 8 doses); • Semanas 9 a 24: a cada duas semanas (total de 8 doses); • Da semana 25 em diante, até progressão da doença: a cada 4 semanas. <p>Com bortezomibe (regime de ciclo de 3 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semanas 1 a 9: esquema semanal (total de 9 doses); • Semanas 10 a 24: a cada três semanas (total de 5 doses); • Da semana 25 em diante, até progressão da doença: a cada 4 semanas. <p>Solução injetável subcutânea:</p> <p>Monoterapia: A dose recomendada é de 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3 a 5 minutos, de acordo com o esquema posológico abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semanas 1 a 8: semanal (total de 8 doses); • Semanas 9 a 24: a cada duas semanas (total de 8 doses); • Da semana 25 em diante, até progressão da doença: a cada 4 semanas. <p>Em associação com bortezomibe e dexametasona em ciclos de 3 semanas: A dose recomendada é de 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3 a 5 minutos, de acordo com o esquema posológico abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semanas 1 a 9: esquema semanal (total de 9 doses); • Semanas 10 a 24: a cada três semanas (total de 5 doses);

	<ul style="list-style-type: none"> Da semana 25 em diante, até progressão da doença: a cada 4 semanas.
Patente	O produto possui Processo nº 916175855 com data de depósito em 30/10/2018, data da concessão do registro em 27/08/2019 com vigência até 27/08/2029 (31).
Contraindicações	Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas que tiverem alergia a qualquer componente desse produto.
Eventos adversos	As reações adversas mais frequentes (> 20%) individualmente para cada um dos estudos clínicos foram reações relacionadas à infusão, fadiga, náusea, diarreia, espasmo muscular, febre, tosse, falta de ar, neutropenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos), trombocitopenia (diminuição na contagem de plaquetas) e infecção do trato respiratório superior. Além disso, na combinação com bortezomibe, foram frequentemente relatados edema periférico e neuropatia sensorial periférica. As reações adversas graves foram pneumonia, infecção do trato respiratório superior, influenza, febre, diarreia, arritmia (fibrilação atrial).

Fonte: Bula do medicamento DALINVI®, Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA (14). Aprovada pela Anvisa.

Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas (entre janeiro e novembro de 2021) e os valores fornecidos na tabela CMED de 22 de julho de 2021 dos diferentes fabricantes da tecnologia (Tabela 1).

Tabela 1. Custos dos medicamentos avaliados.

Medicamento	Apresentação	Preço de compras públicas (fabricante)*	PMVG 18%**
Daratumumabe	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML	R\$ 1.493,82 (não apresentado)	R\$ 1.637,35
Daratumumabe	400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	R\$ 5.975,31 (não apresentado)	R\$ 6.549,40
Daratumumabe	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	R\$ 23.118,00 (JANSSEN)	R\$ 19.644,96

*Menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde (filtros: 01 jan 2021 a 17 nov 2021, SIASG, compras administrativas); ** Extraído da CMED, no dia 22/07/2021.

Os custos mensais e anuais dos diferentes esquemas posológicos do daratumumabe estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Custo mensal e anual do tratamento por paciente com as terapias para controle de MMRR.

Medicamento	Daratumumabe IV (usado em monoterapia)	Daratumumabe IV (usado com associação)	Daratumumabe SC (usado em monoterapia)	Daratumumabe SC (usado com associação)
Posologia	16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa ^a	16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa ^b	1800 mg ^a	1800 mg ^b
Custo do primeiro mês de tratamento com base em compras públicas ^c	71.703,72	71.703,72	92.472,00	92.472,00
Custo anual com base em compras públicas ^c	412.296,39	376.444,53	531.714,00	485.478,00

Nota: IV = intravenoso. SC = subcutâneo. ^a administração semanal nas semanas 1 a 8; a cada 2 semanas nas semanas 9 a 24 e a partir da semana 25 a cada 4 semanas. ^b administração semanal nas semanas 1 a 9; a cada 3 semanas nas semanas 10 a 24 e a partir da semana 25 a cada 4 semanas. ^c Referente a um adulto de 70 kg = 3 frascos de 400mg.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

O MM é a segunda doença hematológica mais comum em nível mundial (representa cerca de 1% de todas as doenças), com uma taxa global ajustada por idade para incidência de 2,1 por 100.000 pacientes e para mortalidade de 1,39 por 100.000 pacientes (1,3). Trata-se de uma patologia progressiva e de cura improvável, portanto o objetivo primário de seu tratamento é estender o tempo em que o paciente permanece sem progressão da doença. Entretanto, sabe-se que todos os pacientes com MM eventualmente terão recaída (11,13). Antes do surgimento das terapias mais modernas (até 2004), a mediana do tempo de sobrevida de um paciente MMRR era de 1,5 ano. Hoje, a expectativa de vida de pacientes tratados com quimioterapia é de 3-5 anos (10). A recente aprovação de anticorpos monoclonais para controle da MMRR pode representar benefícios clínicos e humanísticos adicionais para esses pacientes (2).

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library considerando estudos comparativos experimentais e observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe em monoterapia ou em combinação com terapia antineoplásica comparado a opções disponíveis no SUS. Foram encontradas 968 publicações, sendo incluídas dez revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado (ECR). Nenhum estudo observacional ou ensaio clínico não randomizado preencheu os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa proposta e pôde ser incluído.

As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, foram em maioria meta-análises em rede que incluíram múltiplos comparadores não contemplados no parecer técnico-científico (PTC), indisponíveis no SUS ou sem registro na Anvisa. De forma geral, as revisões identificaram superioridade de esquemas contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação com lenalidomida + dexametasona (indisponível no SUS) apresentou melhor desempenho do que a combinação com bortezomibe + dexametasona, avaliada neste Relatório.

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Entre os efeitos desejáveis, este relatório focou na sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta geral, resposta completa, resposta parcial muito boa e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

Para sobrevida global, ainda que a publicação do estudo CASTOR com maior tempo de acompanhamento tenha apresentado 40 meses, a mediana de sobrevida global não foi alcançada e, portanto, o desfecho não foi reportado. Para demais desfechos desejáveis, foi identificada superioridade da associação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona comparado a terapia antineoplásica bortezomibe + dexametasona (disponível no SUS) para sobrevida livre de progressão [16,7 vs. 7,1 meses; HR: 0,31 (IC de 95%: 0,31 a 0,39)]; taxa de resposta geral (83,9% vs. 60,7%; $p < 0,001$); taxa de resposta

completa (28,2% vs. 8,9%; $p < 0,0001$) e taxa de resposta parcial muito boa (60,9% vs. 29,2%; $p < 0,0001$). A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi mantida para os pacientes de ambos os grupos (dados não mostrados) ($p > 0,05$). Para conhecer maior detalhamento, consulte o Material suplementar 1.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis, este relatório focou na descontinuação por evento adverso (DEA), pacientes com qualquer evento adverso e com eventos adversos graves. O último desfecho não foi reportado pelo CASTOR. Entretanto, para os dois primeiros desfechos não foi identificada diferença importante, sugerindo que daratumumabe seja seguro (descontinuação de 7,4% para esquema com daratumumabe vs. 9,3% para esquema sem daratumumabe; incidência de eventos adversos de 98,8% vs. 95,4%, respectivamente). Para maior detalhamento, consulte o Material suplementar 1.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a qualidade ou a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (16), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos: sobrevida global; qualidade de vida relacionada à saúde; descontinuação por eventos adversos; incidência de eventos adversos graves; e sobrevida livre de progressão. Recomenda-se que a avaliação GRADE seja feita ao menos para os desfechos primários de uma revisão, sendo que nesta análise foi considerado também sobrevida livre de progressão, desfecho secundário. Isso foi necessário, uma vez que o único desfecho de eficácia clínica selecionado, sobrevida global, não foi mensurado (desfecho imaturo). Dessa forma, a pergunta definida foi: ***Deve-se usar daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário?***

Para responder a essa pergunta, foi considerado o ECR CASTOR, uma vez que as revisões sistemáticas identificadas não respondem adequadamente à pergunta de pesquisa proposta e adicionalmente terem sido avaliadas como de qualidade criticamente baixa.

Tendo isso em mente, a confiança foi ALTA para QVRS e DEA, e MODERADA para SLP, uma vez que não foram identificados muitos motivos graves para rebaixamento da qualidade da evidência, como apresentado no quadro a seguir.

Quadro 2. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida global	não mensurado	não mensurado
Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)	498 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Descontinuação por evento adverso (DEA)	471 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Pacientes com evento adverso grave	não mensurado	não mensurado
Sobrevida livre de progressão	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a

a - Evidência indireta, uma vez que sobrevida livre de progressão não é desfecho validado para predição de sobrevida global no contexto do mieloma múltiplo.

Não foi identificada evidência comparativa para avaliação de daratumumabe em monoterapia. Para mais detalhes, ver Material suplementar 1.

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Ponderando os efeitos desejáveis e os indesejáveis, é possível identificar que daratumumabe em combinação com terapia antineoplásica é superior ao comparador para os desfechos desejáveis, sem prejuízo da qualidade de vida relacionada à saúde ou da segurança. Entretanto, mais tempo de seguimento dos pacientes incluídos no estudo CASTOR é necessário para avaliação da sobrevida global. Nenhum estudo comparativo avaliando daratumumabe em monoterapia foi identificado e, portanto, não foi possível avaliar se há benefício ou prejuízo com essa forma de tratamento.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental da associação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona, comparado à bortezomibe + dexametasona (terapia antineoplásica), para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou doença refratária. Um modelo de Markov foi desenvolvido, considerando um horizonte temporal de 30 anos (*lifetime*), ciclos mensais, perspectiva do SUS, custos médicos diretos e anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) e anos de vida ganhos (LY) como desfechos de efetividade (informações completas no Material suplementar 2).

As transições entre os estados de saúde e a proporção de eventos adversos hematológicos (grau 3 ou 4) para ambas as alternativas foram estimadas com base nos resultados do ensaio clínico CASTOR (17,18). As utilidades de acordo com os estados de sobrevida livre de progressão e progressão da doença foram extraídas da literatura internacional (19–

21). Para este modelo, foram considerados apenas os custos médicos diretos, incluindo os custos: medicamentos nos estados sobrevida livre de progressão e progressão da doença; emergência/hospitalização; eventos adversos e procedimentos médico-laboratoriais.

O resultado do caso-base demonstrou que daratumumabe + bortezumibe + dexametasona apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à bortezumibe + dexametasona, com um valor de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 802,8 mil e R\$ 690,0 mil, considerando respectivamente os desfechos QALY e LY. Os valores de QALY e LY com uso de daratumumabe + bortezumibe + dexametasona foram de respectivamente 0,77 e 0,90, conforme apresentado a seguir (Tabela 3).

Tabela 3. Análise de custo-efetividade na população total.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (LY)	Efetividade incremental 2 (LY)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 LY (R\$)
Bortezumibe + dexametasona	251.364,53	-	2,66	-	3,96	-	-	-
Daratumumabe + Bortezumibe + dexametasona	869.995,48	618.630,95	3,43	0,77	4,85	0,90	802.813,73	690.001,07

Legenda: LY, anos de vida ganho; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

A análise probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que daratumumabe + bortezumibe + dexametasona apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e anos de vida ganho (

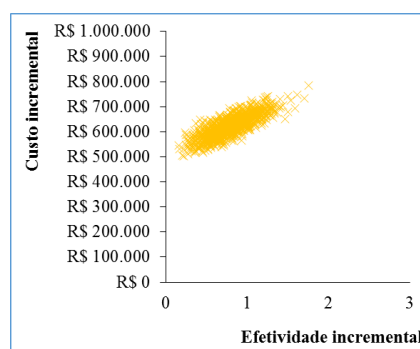


Figura 4. Gráfico de dispersão (desfecho QALY).

e Figura 5).

Figura 4. Gráfico de dispersão (desfecho QALY).

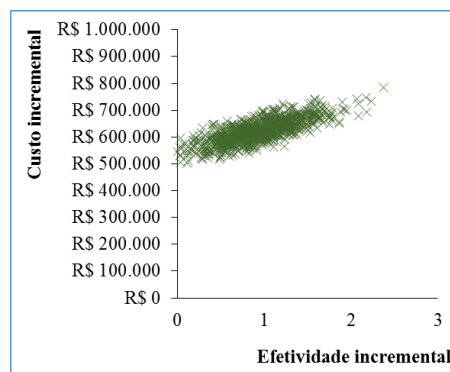


Figura 5. Gráfico de dispersão (desfecho anos de vida ganhos).

Algumas das limitações do modelo são apontadas a seguir:

- Não foram utilizados valores brasileiros de utilidade, sendo utilizados dados de estudos internacionais;
- Os principais dados do modelo referente a comparação entre os grupos foram obtidos a partir de um único ensaio clínico;
- Os dados de sobrevida global do principal ensaio clínico da combinação daratumumabe + bortezumibe + dexametasona (CASTOR) ainda estão imaturos, de forma que a mediana de sobrevida global ainda não foi alcançada, e o estudo ainda segue em andamento. Desta forma, os dados de sobrevida foram extrapolados com base nos dados disponíveis após 40 meses de acompanhamento;
- O modelo considerou apenas eventos adversos hematológicos graus 3 ou 4, devido a sua maior incidência e a diferença entre as alternativas;
- Não foi considerado o custo por miligrama de daratumumabe, pela possibilidade de não haver a garantia de aproveitamento de sobras;
- Não foram considerados custos de administração dos medicamentos.

8.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe, o qual é utilizado em associação com bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásica), comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo, para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou doença refratária. O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (22) (ver Material suplementar 3).

Para o cálculo da população elegível, a população anual de pacientes com mieloma múltiplo foi obtida na *Global Cancer Observatory – GLOBOCAN* (23), com aplicação de filtro para seleção dos dados a nível Brasil, sendo a prevalência de 7,7 por 100.000 habitantes (população base do ano 1 da análise) e a incidência de 3,2 por 100.000 (população base do ano 2 em diante da análise) aplicada na projeção da população adulta brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (24). A porcentagem de pacientes com mieloma múltiplo em recidivado ou doença refratária (65%) foi obtida a partir de estudos publicados na literatura científica (25,26).

Para os braços daratumumabe + bortezomibe + dexametasona e quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo, as taxas de progressão e óbitos dos pacientes foram as mesmas utilizadas na avaliação econômica de custo-efetividade. A Tabela 4 mostra a população elegível estimada por ano.

Tabela 4. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.

	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasil (IBGE)	161.689.703	163.349.417	164.953.698	166.505.671	168.008.717
Prevalência MM	12.450	12.578	12.701	12.821	12.937
Incidência MM	5.174	5.227	5.279	5.328	5.376
Prevalência MMRR	8.093	8.176	8.256	8.334	8.409
Incidência MMRR	3.363	3.398	3.431	3.463	3.495
População inicial usada no modelo para cada ano	8.093	3.398	3.431	3.463	3.495

MM = mieloma múltiplo. MMRR = mieloma múltiplo refratário/recidivado.

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação do daratumumabe no SUS tem como resultado um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo. O impacto orçamentário inicia em R\$ 376,3 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 634,3 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 2,3 bilhões em cinco anos (Tabela 5). A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R\$ 348,0 e 404,4 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R\$ 576,9 e 688,6 milhões no quinto ano de análise.

Tabela 5. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).

Custos (R\$)

	2022	2023	2024	2025	2026	Total (5 anos)
Cenário Atual	479.300.186,13	585.710.694,30	677.217.225,15	754.958.047,95	820.838.932,96	3.318.025.086,50
Cenário proposto	855.674.628,70	933.904.761,60	1.110.135.498,80	1.284.365.175,70	1.455.200.538,30	5.639.280.603,10
Impacto incremental	376.374.442,50	348.194.067,30	432.918.273,60	529.407.127,80	634.361.605,40	2.321.255.516,60

9. ACEITABILIDADE

Na perspectiva do paciente, os desfechos adesão ou cumprimento da terapia não foram considerados na pergunta norteadora do PTC, no Material suplementar 1, e, portanto, a evidência para estes desfechos não foi buscada. Entretanto, o desfecho descontinuação por evento adverso, avaliado no PTC deste Relatório, sugere que daratumumabe seja bem aceito pelo paciente, uma vez que a taxa de descontinuação foi baixa e similar ao comparador. Na perspectiva dos profissionais de saúde, trata-se de terapia de administração intravenosa ou subcutânea, em que os profissionais de saúde estão habituados a utilizar no contexto da atenção em onco-hematologia e, portanto, sem motivos aparentes para não aceitação.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Daratumumabe é apresentado na forma de solução para diluição e infusão intravenosa ou administração subcutânea. No contexto da atenção em onco-hematologia (i.e., Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), e Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com Serviço de Hematologia ou UNACON Exclusiva de Hematologia), os serviços de saúde possuem estrutura adequada, da mesma forma que os profissionais de saúde possuem competências para armazenamento (refrigeração entre 2º e 8º C), prescrição, manipulação, dispensação e administração deste tipo de medicamento/apresentação. Dessa forma, em aspectos operacionais, não são esperados entraves para implementação e viabilidade. No caso da decisão pela incorporação do daratumumabe, há necessidade de atualizar também as DDT, que atualmente está em andamento.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Existem recomendações de agências internacionais referentes à terapia com daratumumabe em conjunto a bortezomibe e dexametasona.

O instituto NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), da Inglaterra, recomenda o tratamento para pacientes com mieloma múltiplo em recaída e que já tenham sido tratados uma vez. As evidências de ensaios clínicos utilizadas pela agência indicam que, como um segundo tratamento, daratumumabe junto a bortezomibe e dexametasona

melhoram a situação na qual os pacientes vivem antes que a progressão da doença ocorra quando comparado ao conjunto bortezomibe e dexametasona. Os resultados desses ensaios sugerem um prolongamento do tempo de vida desses pacientes. A agência menciona ainda que a junção desses três medicamentos pode ser custo-efetiva, dependendo ainda de dados de mais ensaios, mas a terapia é recomendada enquanto dados extras de sobrevida a longo prazo são coletados (27).

O consórcio escocês de medicamentos, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), aceita o uso de daratumumabe combinado a bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos portadores de mieloma múltiplo que tenham recebido apenas um tratamento anterior. A sobrevida livre de progressão demonstrou ser significativamente maior em pacientes que receberam esta terapia e que possuíam apenas uma terapia anterior, de acordo com dados de estudo de fase III utilizados pelo consórcio. Esta recomendação do SMC leva em consideração os benefícios de um esquema de acesso do paciente, *Patient Access Scheme (PAS)*, que melhora o custo-efetividade de daratumumabe. Essa recomendação depende da disponibilidade contínua do PAS no sistema nacional de saúde da Escócia (*NHS Scotland*) ou de um preço de tabela equivalente ou inferior, e leva em consideração as opiniões de uma reunião de envolvimento de pacientes e profissionais da saúde (*PACE, Patient and Clinician Engagement*) (28).

Na Austrália, daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona tem seu uso recomendado pelo Comitê de consulta de benefícios farmacêuticos (PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) que considerou daratumumabe custo-efetivo com a condição de que a relação custo-efetividade incremental seja equivalente à faixa de \$ 45.000 a \$ 75.000 dólares australianos (AUD) por ano de vida com qualidade ajustada (29).

No Canadá, a combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona é listada como reembolsável pela CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (30).

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo (MM), recidivados ou refratários.

Utilizaram-se os termos “*multiple myeloma*”, “*multiple myeloma, refractory*”, “*refractory multiple myeloma*” e “*refractory plasma cell myeloma*” no ClinicalTrials.gov e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Multiple myeloma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos concluídos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos contemplados na DDT

do Mieloma Múltiplo, o bortezomibe, que foi incorporado recentemente, e o daratumumabe, objeto de análise deste Relatório de Recomendação. Também não foram considerados os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) e na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nessa análise foram detectados **onze** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivados ou refratários (**Quadro 3**).

Quadro 3: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.
Belantamabe mafodotin	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA e FDA Registrado (2020) Designação de droga órfã: FDA e EMA (2017)
Ciltacabtageno autoleucel	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Elranatamab	Modulador do receptor APRIL Modulador de CD-3	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Iberdomida	Inibidor da proteína Ikaros de ligação ao DNA; Inibidor de proteína Aiolos de ligação de dedo de zinco; Modulador de proteína cereblon	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Idecabtagene vicleucel (bb-2121)	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA e FDA Registrado (2021)
Isatuximabe	Inibidor de CD-38	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2021) EMA e FDA Registrado (2020)
Nivolumabe	Inibidor de PD-1	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Pomalidomida	Modulador de proteína cereblon	Oral	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Registrado (2013) FDA Registrado (2014)
Selinexor	Inibidor da exportina 1	Oral	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA e EMA Registrado (2020)

Teclistamabe	Modulador do receptor APRIL Modulador de CD-3	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Venetoclax	Inibidor da proteína Bcl-2	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 03/02/2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; MM – mieloma múltiplo.

APRIL – proteína ligante indutor de proliferação; PD-1 – proteína 1 da morte celular programada; Bcl-2 – linfoma de células B2.

O belantamabe mafodotin é o primeiro da classe, essa terapia consiste em um anticorpo monoclonal anti-BCMA ligado ao agente desregulador de microtúbulos, monometil auristatina F (MMAF) (31). Os testes estão sendo realizados em pacientes adultos com MMRR que apresentavam doença progressiva após transplante autólogo de células hematopoiéticas (TACH), alquilantes, inibidores de proteassoma e um anticorpo monoclonal anti-CD38 (32). Até a última atualização desta seção, esse medicamento havia sido registrado nas agências FDA e EMA. É importante destacar que a aprovação de comercialização na União Europeia está condicionada ao fornecimento de mais evidências sobre o medicamento e, todos os anos, a Agência analisará todas as novas informações disponibilizadas pela empresa e atualizará essa aprovação conforme seja necessário (33).

O ciltacabtageno autoleucel e o idecabtagene vicleucel são terapias baseadas em células T autólogas geneticamente modificadas (via vetor lentiviral) para expressar um anti-BCMA (B antígeno de maturação celular (CAR)) com domínios de sinalização intracelular 4-1BB e CD3-zeta, para o potencial tratamento intravenoso (34). A primeira está sendo testada, de acordo com o estudo de fase 3 (NCT04923893), será testado em dose única após seis ciclos da combinação de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd), antes da randomização. Até a última atualização desta seção, não havia registro nas agências pesquisadas (35).

Já o idecabtagene vicleucel recebeu aprovação nas Agências EMA e FDA neste ano, com indicação clínica para o tratamento de pacientes adultos com MM que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38 (32). Vale ressaltar que a aprovação concedida pela EMA está condicionada ao fornecimento de dados de seguimento de 24 meses sobre os doentes do estudo principal. Além disso, a empresa terá que realizar um estudo para comparar a terapia com a quimioterapia padrão nessa população (36).

O elranatamabe e o teclistamabe são anticorpos biespecífico IgG totalmente humano direcionados ao antígeno de maturação de células CD3 e B (BCMA, membro da superfamília 17 do receptor do fator de necrose tumoral), para o potencial tratamento subcutâneo do MM refratário (34). Ambos os estudos de fase 3 para teste deste medicamento foram registrados na plataforma do ClinicalTrials.gov em 2021 e estão em fase de recrutamento (37,38).

Iberdomida é uma droga imunomoduladora de pequenas moléculas relacionadas à talidomida que inibem a superprodução de TNF-alfa e angiogênese, e está sendo testada para o potencial tratamento oral do MM refratário e

outras doenças. O estudo de fase 3 da iberdomida também foi registrado recentemente, mas ainda não está recrutando pacientes (39).

O isatuximabe é um anticorpo citotóxico dirigido a CD38, que foi registrado na Anvisa recentemente, indicado em combinação com pomalidomida (ainda sem registro na Anvisa) e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com MM que receberam pelo menos duas terapias anteriores incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma (40,41).

Apesar do nivolumabe já possuir registro na Anvisa e nas demais agências para outras indicações clínicas, ainda está em fase de teste, combinado com pomalidomida e dexametasona, em pacientes adultos com MM que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma ou uma combinação dessas duas classes (32,40,41).

A pomalidomida foi aprovada pelas agências EMA e FDA há alguns anos, mas, até a última atualização dessa análise, não havia sido registrada na Anvisa (39,40,42). Esse medicamento faz parte dos esquemas terapêuticos de vários estudos clínicos, bem como tem indicação em bulas internacionais para combinações terapêuticas para pacientes com MMRR (32). No ano de 2019, a pomalidomida foi avaliada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), entretanto, a recomendação de incorporação ao esquema de tratamento do mieloma múltiplo foi negativa².

O uso do medicamento selinexor, em combinação com dexametasona, foi aprovado pelo FDA e EMA para o tratamento de pacientes adultos, com MMRR, que receberam pelo menos quatro terapias anteriores e cuja doença é resistente a várias outras formas de tratamento, incluindo pelo menos a dois inibidores de proteassoma, a pelo menos dois agentes imunomoduladores e a um anticorpo monoclonal anti-CD38 (34,39,42). A agência europeia também estabeleceu a condição de fornecimento de mais dados acerca do selinexor para a aprovação de comercialização (43).

O venetoclax também já possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações clínicas, contudo, até a última atualização dessa seção, ainda não possuía indicação em bula para pacientes com MM em nenhuma das agências pesquisadas nessa análise (39,40,42). Os estudos estão sendo conduzidos em pacientes adultos com MM que receberam pelo menos duas terapias anteriores incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma (32).

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública conjunta para a Perspectiva do Paciente sobre esse tema durante o período de 18/10/2021 a 24/10/2021, com registro de quinze inscrições. Durante a apreciação inicial do tema na 104ª Reunião

²Pomalidomide with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal). Technology appraisal [TA602]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta602/chapter/Advice>. Published date: 25 September 2019.

da Conitec, ocorrida no dia 8/12/2021, na condição de paciente com mieloma múltiplo, o representante titular relatou ter obtido diagnóstico em curto intervalo de tempo, considerando o início dos sinais e sintomas da doença em 2013. Segundo ele, o tratamento inicial com bortezomibe combinado com ciclofosfamida, dexametasona e talidomida foi realizado logo após o diagnóstico e resultou em controle parcial da doença. O participante informou ter realizado transplante de medula óssea em 2014, entretanto, não obteve resultado satisfatório e começou a fazer uso de um novo protocolo com lenalidomida, bortezomibe e dexametasona. Ele salientou que, em 2015, iniciou terapia de manutenção com uso de lenalidomida e durante cinco anos teve resposta clínica completa. No entanto, em 2021, foram identificados novos focos da doença e ele começou a utilizar o esquema carfilzomibe em combinação com dexametasona e daratumumabe. Com esse tratamento, o paciente afirmou que vem apresentando resposta terapêutica adequada, como redução do pico monoclonal, controle de sinais e sintomas e melhora geral do quadro clínico, além disso, não teve reações adversas significativas. No mais, informou ter conhecimento da experiência de outros pacientes que não obtiveram bons resultados terapêuticos com estes medicamentos e precisaram recorrer a outras tecnologias. O participante ainda destacou que o alto custo dos medicamentos dificulta o acesso dos pacientes ao tratamento. Por fim, ele ressaltou a importância da incorporação de novas tecnologias no SUS, que na sua perspectiva possui um rol desatualizado de medicamentos disponíveis para a doença em comparação com outros países.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi identificada evidência robusta do benefício clínico para todos os desfechos de eficácia reportados (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) do daratumumabe combinado à terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, sem prejuízo da qualidade de vida ou da segurança. Contudo, evidência adicional ainda é necessária para se conhecer o impacto em sobrevida global, a efetividade terapêutica ou desempenho do daratumumabe em monoterapia.

As razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) resultantes para associação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona, considerando um horizonte temporal de 30 anos, foram de R\$ 690 mil e R\$ 802 mil para os desfechos anos de vida ganhos e QALY, respectivamente. Em razão da falta de dados epidemiológicos e de utilidade brasileiros, referências internacionais foram utilizadas. O impacto orçamentário incremental estimado para incorporação do daratumumabe no SUS para a população com MMRR foi de R\$ 376 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 634 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 2,3 bilhões em cinco anos. No entanto, as participações de mercado propostas foram arbitrárias e podem não refletir a realidade, em uma possível incorporação do daratumumabe no SUS. Estudos adicionais são necessários para confirmar estes resultados, considerando as incertezas inerentes aos modelos econômicos. Além disso, foram utilizados somente custos diretos do tratamento, e os dados de sobrevida foram extrapolados com base no único ECR disponível (CASTOR), os quais ainda estão imaturos.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, na 104ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2021, deliberou, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do daratumumabe, em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica, para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Para essa recomendação, a Conitec considerou os indicadores de eficiência apresentados e a estimativa elevada de impacto orçamentário em uma possível incorporação do daratumumabe.

16. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 113 ficou vigente no período entre 27/12/2021 e 17/01/2022. Foram recebidas 168 contribuições, sendo 23 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 145 pelo formulário para contribuições experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta estruturada com uma pergunta sobre a opinião e a contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e a quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) evidências clínicas, (2) avaliação econômica, (3) análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2021-encerradas>).

Contribuições técnico-científicas

Das 23 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, 21 expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Destas, oito apresentaram contribuições com comentários para esse aspecto (três contribuições para evidências clínicas, três contribuições para avaliação econômica, uma contribuição para análise de impacto orçamentário e uma contribuição para outros aspectos além dos citados). Para fins de análise, entende-se por contribuição com comentários aquelas que apresentavam algum argumento. Uma contribuição técnico-científica expressou “Não acho que deve ser incorporado no SUS”, a qual foi com comentário para pelo menos um dos aspectos considerados. Uma contribuição técnico-científica expressou “Não tenho opinião formada”, a qual foi com comentário para pelo menos um dos aspectos considerados.

Apesar dos números, a leitura das contribuições textuais mostra que a maioria das contribuições foi expressões das opiniões dos participantes e por isso não serão sintetizadas e analisadas nesta seção de contribuições técnico-científicas, sendo que algumas serão apresentadas na seção de experiência ou opinião. Foram identificados 15 documentos anexados.

16.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (n=18), predominando profissional de saúde (n=10). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na Tabela 6.

Tabela 6. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na Consulta Pública nº 113/2021.

Tipo de Contribuição	N
Pessoa Física	18
Paciente	1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	3
Profissional de saúde	10
Interessado no tema	4
Pessoa Jurídica	5
Empresa	1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Grupos/associação/organização de pacientes	3
Outra	0
Total	23

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, pessoa física, a maioria era do sexo feminino (n=13), de cor branca (n=11), da faixa etária dos 25 a 59 anos (n=13) e da Região Sudeste do Brasil (n=14). A maioria dos participantes ficou sabendo da CP por redes sociais (n=11). Detalhes podem ser consultados na Tabela abaixo.

Tabela 7. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 113/2021.

Participantes	N
Sexo (PF)	
Feminino	13
Masculino	5
Total	18
Cor ou Etnia (PF)	
Amarelo	1
Branco	11
Indígena	0
Pardo	5
Preto	1
Total	18
Faixa etária (PF)	
menor 18	0
18 a 24	0
25 a 39	6
40 a 59	7
60 ou mais	5
Total	18
Regiões brasileiras/Outro país (PF ou PJ)	
Norte	1
Nordeste	2
Sul	5
Sudeste	14
Centro-oeste	0
Outro país	1
Total	23

16.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

No espaço para contribuição geral quanto à opção “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, dentre os argumentos técnicos apresentados destacou-se a recomendação da empresa fabricante de considerar que há resultados maduros para sobrevida global não públicos, bem como correções sobre as informações apresentadas na seção de Monitoramento do Horizonte Tecnológico.

A única contribuição com opção “Não acho que deve ser incorporado no SUS” destacou o custo-benefício desfavorável.

A contribuição “Não tenho opinião formada” foi apresentada por empresa fabricante de outro medicamento aprovado pela Anvisa para tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, carfilzomibe, o qual não foi priorizado em reunião de escopo para avaliação e apreciação da Conitec e não é objeto deste Relatório de Recomendação. A empresa menciona que o dossiê está sendo submetido para avaliação do DGITIS e apreciação pelo Plenário da Conitec

como estabelecido na LEI Nº 12.401 DE 28 DE ABRIL DE 2011. Desta forma, na presente análise não foram consideradas as contribuições relativas ao carfilzomibe, uma vez que não correspondem a contribuições técnico-científicas sobre a tecnologia em avaliação neste Relatório, o daratumumabe.

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Quadro 4. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.

Destaque da contribuição	Comentário do NATS
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Uma vez que as terapias com melhor eficácia passam a ser utilizada em linhas mais precoces, como bortezomibe associado com talidomida, lenalidomida, dentre outras, limita a terapêutica na recaída dos pacientes com mieloma múltiplo. Daratumumabe já está aprovado para uso em primeira linha, inclusive. A disponibilização do fármaco de forma isolada ou em combinação é uma excelente alternativa para os pacientes para as linhas subsequentes. Vide que todos os estudos em combinação com daratumumabe na recaída evidenciaram vantagem na sobrevida livre de progressão, e a combinação com bortezomibe e dexametasona (dara-vd) demonstrou evidência na sobrevida global. Outro protocolo, não descrito no relatório de incorporação possível para a recaída, é a combinação de daratumumabe com lenalidomida e dexametasona, evidenciando vantagem na sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de progressão 2. Outra combinação possível com daratumumabe na recaída, é com carfilzomibe e dexametasona o que impacta na sobrevida livre de progressão, principalmente nos casos refratários a lenalidomida.</i></p>	<p>Daratumumabe está aprovado para uso em primeira linha pela Anvisa, o que permite que o medicamento seja comercializado no Brasil. Para incorporação no SUS, é necessária avaliação específica para este fim, que considera aspectos adicionais aos considerados pela Anvisa, como, por exemplo, custo-efetividade e impacto orçamentário.</p> <p>Até o momento, não há dado público sobre benefício em sobrevida global, como indicado pelo profissional, mas sem indicação da referência.</p> <p>Carfilzomibe não foi priorizado em reunião de escopo para atualização da DDT do Mieloma Múltiplo para avaliação pela Conitec. Entretanto, a solicitação da apreciação do carfilzomibe para incorporação no SUS poderá ser feita a qualquer tempo, seguindo o trâmite estabelecido na LEI Nº 12.401 DE 28 DE ABRIL DE 2011.</p>
<p>Grupos/associação/organização de pacientes</p> <p><i>“Hoje, para o tratamento de pacientes no SUS, existe uma clara necessidade não atendida para os pacientes com mieloma múltiplo (MM) que recaem ou são refratários. A recente incorporação do bortezomibe pela CONITEC melhorou em parte este cenário, no entanto o mais frequente vai ser a utilização deste fármaco em 1ª linha com consequente resistência e limitação ao seu uso em linhas de tratamento em doença avançada., Daratumumabe é o 1º anticorpo monoclonal anti-CD38 aprovado para uso clínico no tratamento do mieloma múltiplo MM. Como o plasmócito maligno do MM expressa universalmente em sua superfície o CD38, daratumumabe apresenta uma potente ação antineoplásica, induzindo a apoptose e recrutando as células do sistema imune para potencializar esta ação. (1, 2), Inicialmente utilizado em monoterapia no tratamento de pacientes com MM recidivados/refratário com três ou mais linhas de tratamento prévio, demonstrou uma taxa de resposta global e um perfil de segurança sem precedentes à época de sua aprovação. (3), Já no cenário de pacientes em recidiva mais precoce (1 a 3 linhas de tratamento prévio), daratumumabe foi testado em combinação com bortezomibe (já incorporado ao SUS pela CONITEC) e dexametasona em comparação ao bortezomibe e dexametasona em um estudo randomizado (D-Vd versus Vd, Estudo Castor), A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) no seguimento de 40 meses foi de 16,7 meses na população D-Vd vs 7,1 meses Vd (HR=0,31, IC de 95%= 0,25-0,40, P<0,0001), deixando claro o benefício de D-Vd em termos de eficácia em comparação com Vd. A eficácia de D-Vd foi mais evidente em pacientes que receberam uma linha de tratamento prévio. Nessa população, a mediana de SLP foi de 27 meses no braço D-Vd versus 7,9 meses com Vd, com um HR de 0,21, o</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais, uma vez que o destaque confirma os achados reportados no Relatório de Recomendação da tecnologia.</p>

<p>que representa uma redução de 79% no risco de progressão da doença ou morte favorecendo D-Vd em comparação a Vd. (4)”</p>	
<p>Empresa fabricante</p> <p>“A Janssen possui dados mais atualizados, ainda não publicados do estudo CASTOR, que, podem ser compartilhados antecipadamente com grupo avaliador e membros desta, Comissão mantendo-se sua confidencialidade. As evidências já foram submetidas ao, Journal of Clinical Oncology (JCO) e ao congresso 3, rd European Myeloma Network Meeting, (EMN) previsto para ocorrer em abril/2022., ?”</p>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>
<p>Empresa fabricante</p> <p>“Quanto ao monitoramento do horizonte tecnológico, a Janssen esclarece que o ciltacabtageno autoleucl não requer indução em seu esquema terapêutico; e que o teclistamabe, um anticorpo biespecífico, não contemplado neste relatório, está registrado no site ClinicalTrials.gov em estudo fase 3.”</p>	<p>As contribuições foram devidamente esclarecidas e as informações atualizadas constam na versão final do Relatório</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

NATS: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições quanto à evidência clínica

Entre as contribuições com algum teor técnico-científico sobre daratumumabe, em resumo, foram apontadas a segurança e o aumento da sobrevida, bem como que sobrevida livre de progressão (SLP) deve ser considerada desfecho validado para predição de sobrevida global ou ainda que a certeza da evidência de SLP não seja rebaixada de alta para moderada.

Algumas contribuições são apresentadas e comentadas no Quadro abaixo. Para manter a coerência e a objetividade da análise, alguns trechos foram suprimidos e indicados ou analisados uma só vez, mas não foram feitas correções ou outras modificações de redação. Três contribuições técnico-científicas tinham a mesma redação ou o mesmo teor, por corresponderem a endosso da contribuição da ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA – ABRALE e, por isso, apenas alguns destaques de uma das contribuições são transcritos a seguir.

Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do NATS
<p>Profissional de saúde</p> <p>“realizamos estudo fase II brasileiro como extensão do estudo SIRIUS com uso de daratumumabe isolado para pacientes com múltiplas linhas terapêuticas e evidenciamos vantagem na sobrevida livre de progressão de 7 meses. OU seja, mais uma evidência que permitiria disponibilizar alternativa terapêutica para os pacientes do SUS”.</p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, o estudo indicado não cumpre com os critérios de elegibilidade deste Relatório de Recomendação, especificamente, trata-se de um estudo não comparativo cuja certeza da evidência é muito baixa para a tomada de decisão.</p>
<p>Empresa fabricante</p> <p>“(…) Daratumumabe apresenta coeficiente de correlação significativo entre sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Realizou-se busca estruturada da literatura e foi identificada evidência robusta que corrobora a correlação entre os dois desfechos. Neste, sentido, pode-se</p>	<p>Correlação entre SLP e SG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O estudo indicado pela empresa fabricante como robusto para confirmar correlação entre SLP e SG, foi avaliado pelo NATS como de qualidade CRITICAMENTE BAIXA (AMSTAR-2), uma vez que: i) a revisão sistemática não é embasada em um protocolo divulgado a priori, ii) a busca foi realizada há cerca de 8 anos, iii) uma lista dos estudos excluídos com as razões não foi fornecida, iv) os autores da revisão não informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos, v) os autores da revisão não consideraram o risco de viés dos estudos individuais sobre a síntese de evidências, sendo que a maioria dos estudos apresentava risco incerto ou alto de viés, sendo que diretrizes atuais entendem que o risco incerto para múltiplos aspectos pode caracterizar alto risco de viés;

Contribuição	Comentário do NATS
<p><i>afirmar que as evidências suportam que daratumabe pode proporcionar, mais tempo de vida aos pacientes e menor chance de recaída., ? No que tange a avaliação GRADE, o grupo avaliador adotou a SLP também como desfecho., Por referência, o rebaixamento de um ponto, para moderada, deveria ser aplicado apenas, no desfecho SG, uma vez que este apresenta desfecho substituto, mas não no de SLP, que, foi reportado diretamente de um estudo clínico randomizado. Neste sentido, entende-se, que a certeza da evidência da magnitude de efeito sobre a SLP deveria se manter como, Alta, sendo o rebaixamento de um ponto, para moderada, não aplicável por não ter sido, utilizada como uma evidência indireta”.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apesar da qualidade criticamente baixa, a própria revisão reconhece que em estudos onde o perfil de resistência a drogas de um tumor é afetado pela terapia, como parece ser o caso de daratumumabe (doi: 10.3390/cells9010167), a sobrevida global deve ser avaliada; • Um dos aspectos mais importantes para a revisão ser pouco confiável diz respeito à data da busca (2013), pois denota que agentes biológicos/<i>target</i> não foram incluídos. Agentes biológicos, como é o caso de daratumumabe, são avaliados em um contexto em que é complexo confiar nas evidências científicas quando os padrões típicos de sobrevida e resposta não são observados, como era mais comum com os agentes citotóxicos. Uma revisão que incluiu agentes biológicos em oncologia, apesar de não ser específica para mieloma múltiplo, identificou que em cerca de um terço dos estudos não houve concordância entre SLP e SG (doi: 10.7150/jca.32205); • Tanto a revisão indicada pela empresa, quanto a supracitada apresentam limitações para validação de desfecho substituto, como por exemplo a ausência de uma análise considerando meta-análise de dados individuais do paciente (IPD) (doi: 10.1038/s41416-020-0805-y); • Assim, constata-se que não há consenso sobre o valor de SLP como preditor de SG, o que deve ser apresentado ao Plenário para consideração na tomada de decisão quanto à recomendação final. Em todo o caso, a certeza moderada para SLP não é por si só impeditiva de uma tomada de decisão favorável a incorporação, uma vez que a tomada de decisão deve considerar o conjunto da evidência clínica e econômica; <p>Certeza da evidência - GRADE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esclarecemos que SLP não foi avaliada no lugar de SG, mas como desfecho adicional, logo, ao passo que SG é o desfecho direto e seria de confiança alta se mensurado e com precisão, SLP é o desfecho substituto e, portanto, a confiança da evidência é moderada para fundamentar a decisão de uso / incorporação. Não é possível atribuir certeza de evidência moderada à SG, como recomendado pela empresa, uma vez que o desfecho não foi mensurado (doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014).

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

NATS: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Com relação aos estudos indicados, como anexo ou referência na contribuição, nenhum preenche os critérios de elegibilidade do PTC. Os estudos recomendados e os motivos para exclusão do Relatório são apresentados na sequência (Quadro 6).

Quadro 6. Estudos sugeridos, segundo motivo de exclusão do Relatório.

Referência recomendada	Motivo de exclusão do Relatório
<p>de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, Oomen LA, Peipp M, Valerius T, Slootstra JW, Mutis T, Bleeker WK, Anderson KC, Lokhorst HM, van de Winkel JG, Parren PW. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. <i>J Immunol.</i> 2011 Feb 1;186(3):1840-8. doi: 10.4049/jimmunol.1003032. Epub 2010 Dec 27. PMID: 21187443.</p>	<p>População, desfecho e tipo de estudo não correspondem aos critérios de elegibilidade – Estudo sobre mecanismo de ação citotóxico de daratumumabe</p>
<p>Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, et al: Daratumumab depletes CD38+ immune-regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. <i>Blood</i> 128:384-394, 2016.</p>	<p>Desfecho e tipo de estudo não correspondem aos critérios de elegibilidade – Estudos sobre o impacto de daratumumabe em populações imunossupressoras CD38+, proliferação e ativação de células T e clonalidade do receptor de células T (TCR)</p>
<p>Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i> 387:1551-1560, 2016.</p>	<p>Tipo de estudo não corresponde aos critérios de elegibilidade – Estudo não comparativo</p>
<p>Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 20:509-18, 2020.</p>	<p>Esta publicação fornece análise do estudo CASTOR, incluído no Relatório preliminar. Entretanto, tem como análise adicional a população com apenas uma terapia prévia, ao passo que neste Relatório de Recomendação a avaliação de daratumumabe considerou qualquer paciente recidivado ou refratário, independentemente do número de terapias prévias.</p>

Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani SZ. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2020 Jul 18;396(10245):186-197. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2020 Aug 15;396(10249):466. PMID: 32682484.	Intervenção e comparador não correspondem aos critérios de elegibilidade (carfilzomibe)
Crusoé EQ, Pimenta FCF, Maiolino A, Castro NS, Pei H, Truffelli D, Fernandez M, Herriot LB. Results of the daratumumab monotherapy early access treatment protocol in patients from Brazil with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Hematol Transfus Cell Ther</i> . 2021 Oct-Dec;43(4):417-423. doi: 10.1016/j.htct.2020.07.005. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32967807; PMCID: PMC8573022.	Tipo de estudo (não comparativo) não corresponde aos critérios de elegibilidade
Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski 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. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Oct 6;375(14):1319-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1607751. PMID: 27705267.	Intervenção e comparador não correspondem aos critérios de elegibilidade (lenalidomida)
Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. <i>N Eng J Med</i> . 2011;364(11):1046–60.	Intervenção não corresponde aos critérios de elegibilidade (carfilzomibe)
International Myeloma Foundation. Multiple Myeloma. [Internet]. 2019. Available from: https://www.myeloma.org/	Tipo de estudo não corresponde aos critérios de elegibilidade
Durie BGM. Concise Review of the Disease and Treatment Options: Multiple Myeloma. Califórnia: International Myeloma Foundation; 2018. 28 p.	Tipo de estudo não corresponde aos critérios de elegibilidade
Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study. <i>Lancet Oncol</i> . 2016;17(1):27–38.	Intervenção não corresponde aos critérios de elegibilidade (carfilzomibe)
Moreau P, Stewart KA, Dimopoulos M, Siegel D, Facon T, Berenson J, et al. Once-weekly (70 mg/m ²) vs twice-weekly (56 mg/m ²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. <i>Cancer Med</i>. 2020 May 28;9(9):2989–96.	Intervenção não corresponde aos critérios de elegibilidade (carfilzomibe)
Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, et al. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. <i>Int J Hematol</i> . 2021 Feb;113(2):219–30.	Intervenção não corresponde aos critérios de elegibilidade (carfilzomibe)
Fioratti et al. Custo-efetividade do esquema com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona em comparação com terapias à base de carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado e refratário na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro. DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p148-156	Comparador, perspectiva e tipo de estudo não correspondem aos critérios de elegibilidade (carfilzomibe, elotuzumabe, ixazomibe, saúde suplementar e estudo de custo-efetividade)
Chong LL, Soon YY, Soekojo CY, Ooi M, Chng WJ, de Mel S. Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2021 Mar;159:103211. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103211. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33387628.	População não corresponde aos critérios de elegibilidade (recém-diagnosticados)

Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”

A empresa fabricante do daratumumabe enviou um modelo econômico onde consideraram as seguintes premissas: adição dos custos de TCTH entre os tratamentos subsequentes; reaproveitamento dos frascos de daratumumabe; atualização da curva com novos dados do estudo CASTOR (em carácter confidencial); utilização dos valores de mediana de SLP relativos a pacientes de primeira linha de tratamento; e utilização de SLP2 como desfecho substituto de SG. No modelo ainda verificou-se que o custo do daratumumabe utilizado pela empresa foi o valor ICMS com isenção de impostos. A RCEI apresentada foi de R\$ 355.199,58/QALY e R\$ 275.332,56/LY.

As contribuições para o tópico “Avaliação econômica” sobre daratumumabe estão apresentadas no Quadro abaixo, e respondidas conforme cada caso.

Quadro 7. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do NATS
<p>Empresa fabricante</p> <p><i>“Sugere-se que sejam incluídas novas premissas na análise econômica, ..., adição dos custos de TCTH entre os tratamentos subsequentes; e reaproveitamento dos frascos de daratumumabe, ao menos numa análise de cenários, a partir do peso médio dos pacientes no SUS”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. A realização dessas duas sugestões alterou a RCEI do caso-base para R\$ 747.051,12 /QALY e R\$ 642.074,32/ano de vida ganho. Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada a fim de testar variações no peso médio. No caso-base, foi considerado um peso médio de 70 quilos. Nesta análise considerou-se como valor mínimo 65 quilos e valor máximo 75 quilos. Para o desfecho QALY, o resultado variou de R\$ 698.754,80 a R\$ 795.344,86. Para o desfecho anos de vida ganhos, o resultado variou de R\$ 600.564,67 a R\$ 683.581,74. A faixa desses novos resultados já estavam presentes nas análises de sensibilidade anteriormente conduzidas.</p>
<p>Empresa fabricante</p> <p><i>“Sugere-se que sejam incluídas novas premissas, ..., atualização da curva com novos dados do estudo CASTOR (em carácter confidencial)”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, não foi possível a realização dessa atualização devido ao não compartilhamento dos novos dados em sua totalidade.</p>
<p>Empresa fabricante</p> <p><i>“O estudo CASTOR apresenta resultados específicos para população-alvo deste Relatório, a dos pacientes com uma linha prévia de terapia (1PL). Este subgrupo foi pré-estabelecido e desenhado na randomização garantindo o critério e a credibilidade dos resultados (13). A mediana reportada foi de SLP foi de 27 meses com D-Vd versus 7,9 meses com Vd (HR, 0,22; IC 95% 0,15-0,32; P < 0,0001) (5). Neste sentido, para a melhor representatividade, recomenda-se adotar o presente resultado nesta avaliação, pois o inicialmente adotado (ITT) possui pacientes com perfil diferentes deste escopo – exemplo inclui pacientes de primeira linha de tratamento”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, a indicação proposta na presente demanda para daratumumabe foi para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR) em monoterapia ou associado à terapia antineoplásicas. Dessa forma, não foram feitas restrições de avaliação quanto a subgrupos nesta fase da doença (MMRR). A SLP utilizada no modelo corresponde ao uso do daratumumabe em qualquer linha de tratamento.</p>
<p>Empresa fabricante</p> <p><i>“...desfechos como SLP2 devem ser determinados caso ainda não haja dados de SG publicados, a fim de capturar possíveis efeitos sobre a atividade das terapias de próxima linha e também fatalidades relacionadas ao tratamento inicial, ..., uma segunda opção nesta análise seria de utilizar a SLP2 como desfecho substituto para SG”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, não há consenso sobre a utilização de SLP2 como desfecho substituto para SG em análises econômicas. Para a elaboração do modelo foram utilizados dados de SG identificados na literatura, ainda que preliminares. Adicionalmente, conforme recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, “Idealmente, portanto, as intervenções devem ser avaliadas com base em seus resultados finalísticos”.</p>
<p>Empresa fabricante</p> <p><i>“...isenção de ICMS...considerando que o daratumumabe foi incluído no Convênio 162/1994”</i></p>	<p>Na avaliação econômica foi utilizado o menor valor de compra de 2021 encontrado no BPS que representa o preço real. Na análise de sensibilidade inicial variamos o valor do daratumumabe para R\$14.938,26. O valor CMED com ICMS 0% é de R\$ 15.679,53, considerando paciente de 70kg. Portanto esse valor está contemplado na análise de sensibilidade.</p>

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Não foram identificadas contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”.

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

Não foram identificadas contribuições adicionais.

Contribuições de experiência ou opinião

16.2.1 Experiência com a tecnologia

Das 145 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, apenas uma foi de pessoa jurídica. É possível observar que 99 participantes relataram que não tiveram experiência com a tecnologia avaliada neste Relatório. A maioria das contribuições foram contra a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação, e apenas duas não possuem opinião formada. No total, 118 contribuições foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). Apenas uma contribuição enviou anexo, o qual foi avaliado de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no Relatório e não gerou nenhuma contribuição.

16.2.2 Perfil dos Participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (99,3%), predominando familiar, amigo ou cuidador de paciente (34,5%) e pacientes (23,4%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 8.

Tabela 8. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 113, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	144 (99,3)
Paciente	34 (23,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	50 (34,5)
Profissional de saúde	27 (18,6)
Interessado no tema	33 (22,8)
Pessoa jurídica	1 (0,7)
Empresa	0 (0)
Administração Pública Indireta	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	1(0,7)
Empreendedor individual	0 (0)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (70,8%), de cor branca (72,9%), faixa etária de 40 a 59 anos (47,5%) e da Região Sudeste (68,3%). Mais detalhes estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 113, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	102 (70,8)
Masculino	42 (29,2)
Cor ou Etnia	
Amarelo	2 (1,4)
Branco	105 (72,9)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	31 (21,5)
Preto	6 (4,2)

Característica	Número absoluto (%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	3 (2,2)
25 a 39 anos	38 (27,3)
40 a 59 anos	66 (47,5)
60 anos ou mais	32 (23)
Regiões brasileiras	
Norte	3 (2,1)
Nordeste	15 (10,6)
Sul	19 (13,4)
Sudeste	97 (68,3)
Centro-oeste	8 (5,6)
Outro país	2 (1,40)

16.2.3 Experiência como paciente

Das 34 pessoas que participaram da consulta pública como pacientes, todos (100%) responderam “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, portanto não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Desses, 13 expressaram sua opinião ou experiência por meio de comentários e, dentre este agrupamento, 20 indivíduos disseram não ter nenhuma experiência com a tecnologia em avaliação.

Avaliando essas contribuições, foi possível identificar seis pacientes que utilizaram a terapia em questão. Alguns deles teceram comentários detalhados a respeito de sua resposta à consulta pública.

“Faço uso do daratumumabe através do convênio e fiz o transplante de medula óssea em 2019 e desde então contínuo em remissão total do mieloma múltiplo (MM). O daratumumabe precisa ser incorporado ao sus para que todos possam ter acesso a este medicamento e ter uma vida quase normal como eu. Muitos que conheci fazendo tratamento pelo SUS faleceram pois o câncer voltou mais agressivo porque os medicamentos oferecidos pelo SUS hoje não são eficazes no tratamento do MM, por favor, este câncer ainda não tem cura mas vocês podem nos ajudar a ter uma vida melhor, convivendo com o MM sem dores com estes novos medicamentos que podem ser implantado no SUS. Só queremos uma vida mais digna sem dores.”

“Sou paciente em tratamento de mieloma múltiplo desde setembro de 2005. Recidivei em junho de 2020 e fiz uso de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona. Atualmente, recebo daratumumabe e dexametasona a cada 4 semanas. Estou em remissão e respondendo muito bem ao tratamento sem registro de qualquer reação adversa. Se estou a quase 17 anos em tratamento é porque as drogas disponíveis fizeram e fazem seu papel importante papel, garantindo uma sobrevivida razoável e qualidade de vida.”

“Estou fazendo o tratamento com daratumumabe por decisão judicial, com resultados dos medicamentos extremamente positivos, por isto, acho que deve ser incorporado ao SUS, para evitar estes transtornos na justiça.”

Pontos positivos do tratamento também foram relatados pelos pacientes:

“Quando descobri o câncer já não conseguia nem levantar o braço direito nem pra escovar os dentes, a dor era tanta que minha vontade era que amputassem meu braço. Iniciei o tratamento com o daratumumabe em julho de 2019, a resposta foi excelente, as dores sumiram, fiz o TMO em dezembro de 2019 e até hoje estou em remissão completa graças a este medicamento daratumumabe que estou usando através convênio.”

“Entrei em remissão logo na primeira fase do tratamento com essas drogas e assim permaneço, com qualidade de vida, sem dores e sem qualquer reação adversa.”

“Depois de 2 protocolos e o transplante autólogo de medula, que não resolveram o problema, o Daratumomabe foi que consegui regredir e estabilizar a minha doença.”

As demais contribuições feitas por esse grupo de participantes foram avaliadas como opinião e se basearam nos seguintes fundamentos:

- Baixos efeito colaterais;
- Aumento de sobrevida de pacientes recidivados;
- Eficácia;
- Deve ser disponibilizado no SUS.

16.2.4 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Foram recebidas 50 contribuições sobre experiências de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes. Todos os participantes responderam “eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Dessas, cinco contribuições fizeram comentários adicionais, que foram avaliados, uma delas é detalhada abaixo.

“Esse medicamento é um dos mais importantes no tratamento do meu marido, porém o custo é muito elevado. Se no SUS tivesse esse medicamento, muitas pessoas seriam beneficiadas com um tratamento melhor”.

Os participantes também contribuíram com comentários sobre efeitos positivos e facilidades do tratamento.

“Uma recuperação excelente, com resposta positiva para o combate ao mieloma múltiplo.”

“Controle da doença, melhor qualidade de vida. Uma esperança!”

Todas as argumentações avaliadas apresentaram opiniões sobre a tecnologia em questão, considerando os seguintes pontos:

- Importância para o tratamento de Mieloma Múltiplo;
- Dever do estado proporcionar condições de tratamento;
- Qualidade de vida e
- Sobrevida do paciente.

15.2.5 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 27 contribuições sobre experiências como profissional de saúde. Todas discordaram com a recomendação preliminar da Conitec, respondendo “eu acho que deve ser incorporado no SUS”.

Avaliando se o profissional de saúde teve alguma experiência com a tecnologia, sete responderam que sim e apontaram os seguintes efeitos positivos do tratamento:

- Resposta e perfil de segurança adequados;
- Melhora da qualidade de vida dos pacientes;
- Melhora da sobrevida e
- Melhora dos efeitos da doença;

Com relação aos efeitos negativos, os profissionais da saúde apontaram as seguintes afirmações:

- Reação durante a infusão grave e
- Tempo prolongado na infusão venosa, com mais efeitos colaterais que na apresentação subcutânea.

16.2.6. Experiência como interessado no tema

Foram recebidas 33 contribuições sobre experiências como interessados no tema, porém um desses participantes relatou experiência como cuidador de paciente. Destas, 31 não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, respondendo “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, sendo que desses, quatro contribuíram com algum comentário.

Interessados no tema apontaram contribuições com relação a:

- Qualidade de vida dos pacientes;
- Disponibilidade da tecnologia no SUS;
- Aumento da expectativa de vida e
- Boa resposta para pacientes recidivados.

“O daratumumabe mostrou eficácia e segurança superior em todas as linhas de tratamento do mieloma múltiplo versus os tratamentos padrão hoje disponíveis no SUS, sendo que o medicamento proporciona anos de vida a mais para os pacientes e com qualidade de vida. É muito injusto que essa droga esteja disponível hoje para os pacientes do privado e não para os pacientes do SUS, nem que seja para um determinado perfil de paciente cujo prognóstico é mais agressivo e que hoje já é sabido que não responde bem as opções terapêuticas padrão. É importante ressaltar que quando o paciente com mieloma múltiplo sofre uma recidiva é comum de se observar complicações da doença como necessidade de diálise, cirurgia para fratura ortopédica, internamento na UTI que geram custos para o sistema único de saúde.”

“Daratumumabe é um dos medicamentos para mieloma múltiplo mais inovadores e com maior taxa de resposta. É fundamental garantir o acesso ao mesmo principalmente para pacientes refratários, que poucas opções possuem a não ser a quimioterapia. O Brasil precisa urgentemente fornecer atendimento de qualidade aos pacientes do SUS que tanto precisam de bons tratamentos.”

“Os pacientes do SUS necessitam e têm o direito de serem tratados com novas tecnologias, o que há disponível hoje para tratamento de muitas neoplasias tanto hematológicas quanto oncológicas está ultrapassado. E quem sofre é a população. Acredito que se fazendo uma boa administração orçamentária muitas famílias poderão ser beneficiadas.”

“Tratamento com anticorpos monoclonais e Terapia-alvo é uma tecnologia disruptiva na oncologia, e o SUS está estagnado ainda no platô da quimioterapia tradicional para a imensa maioria das neoplasias, é necessário subir para um novo platô e acompanhar o que se tem de mais moderno em nome da vida, da redução do sofrimento e do benefício do efeito placebo sobre o tratamento do paciente quando se tem a notícia de que um tratamento mais avançado será utilizado.”

No entanto, dois indivíduos responderam que “Não tenho opinião formada” e apenas um deles alegou não ter conhecimento suficiente sobre o tema. No âmbito de efeitos positivos e negativos, facilidade e dificuldades, os interessados no tema em sua maior parte alegaram não terem informação suficiente sobre o tratamento. Um dos participantes relatou o difícil acesso por meio dos órgãos públicos como uma dificuldade.

Avaliação global das contribuições

A maioria das contribuições da Consulta Pública foi contrária à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação de daratumumabe no SUS. Entre as contribuições no formulário de experiência, a maioria expressou opinião e não experiência de uso com a tecnologia. Entre as contribuições que discorreram sobre experiência, destacam-se aquelas relatadas por pacientes que estão em remissão total após o uso de daratumumabe, alegando respostas positivas, e sugerindo que a terapia seja incluída no SUS. Os outros grupos também fizeram comentários incentivando a incorporação ao SUS, consideram a qualidade de vida observada em pacientes por profissionais da saúde e cuidadores, afirmaram a segurança e a eficácia do daratumumabe e identificaram a importância de um fácil acesso para pacientes refratários a outros tratamentos.

Entre as contribuições técnico-científicas, no que tange a evidência clínica, não houve nenhuma crítica direta aos estudos apresentados no Relatório, nem apresentação de novo estudo que atendesse aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática. As principais contribuições quanto à evidência clínica foram relativas à premissa de que sobrevida livre de progressão é desfecho validado para predição de sobrevida global, bem como que a certeza da evidência para sobrevida livre de progressão não deveria ser rebaixada em um nível por evidência indireta.

Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas com a avaliação econômica, destacam-se a adição dos custos de TCTH na fase de progressão da doença como tratamento subsequente, além do reaproveitamento de doses de daratumumabe. A realização dessas duas alterações alterou a RCEI do caso-base para R\$ 747.051,12/QALY e R\$ 642.074,32/ano de vida ganho. Adicionalmente, foi realizado uma análise de sensibilidade univariada a fim de testar variações no peso médio. No caso-base, foi considerado um peso médio de 70 quilos. Nesta análise, considerou-se como valor mínimo 65 quilos e valor máximo 75 quilos. Para o desfecho QALY, o resultado variou de R\$ 698.754,80 a R\$ 795.344,86. Para o desfecho anos de vida ganhos, o resultado variou de R\$ 600.564,67 a R\$ 683.581,74. Adicionalmente, a faixa desses novos resultados já estava presente nas análises de sensibilidade anteriormente conduzidas.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL

O Plenário da Conitec, na 105ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a

Consulta Pública não trouxe elementos suficientes que pudessem alterar a recomendação preliminar, permanecendo os indicadores de eficiência e a estimativa elevada de impacto orçamentário em uma possível incorporação do daratumumabe. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 698/2022.

18. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 18, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Ref.: 25000.172847/2021-59, 0025679968.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

19. REFERÊNCIAS

1. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021;9(1):3.
2. Wudhikarn K, Wills B, Lesokhin AM. Monoclonal antibodies in multiple myeloma: Current and emerging targets and mechanisms of action. *Best Pr Res Clin Haematol*. 2020;33(1):101143.
3. Ludwig H, Durie SN, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist*. 2020;25(9):e1406–13.
4. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. 2018;7(5):2101–8.
5. Observatório de Oncologia. Epidemiologia do mieloma múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. 2019.
6. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume XI. *IARC Sci Publ*. 2021;(166).
7. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas de mortalidade por câncer. 2021.
8. Kevin B, Barbara R. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017;Aug;33(3):225–36.
9. International Myeloma Foundation. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. 2021.
10. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;20(3):17046.
11. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V., Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. Vol. 37, *Journal of Clinical Oncology*. 2019. p. 1228–63.
12. Firth J, Medical Masterclass contributors. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Northfield Il)*. 2019;19(1):58–60.
13. Ministério da Saúde - Secretária de Atenção à Saúde. Portaria 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. *Diário Of da União*. 2015;
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula do medicamento DALINVI® (daratumumabe).
15. Yang Y, Li Y, Gu H, Dong M, Cai Z. Emerging agents and regimens for multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):150.
16. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490–0.
17. 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*. 2018 Dec;103(12):2079–87.
18. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug;20(8):509–18.
19. 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*. 2018 Jul;40(7):1122–39.
20. Cai H, Zhang L, Li N, Zheng B, Liu M. Cost-effectiveness analysis on binary/triple therapy on the basis of ixazomib or bortezomib for refractory or relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2019 Dec;60(12):2951–9.
21. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018/01/02. 2018;24(1):29–38.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
23. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 15 de agosto de 2021.
24. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
25. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(2):252–64.

26. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Aug;25(8):871–9.
27. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma 2019. Disponível em: < <https://mesadoescritor.com/referencias-bibliograficas-abnt/>>. No Title.
28. Scottish Medicines Consortium. Daratumumab (Darzalex), 2019. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-fullsubmission-smc2180/>>.
29. DARATUMUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 100 mg/5mL vial, 400 mg/20 mL vial, Darzalex®, Janssen-Cilag Pty Ltd, 2020. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/daratumumab-psd-july-2020.pdf>>.
30. CADTH. Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details, 2017. Disponível em: <<https://cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details>>.
31. Lonial, S. et al., Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Feb; 21(2): 207-221. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
32. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
33. European Medicine Agency. Blenrep. Authorization-details-section. [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blenrep>.
34. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado 24 de novembro de 2021. Disponível em: www.cortellis.com.
35. ClinicalTrials.gov. NCT04923893 [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923893?term=ciltacabtagene&recrs=abdef&type=Intr&cond=Multiple+Myeloma&phase=23&draw=2&rank=1>.
36. European Medicine Agency. Abecma. Authorization-details-section. [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abecma-epar-medicine-overview_pt.pdf.
37. ClinicalTrials.gov. NCT05020236 [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05020236?term=PF06863135&recrs=abdef&type=Intr&cond=Multiple+Myeloma&phase=23&draw=2&rank=1>
38. ClinicalTrials.gov. NCT05083169 [Internet]. Acessado em 03 de fevereiro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169?term=teclistamab&phase=23&draw=2&rank=1>
39. ClinicalTrials.gov. NCT04975997 [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975997?term=cc-220&recrs=abdef&type=Intr&cond=Multiple+Myeloma&phase=23&draw=2&rank=1>.
40. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
41. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
42. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
43. European Medicine Agency. Nexpovio. Authorization-details-section. [Internet]. Acessado em 24 de novembro de 2021. Disponível em: - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexpovio#authorisation-details-section>



Parecer técnico-científico

Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC), demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar eficácia, efetividade e segurança do anticorpo monoclonal daratumumabe para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Daratumumabe é eficaz, efetivo e seguro para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário?

População-alvo: Indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Tecnologia: Daratumumabe.

Comparador: Bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida, independente do protocolo quimioterápico.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library, considerando estudos comparativos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe em monoterapia ou em combinação com terapia antineoplásica comparado a opções disponíveis no SUS. Adicionalmente, foi realizada busca manual das referências dos artigos incluídos. Estudos selecionados tiveram os dados extraídos segundo características dos estudos e dos participantes, desfechos e resultados. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) foi conduzida utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*. A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do GRADE. A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma narrativa.

Síntese das evidências: Foram encontradas 968 publicações com duplicidades, sendo incluídas 10 revisões sistemáticas e 1 ensaio clínico randomizado. Nenhum estudo observacional ou ensaio clínico não randomizado preencheu os critérios de inclusão deste PTC e pôde ser incluído. As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, identificaram superioridade de esquemas contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação de daratumumabe + lenalidomida + dexametasona apresentou melhor desempenho do que a combinação de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona, avaliada neste PTC. O ECR (CASTOR), que apresentou risco de viés com algumas preocupações, identificou superioridade de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona comparado a bortezomibe + dexametasona para sobrevida livre de progressão (16,7 vs 7,1 meses; HR 0,31 (IC 95%: 0,31; 0,39), taxa de resposta geral (83,9% vs 60,7%, $p < 0,001$), taxa de resposta completa (28,2% vs 8,9%, $p < 0,0001$) e taxa de resposta parcial muito boa (60,9% vs 29,2%, $p < 0,0001$). Sobrevida global não foi alcançada e por isso não foi reportada. A qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida para os pacientes de ambos os grupos (dados não mostrados) ($p > 0,05$). Considerando os desfechos de segurança reportados, daratumumabe não parece aumentar o risco de descontinuação (7,4% para esquema com daratumumabe vs 9,3% para esquema sem daratumumabe) ou a incidência de eventos adversos (98,8% vs 95,4%).

Qualidade da evidência (GRADE):

Sobrevida global	() Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa	(X) Sem informação
Qualidade de vida relacionada à saúde	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa	() Sem informação
Descontinuação por evento adverso	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa	() Sem informação
Pacientes com evento adverso grave	() Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa	(X) Sem informação
Sobrevida livre de progressão	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa	() Sem informação

4. CONTEXTO

O mieloma múltiplo (MM), uma doença maligna de células terminalmente diferenciadas, é a segunda doença hematológica mais comum em nível mundial, com uma incidência de 6 casos por 100.000 pessoas/ano (1,2). Em 2018, a agência internacional para pesquisa em câncer (IARC) estimou uma incidência 160.000 casos de MM em todo o mundo, com uma mortalidade de cerca de 106.000 pacientes. Isso se traduz em taxa globais ajustadas por idade para incidência e mortalidade de 2,1 e de 1,39 por 100.000 pacientes, respectivamente (3). Na América do Sul, a incidência da doença é 1,7 e a mortalidade é 1,3 a cada 100.000 habitantes (4).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, os tratamentos de primeira linha se baseiam em combinações diferentes entre os seguintes fármacos: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida (5). O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) pode ser indicado em alguns pacientes, sendo o objetivo melhorar a resposta terapêutica do tratamento de primeira linha (5). Já os efeitos e o posicionamento terapêutico de novos anticorpos monoclonais associados à terapia antineoplásica ainda não estão bem estabelecidos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) (5).

Apesar das opções disponíveis, alguns pacientes podem apresentar MM recidivado ou refratário, havendo indicação para anticorpos monoclonais, como por exemplo, o daratumumabe, um anticorpo monoclonal humano IgG1 Kappa capaz de inibir o crescimento de células tumorais CD38 presentes no MM (6–8).

4.1. Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do **daratumumabe** em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Este PTC foi elaborado como parte do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde em resposta à solicitação da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

5. PERGUNTA DE PESQUISA

O medicamento daratumumabe é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário?

Quadro 8. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e *outcomes* [desfechos]).

População	Indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.
Intervenção (tecnologia)	Daratumumabe em monoterapia Daratumumabe em associação com os antineoplásicos disponíveis no SUS
Comparação	Bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida, independente do protocolo quimioterápico ^a
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p><u>Primários:</u> Sobrevida global; Qualidade de vida relacionada à saúde; Descontinuação por evento adverso; Pacientes com evento adverso grave.</p> <p><u>Secundários:</u> Sobrevida livre de progressão; Taxa de resposta geral; Taxa de resposta completa; Taxa de resposta parcial muito boa; Pacientes com evento adverso.</p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas ^a , com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

a: Revisões sistemáticas foram incluídas se pelo menos os comparadores especificados fossem contemplados, não sendo excluídas as revisões sistemáticas que apresentassem comparadores adicionais a estes.

5.1. População

A população priorizada neste PTC é de indivíduos com mieloma múltiplo, em recaída ou com doença refratária, ou seja, mieloma múltiplo que não responde durante a terapia de resgate ou progride dentro de 60 dias após a última terapia em pacientes que alcançaram uma resposta mínima ou melhor em algum ponto anterior, antes de progredir no curso da doença (9).

5.2. Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é daratumumabe.

Daratumumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humano IgG1κ, que se liga à proteína CD38 altamente expressa na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células tumorais de mieloma múltiplo, assim como outros tipos de células e tecidos em vários níveis. A proteína CD38 tem várias funções, tais como adesão mediada por receptor, sinalização e atividade enzimática (10).

O tratamento é realizado como infusão intravenosa, após diluição em solução de cloreto de sódio 0,9%, por um profissional da saúde, em ambiente com acesso imediato a equipamentos de emergência e ao suporte médico apropriado para controlar reações relacionadas à infusão, caso ocorram (10).

5.3. Comparador

Os comparadores avaliados neste PTC são bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida, independente do protocolo quimioterápico (11). Revisões sistemáticas foram incluídas se pelo menos os comparadores acima foram contemplados, não sendo excluídas as revisões sistemáticas que apresentassem comparadores adicionais.

5.4. Desfechos

Foram avaliados desfechos relativos à eficácia e à efetividade (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa), à eficácia ou à efetividade humanística (qualidade de vida) e à segurança. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários:

- Sobrevida global: É medida a partir da data da randomização até a data da morte do sujeito (6);
- Qualidade de vida relacionada à saúde: O *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) inclui 30 itens resultando em cinco escalas funcionais (funcionamento físico, funcionamento do papel, funcionamento emocional, funcionamento cognitivo e funcionamento social), uma escala de status de saúde global, três escalas de sintomas (fadiga, náuseas e vômitos e dor) e seis itens únicos (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras). O período de *recall* é de uma semana (a semana anterior). As pontuações são transformadas em uma escala de 0 a 100. O tempo de administração é de aproximadamente 11 minutos. Confiabilidade, validade e mudanças clinicamente significativas foram demonstradas em pacientes com mieloma múltiplo (7);
- Descontinuação por evento adverso: Interrupção de tratamento devido a evento adverso (qualquer ocorrência médica desagradável que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma relação causal com o medicamento);
- Pacientes com evento adverso grave: Qualquer evento adverso deste estudo que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco imediato de morte; deficiência/incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo.

Secundários:

- Sobrevida livre de progressão (SLP): O tempo desde a data de randomização até a data de progressão da doença ou morte, o que ocorrer primeiro (6);
- Taxa de resposta geral (ORR): Proporção de indivíduos que alcançaram resposta completa ou parcial de acordo com os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG), durante ou após o tratamento do estudo. ORR será medida a partir da data da randomização até a data da morte do indivíduo (6). Resposta parcial é definida como quando todos os critérios a seguir são atendidos: i) $\geq 50\%$ de redução da proteína M sérica e redução da proteína M urinária de 24 horas em 90% ou para < 200 mg/24 horas; ii) se a proteína M sérica e urinária não forem mensuráveis, é necessária uma redução de $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis de relação da cadeia leve livre sérica envolvidos e não envolvidos; e iii) além dos critérios acima, se presentes na linha de base, também é necessária uma redução $\geq 50\%$ no tamanho dos plasmocitomas de tecidos moles;
- Taxa de resposta completa (CR): Os indivíduos que atendem a todos os critérios para resposta completa do IMWG são considerados respondedores completos (6), ou seja, imunofixação negativa de soro e urina, desaparecimento de qualquer plasmocitoma de tecidos moles e $< 5\%$ de células plasmáticas na medula óssea;
- Taxa de resposta parcial muito boa (VGPR): Requer um dos seguintes: i) componente M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese; ou ii) $\geq 90\%$ de redução na proteína M sérica mais proteína M na urina < 100 mg/24 horas; ou iii) se a proteína M sérica e urinária não forem mensuráveis, uma redução de $> 90\%$ na diferença entre os níveis de cadeias leves livres séricas envolvidos e não envolvidos; e iv) além dos critérios acima, se presentes na linha de base, também é necessária uma redução $\geq 50\%$ no tamanho dos plasmocitomas de tecidos moles;
- Pacientes com evento adverso: Um evento adverso é qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento (experimental ou não), seja ou não relacionado a esse medicamento (experimental ou produto não experimental). Isso inclui qualquer ocorrência nova ou agravamento de condição (6).

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

5.5. Tipos de estudo

Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos, sem restrição de data de publicação ou idioma, que avaliaram daratumumabe para o tratamento de

adultos, com mieloma múltiplo, em recaída ou com doença refratária em termos de eficácia, efetividade ou segurança definidos neste PTC.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca eletrônica (PubMed, Embase e Cochrane Library) e manual em julho de 2021. O Quadro 9 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Inicialmente, a pergunta da pesquisa contemplaria também elotuzumabe e por isso ele compõe a estratégia de busca. No decorrer do estudo, ao identificar que elotuzumabe é indicado apenas para o tratamento combinado com lenalidomida (opção indisponível para essa população no SUS), o DGITIS decidiu pela reformulação da pergunta considerando apenas daratumumabe.

Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em julho de 2021.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	Multiple Myeloma[MH] OR "Multiple Myelomas"[TIAB] OR "Plasma-Cell Myeloma"[TIAB] OR "Plasma-Cell Myelomas"[TIAB] OR Myelomatos*[TIAB] OR "Kahler Disease"[TIAB] OR Myeloma-Multiple[TIAB] AND daratumumab OR elotuzumab OR Darzalex OR Emlipiti	622
EMBASE	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR 'multiple myelomas' OR 'plasma-cell myeloma'/exp OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR myelomatos* OR 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'myeloma multiple'/exp OR 'myeloma multiple' AND daratumumab OR elotuzumab OR darzalex OR empliti AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	345
The Cochrane Library (Revisões)	('multiple myeloma' OR 'multiple myeloma' OR 'multiple myelomas' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR myelomatos* OR 'kahler disease' OR 'kahler disease' OR 'myeloma multiple' OR 'myeloma multiple'):ti,ab,kw AND daratumumab OR elotuzumab OR darzalex OR empliti	1
Total		968

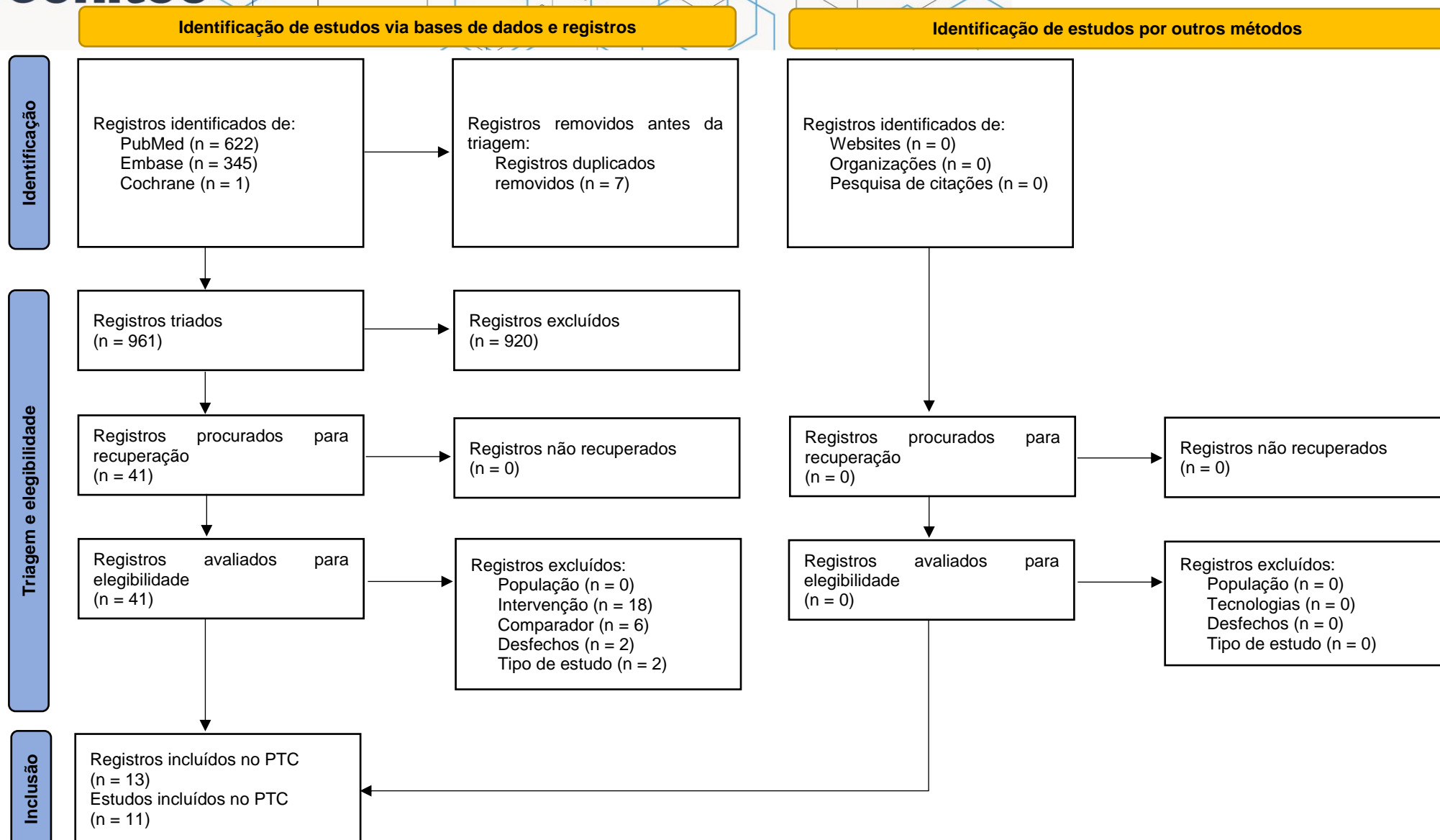
Fonte: Elaboração própria.

6.2. Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Endnote®, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação de um arquivo único a partir do Endnote®, os registros foram importados para o Rayyan (12). Os registros foram selecionados por dois investigadores independentes, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Foram recuperadas 968 publicações nas bases de dados consultadas, restando 961 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a triagem, 920 foram considerados irrelevantes pela leitura de títulos e resumos; e 28 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra (Figura 6). A relação dos estudos excluídos com os motivos encontra-se ao final deste documento (Apêndice).

Assim, 13 registros foram incluídos (Figura 6): 10 referentes a revisões sistemáticas com meta-análises e 3 registros referentes a um ensaio clínico randomizado de fase 3. Nenhum estudo não randomizado ou observacional comparativo atendeu aos critérios de inclusão e pôde ser incluído.



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos.

6.3. Extração de dados

A extração de dados foi realizada em duplicata, usando planilhas eletrônicas previamente testadas. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials; acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para tratamentos ativos, quanto placebo, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo;

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, segundo sexo; idade média; número de participantes segundo estágio no sistema de estadiamento internacional; número de participantes segundo pontuação de performance e status *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), perfil citogenético (risco padrão ou alto risco); número mediano de linhas anteriores de terapia; número de participantes que fizeram transplante de célula-tronco; número de participantes que são refratários à lenalidomida, inibidor de proteassoma ou ambos; e tempo mediano desde o diagnóstico de MM;

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), “n” e valor de p; e para desfechos dicotômicos: “n” com evento, “n” com a alternativa (população por intenção de tratar, ITT, ou por protocolo, PP, a depender do reportado), *odds ratio*, *hazard ratio*, risco relativo, intervalo de confiança (IC) ou valor de p. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções (i.e., conversão de IC ou erro-padrão em DP, cálculo do DP da diferença a partir dos DP de início e final de tratamento ou ainda obtenção de dados gráficos pelo *WebPlotDigitizer* (13)).

6.4. Caracterização dos estudos selecionados

Nenhum estudo avaliando daratumumabe como monoterapia foi incluído, uma vez que não atenderam aos critérios de elegibilidade deste PTC, mais especificamente, ser um estudo comparativo.

Com relação ao único ECR incluído, CASTOR (NCT02136134) correspondeu a um estudo multicêntrico (115 centros, em 16 países), financiado pela *Janssen Research and Development*, que avaliou **daratumumabe** como terapia em adição a bortezomibe e dexametasona (*add-on*). O protocolo de administração da intervenção vs. comparador é apresentado a seguir:

- **Daratumumabe** (16 mg por kg, intravenoso-IV, nos dias 1, 8 e 15 dos ciclos 1 a 3; e no dia 1 nos ciclos 4 a 8 (a cada 3 semanas) e no dia 1 até fim do tratamento (a cada 4 semanas) + **bortezomibe** (subcutâneo-SC, 1,3 mg por m² nos

dias 1, 4, 8 e 11 nos ciclos 1 a 8) + **dexametasona** (via oral-VO ou IV, 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12) vs. **bortezomibe** + **dexametasona**, pré-medicação e/ou pós-medicação foram administradas, mas não especificadas.

CASTOR incluiu participantes adultos com MMRR com doença progressiva, de acordo com os critérios do IMWG com pelo menos uma linha de terapia anterior. Quanto à duração do tratamento, foi definido um limite de oito ciclos ou progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. Ainda que este PTC tenha incluído múltiplas publicações referentes a um mesmo ECR, a mediana de tempo de acompanhamento máximo entre as publicações foi de 40 meses, dessa forma, observa-se que o limite de oito ciclos não foi respeitado, prevalecendo o critério de progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. No Quadro 10 são apresentadas as características dos participantes incluído no ECR. O número de participantes segundo pontuação de status de desempenho ECOG não foi reportada.

Com relação às revisões sistemáticas incluídas (n = 10), ainda que não tenha sido critério de inclusão deste PTC, todas apresentaram síntese por meta-análise, sendo a maioria por rede (n = 8) e apenas uma por meta-análise indireta e uma por meta-análise direta. Além disso, diferenças nos critérios de elegibilidade entre as revisões e de datas de buscas, podem justificar parcialmente a diferença de estudos incluídos por cada revisão, de forma que foram identificadas revisões que incluíram de 4 a 27 estudos, sendo que a revisão sistemática mais atualizada (busca até dezembro de 2020) incluiu 18 ECR (Quadro 11).

Quadro 10. Características dos participantes incluídos no ensaio clínico randomizado.

Estudo	Alternativas comparadas	n participante (n homens)	Idade, mediana (IIQ 25%;75%)	Estágio do sistema de estadiamento internacional			Perfil citogenético ^a			Nº mediano de linhas anteriores de terapia (faixa)	Transplante anterior de células-tronco n (%)	Tempo mediano desde o diagnóstico de MM; (faixa), meses
				I n (%)	II n (%)	III n (%)	Risco padrão n (%)	Alto risco n (%)	NR n (%)			
CASTOR (6-8)	DARA+BORT +DEXA	251 (NR)	64 (30; 88)	98 (39)	94 (37)	59 (23)	140 (56) ^b	41 (16) ^c	70 (28) ^d	2 (1-9)	157 (62)	45,6 (8,4; 248,4)
	BORT+DEXA	247 (NR)	64 (33; 85)	96 (38)	100 (40)	51 (20)	137 (55) ^e	37 (15) ^f	73 (30) ^g	2 (1-10)	149 (60)	44,6 (7,2; 223,2)

Legenda: BORT = bortezomibe, DARA = daratumumabe, DEXA = dexametasona, IIQ = intervalo interquartil, MM: mieloma múltiplo, N = número, NR = não reportado. a – O perfil citogenético representado no quadro considera o reportado em Palumbo 2016, entretanto, em Spencer 2018 são reportados números diferentes descritos a seguir, b – 123, c – 44, d – 84, e – 135, f – 51, g – 61.

Quadro 11. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Tipo de meta-análise	Abrangência da busca	Estudos primários incluídos nas revisões	N de estudos incluídos
Arcuri 2021 (14)	Rede	Jan 2007 - Dez 2020	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, VANTAGE 088, ENDEAVOR, TOURMALINE-MM1, NCT00813150, KEYNOTE-183, TOURMALINE-MM1, DOXIL-MMY-3001, OPTIMISMM, PANORAMA1, ASPIRE, BELLINI, GMMG ReLApsE, BOSTON, CANDOR e ICARIA-MM.	18
Botta 2021 (15)	Rede	NR	CASTOR , ENDEAVOR, OPTIMISMM, CANDOR, IKEMA e BOSTON.	6
Dhakal 2020 (16)	Rede	Jan 1999 - Jul 2018	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, OPTIMUM, Hjorth 2012, MM009, MM010, MM003, APEX, Garderet 2012, ENDEAVOR, ASPIRE, TOURMALINE, PANORAMA1 e Orłowski 2016.	15
Weisel 2019 (17)	Rede	Jan 1995 - Nov 2016	CASTOR , ENDEAVOR, PANORAMA1 e VCD fase III.	4 (+3 em análise de sensibilidade)
Zheng 2018 (18)	Indireta	NR - Dez 2017	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, Jakubowiak 2016, PANORAMA1 e VANTAGE088.	4 (+4 em análise de sensibilidade)
Luo 2018 (19)	Rede	Jan 2000 - Jun 2017	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, Jakubowiak 2016, APEX, MM-010, GMY302, MM-009, MMVAR, Hjorth 2012, OPTIMUM, VANTAGE 088, MM-003, AMBER, MM-002, PANORAMA1, Orłowski 2015, ASPIRE, ENDEAVOR, TORMALINE-MM1, DOXIL-MMY-3001, Hou 2017 e FOCUS.	24
Maiese 2018 (20)	Rede	Inserção - Set 2016	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, AMBER, APEX, ASPIRE, CREST, DOXIL-MMY-3001, IFM2009-02, MM-002, MM-003, MM09, MM10, MMY-3021, OPTIMUM, TOURMALINE-MM1, VANTAGE-088, NCT00401843, NCT0139422, NCT010432600, Hazarika 2008, Yakoub-Agha, ENDEAVOR, NCT00813150 e PANORAMA1	27
Schmitz 2018 (21)	Rede	NR - Fev 2017	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, Chanan-Khan, Chiou, Dimopoulos (50, 51, 52), Hjorth, Kropff (54, 55), Lonial, Moreau, Orłowski, Palumbo, Richardson, Nagler, Richardson, San Miguel (64, 14), Stewart, Weber, White, Hou, Dimopoulos, Garderet	25
Zhang 2017 (22)	Direta	NR - Nov 2016	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, Jakubowiak 2016, Richardson, Mateos (NCT01632150), Jakubowiak 2012, Zonder 2012, Lokhorst 2015, SIRIUS, GEN503, NCT01998971	13
van Beurden-Tan 2017 (23)	Rede	Jan 1999 - Mar 2016	CASTOR , POLLUX, ELOQUENT-2, GMY302, APEX, MM-009, MM-010, Orłowski, Garderet, OPTIMUM, Hjorth, VANTAGE 088, PANORAMA1, ASPIRE, MM-003, ENDEAVOR, TOURMALINE-MM1	16

Legenda: HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança, ICr: intervalo de credibilidade, NR = não reportado, N = número, OR: *odds ratio*, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão.






















7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta Risk of Bias (RoB 2.0) (24). Como preconizado pelas ferramentas, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

7.1. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado

A avaliação geral foi de 'algumas preocupações' quanto ao risco de viés para os desfechos de eficácia e de 'alto risco' para o desfecho pacientes com qualquer evento adverso. O domínio 2 (D2) foi considerado como de 'algumas preocupações' devido ao potencial impacto de desvios da intervenção pretendida, uma vez que o estudo não realizou cegamento de participantes e profissionais de saúde envolvidos e não foi reportada informação sobre presença ou ausência de desvios de intervenção. Além disso, para os desfechos de eficácia ORR, CR e VGPR uma análise 'por protocolo - PP' foi considerada, ao invés de 'por intenção de tratar - ITT'. Para o domínio 4 (D4) foi considerado 'alto risco de viés' apenas para a avaliação do desfecho de pacientes com qualquer evento adverso (PEA), uma vez que o estudo não realizou cegamento de participantes e, portanto, ainda que um comitê independente tenha revisado os dados de segurança, é possível que o paciente (não cego) tenha o seu relato influenciado pelo conhecimento da intervenção. Detalhes são sumarizados na Tabela 10, a seguir.

Tabela 10. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado CASTOR, segundo desfechos avaliados.

Desfecho	Análise ideal/análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
SLP, QVRS	ITT/ITT						
ORR, CR, VGPR	ITT/PP						
DEA	PP/PP						
PEA	PP/PP						

D: domínios, D1: processo de randomização, D2: desvios da intervenção pretendida, D3: dados incompletos de desfecho, D4: mensuração do desfecho, D5: seleção de resultado reportado. CR: resposta completa, DEA: descontinuação por evento adverso, ITT: intenção de tratar, ORR: taxa de resposta geral, PEA: pacientes com evento adverso, PP: por protocolo, QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, SLP: sobrevida livre de progressão, VGPR: resposta parcial muito boa.

7.2. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas

Todos os estudos apresentaram qualidade geral 'criticamente baixa', principalmente por não apresentar um protocolo *a priori* (n = 7), não apresentar uma lista dos estudos excluídos pela leitura na íntegra com as razões (n = 9), não descrever técnicas adequadas de avaliação da heterogeneidade estatística (n = 9), não considerar o risco de viés dos estudos incluídos na interpretação dos resultados (n = 8) e não apresentar uma avaliação do viés de publicação (n = 10). Detalhes podem ser consultados no Quadro 12, a seguir.

Quadro 12. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Arcuri 2021 (14)	Sim	Parcial	Sim	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Botta 2021 (15)	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Criticamente baixa
Dhakar 2020 (16)	Sim	Parcial	Sim	Parcial	Não	Não	Não	Parcial	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Criticamente baixa
Weisel 2019 (17)	Sim	Não	Sim	Parcial	Sim	Sim	Não	Parcial	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Zheng 2018 (18)	Sim	Não	Sim	Parcial	Não	Sim	Não	Parcial	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Luo 2018 (19)	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Parcial	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Maiese 2018 (20)	Sim	Não	Sim	Parcial	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Schmitz 2018 (21)	Sim	Parcial	Sim	Parcial	Não	Sim	Sim	Parcial	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
Zhang 2017 (22)	Sim	Não	Sim	Parcial	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa
van Beurden-Tan 2017 (23)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Criticamente baixa

1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? 2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? 4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? 5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? 6- Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? 7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? 8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? 9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? 10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? 11- Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? 12- Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou síntese de outras evidências? 13- Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? 14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15- Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

* Perguntas críticas.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese e a análise dos dados foram feitas por representação individual dos estudos. Meta-análises em rede não foram previstas, uma vez que múltiplos comparadores avaliados para MM não possuem registro na Anvisa e porque os estudos com outros comparadores misturam população com características distintas às definidas neste PTC (MMRR), comprometendo o princípio de transitividade da meta-análises em rede.

Síntese e representação individual dos resultados: Assim como nas características do estudo e dos participantes, os resultados individuais e a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos dados coletados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores.

Ensaio clínico randomizado

Dentre os desfechos priorizados neste PTC, todos foram reportados, exceto sobrevida global e incidência de pacientes com eventos adversos graves. A mediana de sobrevida global no grupo DARA+BORT+DEXA não foi alcançada (desfecho imaturo) e a incidência de pacientes com eventos adversos graves não foi planejada e reportada. A síntese dos resultados para os desfechos de eficácia (SLP, ORR, CR e VGPR), eficácia humanística (QVRS) e de segurança (DEA e PEA) é apresentada a seguir.

Sobrevida livre de progressão

Foi identificada superioridade da SLP para **daratumumabe**, independente do tempo de acompanhamento ou perfil citogenético (padrão ou alto). Em Spencer 2018 (7) foi identificada superioridade de 9,6 meses, com um HR de 0,31 (IC de 95%: 0,24 a 0,39). Detalhes dos outros reportes podem ser consultados na Tabela 11, a seguir:

Tabela 11. Resultados para desfecho sobrevida livre de progressão, reportados no estudo CASTOR.

Publicação	Momento de avaliação, em meses (mediana)	N livre de evento/N no grupo DARA	Média (IC 95%), em meses	n livre de evento/N no grupo NÃO DARA	Média (IC 95%), em meses	HR (IC 95%)
Palumbo 2016 (6)	12,0 (7,4)	152 /251	NA (12,3 – NA)	66/247	7,2 (6,2 – 7,9)	0,39 (0,28; 0,53)
Spencer 2018 (7)	18,0 (19,4)	120/251	16,7 (NR)	20/247	7,1 (NR)	0,31 (0,24; 0,39)
Mateos 2020 (SLP)	NR (40,0)	NR	16,7 (NR)	NR	7,1 (NR)	0,31 (0,25; 0,40)
Mateos 2020 (SLP2)	NR (40,0)	NR	34,2 (NR)	NR	20,3 (NR)	0,48 (0,38; 0,61)

Weisel 2020 (8)	48,0 (40,0)	NR	16,6 (NR) ^a 12,6 (NR) ^b	NR	6,6 ^a (NR) 6,2 (NR) ^b	0,26 (0,19; 0,37) ^a 0,41 (0,21; 0,83) ^b
---------------------------	-------------	----	--	----	--	--

DARA: daratumumabe, **HR:** hazard ratio, **IC:** intervalo de confiança, **n:** número livre de evento; **N:** número total; **NA:** não alcançado; **NR:** não reportado; **a -** risco citogenético padrão; **b -** alto risco citogenético.

Taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa

Taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa apresentaram resultados favoráveis a daratumumabe, independente do tempo de acompanhamento e do perfil citogenético. Detalhes podem ser consultados na

Tabela 12, a seguir.

Tabela 12. Resultados para taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa, reportados no estudo CASTOR.

Publicação	Momento de avaliação, em meses (mediana)	n/N no grupo DARA	n/N no grupo NÃO DARA	Medida de efeito
Taxa de resposta geral (ORR)				
Palumbo 2016 (6)	12,0 (7,4)	199/240 (82,9%)	148/234 (63,2%)	p<0,001
Spencer 2018 (7)	18,0 (19,4)	201/240 (83,8%)	148/234 (63,2%)	p<0,0001
Weisel 2020 (8)	48,0 (40,0)	146/174 (83,9%) 113/135 (84,0%) ^a 33/39 (85,0%) ^b	102/168 (60,7%) 83/134 (62,0%) ^a 19/34 (56,0%) ^b	p<0,0001
Taxa de resposta completa (CR)				
Palumbo 2016 (6)	12,0 (7,4)	35/240 (14,6%)	16/234 (6,8%)	p=0,001
Weisel 2020 (8)	48,0 (40,0)	49/174 (28,2%) 38/135 (28,0%) ^a 11/39 (10,0%) ^b	15/168 (8,9%) 13/134 (28,0%) ^a 2/34 (6,0%) ^b	p<0,0001
Taxa de resposta parcial muito boa (VGPR)				
Palumbo 2016 (6)	12,0 (7,4)	96/240 (40,0%)	47/234 (20,1%)	p<0,001
Weisel 2020 (8)	48,0 (40,0)	106/174 (60,9%) 83/135 (62,0%) ^a 23/39 (59,0%) ^b	49/168 (29,2%) 38/134 (28,0%) ^a 11/34 (32,0%) ^b	p<0,0001

DARA: daratumumabe, **n:** número com evento; **N:** número total; **a -** risco citogenético padrão; **b -** alto risco citogenético.

Qualidade de vida relacionada à saúde

As ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L mostraram que a QVRS foi mantida durante o tratamento para os pacientes de ambos os grupos que permaneceram no estudo. Não foram observadas diferenças significativas nas alterações médias dos mínimos quadrados da linha de base entre DARA+BORT+DEXA e BORT+DEXA em nenhum momento para as pontuações do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 ou para a pontuação do utilitário EQ-5D-5L. Uma diferença significativa foi observada apenas na semana 21 em favor de DARA+BORT+DEXA para a pontuação da escala

visual analógica ($p = 0,0185$). Nenhuma diferença significativa no estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi observada para o tempo médio de melhora (5,0 versus 5,1 meses; HR = 0,99; IC de 95%: 0,76 a 1,29; $p = 0,9163$). Da mesma forma, nenhuma diferença significativa no tempo médio de melhora foi observada para o *EQ-5D-5L Utility Score* (7,7 versus 3,5 meses; HR = 0,82; IC de 95%: 0,62 a 1,08; $p = 0,1469$) ou o escore da escala visual analógica (5,0 versus 5,0 meses; HR = 1,03; IC de 95%: 0,79 a 1,35; $p = 0,8072$) (7).

Segurança

Considerando os desfechos de segurança reportados, **daratumumabe** não parece aumentar o risco de descontinuação ou incidência de eventos adversos. Detalhes podem ser consultados na Tabela 13.

Apesar de o estudo CASTOR não reportar número de pacientes com eventos adversos graves, foram reportadas taxas mais altas de eventos adversos de grau 3 ou 4 no grupo **daratumumabe** do que no grupo controle (76,1% vs. 62,4%). 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). Os eventos adversos mais comuns (ocorrendo em pelo menos 1% dos pacientes em ambos os grupos) que levaram à descontinuação do tratamento foram neuropatia sensorial periférica (0,4% e 2,5%, respectivamente) e pneumonia (1,2% e 0,4%, respectivamente).

Tabela 13. Resultados para descontinuação por evento adverso e pacientes com qualquer evento adverso.

Publicação	Momento de avaliação, em meses (mediana)	n/N no grupo DARA	n/N no grupo NÃO DARA	Medida de efeito
Descontinuação por evento adverso				
Palumbo 2016 (6)	12,0 (7,4)	17/234 (7,4%)	22/237 (9,3%)	NR
Pacientes com qualquer evento adverso				
Palumbo 2016 (6)	12,0 (7,4)	231/234 (98,8%)	226/237 (95,4%)	NR

DARA: daratumumabe, n: número com evento; N: número total; NR: não reportado.

Revisões sistemáticas

Todas as revisões incluíram múltiplos estudos não elegíveis neste PTC, uma vez que apresentaram diferenças dos critérios de elegibilidade, especialmente na intervenção, incluindo outras terapias não definidas na pergunta PICO deste PTC, a saber: bendamustina, bevacizumabe, carfilzomibe, ciclofosfamida, cisplatina, doxorubicina peguilhada, elotuzumabe, etoposídeo, filanesibe, isatuximabe, ixazomibe, panobinostate, pembrolizumabe, pomalidomida, prednisona, lenalidomida, marizomibe, melfalano, oblimersena, oprozomibe, ricolinostate, selinexor, siltuximabe, talidomida, transplante autólogo de célula tronco, venetoclax, vincristina e vorinostate. Similarmente ao presente PTC, a maioria das revisões sistemáticas não avaliou **daratumumabe** em monoterapia, uma vez que um dos critérios de inclusão

da maioria das revisões eram estudos comparativos. A única revisão que avaliou daratumumabe em monoterapia fez uma meta-análise de proporção para os desfechos de interesse, ou seja, sem grupo comparador (22).

Em resumo, as meta-análises identificaram superioridade de esquemas contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação com lenalidomida + dexametasona apresentou melhor desempenho do que a combinação com bortezomibe + dexametasona avaliada neste PTC. Maiores detalhes dos achados das revisões são apresentados no Quadro 13. Em função da qualidade criticamente baixa das revisões (Quadro 12), diferenças das perguntas norteadoras das revisões com a pergunta apresentada neste PTC, bem como redundância dos resultados entre as revisões sistemáticas, uma análise mais detalhada não é apresentada por não agregar informação relevante em relação ao já reportado na síntese do ECR identificado.

Quadro 13. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Síntese dos resultados
Arcuri 2021 (14)	Com base no escore P, o daratumumabe e a doxorrubicina lipossomal peguilada tiveram uma maior probabilidade de alcançar melhor SLP, seguido por isatuximabe, carfilzomibe, pomalidomida e panobinostatate. Embora dados de sobrevida não estavam maduros o suficiente, a adição de um segundo ou terceiro novo agente aos esquemas contendo imunomodulador ou inibidor de proteassoma pareceu melhorar a sobrevida (HR: 0,84; IC 95%: 0,77–0,92). Eventos adversos graves foram mais frequentes com isatuximabe, panobinostatate e pomalidomida.
Botta 2021 (15)	As descobertas sugerem que, entre os regimes atualmente aprovados, esquemas contendo daratumumabe têm a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em pacientes expostos a lenalidomida previamente ou configuração refratária. No entanto, levando em consideração que, mesmo com esses regimes, a mediana de SLP relatada é de cerca de 9 meses, estudos prospectivos randomizados investigando novos agentes e combinações são necessários para identificar melhores opções terapêuticas para esta população de MM de alto risco.
Dhokal 2020 (16)	O esquema daratumumabe + lenalidomida + dexametasona foi classificado em primeiro lugar para redução da progressão (razão de risco: 0,13; ICr 95%: 0,09-0,19; SUCRA: 1,00). O esquema panobinostatate + bortezomibe + dexametasona foi considerado o menos eficaz e menos seguro (SUCRA: 0,24), enquanto o esquema bortezomibe + talidomida + dexametasona emergiu como menos eficaz (SUCRA: 0,33). Carfilzomibe + dexametasona emergiu como o esquema vencedor quando considerado em termos de eficácia e segurança (SUCRA: 0,61).
Weisel 2019 (17)	A NMA mostrou que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona forneceu uma vantagem significativa no prolongamento da SLP. Tendências semelhantes foram observadas para a sobrevida global e resposta global. Em todos os resultados, daratumumabe + bortezomibe + dexametasona teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento. Essas descobertas sugerem que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona pode fornecer superior resultados clínicos para pacientes MMRR adequados para regimes sem imunomoduladores.
Zheng 2018 (18)	Tratamento com anticorpos monoclonais em combinação com bortezomibe ou lenalidomida mais dexametasona resultou em SLP mais longo (HR: 0,83; IC 95%: 0,66-0,98), menos incidências de trombocitopenia grau 3 (RR: 0,35; IC 95%: 0,23-0,53), neutropenia (RR: 0,70; IC 95%: 0,51-0,96), e sensação de fadiga (RR: 0,37; IC 95%: 0,17-0,82) do que inibidores de histona desacetilase. O daratumumabe + bortezomibe ou lenalidomida + dexametasona pode melhorar significativamente a SLP em comparação com inibidores de histona desacetilase + bortezomibe ou lenalidomida + dexametasona (HR: 0,55; IC 95%: 0,40–0,74).

Luo 2018 (19)

A combinação de **daratumumabe** + lenalidomida + dexametasona mostrou melhor eficácia do que outros regimes em termos de taxa de sem resposta, tempo para progressão e SLP (taxa de sem resposta: OR 0,046; ICr 95%: [0,024-0,085]; tempo para progressão: HR 0,14; ICr 95%: [0,092-0,2]; SLP: HR 0,12; ICr 95%: [0,077-0,18], em comparação com dexametasona em monoterapia). A combinação de ixazomibe, lenalidomida e dexametasona mostrou melhor eficácia do que outros regimes em termos de SG (HR: 0,30; ICr 95%: [0,17-0,54], em comparação com dexametasona). A combinação de **daratumumabe** + lenalidomida + dexametasona ficou em primeiro lugar em termos de eficácia geral (média ponderada de SUCRA: 0,920).

Maiese 2018 (20)

Os dados formaram 2 redes de evidências: ECRs com daratumumabe+lenalidomina+dexametasona e ECRs com daratumumabe+bortezomibe+dexametasona. A análise primária de SLP revelou que esquemas baseados em **daratumumabe** tinham uma probabilidade maior de serem os melhores tratamentos (probabilidade de 0,997 para **daratumumabe** + lenalidomida + dexametasona e 0,999 para **daratumumabe** + bortezomibe + dexametasona) e tinham o menor risco de progressão ou morte do que outros tratamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* para o tratamento de MM. Esquemas baseados em **daratumumabe** também mostraram melhor ORR em comparação com outros tratamentos.

Schmitz 2018 (21)

Embora seja observada uma variação significativa na classificação, **daratumumabe** em combinação com dexametasona e lenalidomida ou bortezomibe, bem como terapia tripla de carfilzomibe, ixazomibe e elozumatabe, em combinação com lenalidomida e dexametasona, mostra os maiores efeitos na SLP, em média.

Zhang 2017 (22)

Os regimes baseados em anticorpos monoclonais prolongaram a SLP (HR: 0,52; IC 95%: 0,36-0,75) em comparação com regimes não baseados em anticorpos monoclonais. Além disso, a eficácia dos regimes triplos foi superior a dos regimes único ou duplo. Os eventos adversos de grau 3/4 mais comuns incluíram neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, pneumonia e fadiga. Elotuzumabe e **daratumumabe** melhoraram a ORR, taxa de resposta parcial ou muito boa e SLP em comparação com regimes não baseados em anticorpos monoclonais. Em uma análise conjunta, ambos os anticorpos monoclonais tiveram eficácia e perfis de segurança promissores, particularmente em regimes triplos. A mesma tendência foi observada em regimes baseados em **daratumumabe** e elotuzumabe. Terapia tripla de **daratumumabe** (**daratumumabe**, lenalidomida e dexametasona) foi superior a outros regimes triplos para o tratamento de MMRR e monoterapia com **daratumumabe** foi mais eficaz do que qualquer agente único em pacientes com MM pré-tratados intensamente.

van Beurden-Tan 2017 (23)

A combinação de **daratumumabe** + lenalidomida + dexametasona foi identificada como a melhor opção. Foi mais favorável em termos de razão de risco para SLP (0,13; ICr 95%: 0,09-0,19) e probabilidade de ser o melhor (99% das simulações). Essa combinação de tratamento reduziu o risco de progressão ou morte em 87% contra a dexametasona, 81% contra bortezomibe mais dexametasona e 63% contra lenalidomida mais dexametasona.

Legenda: ECR: ensaios clínicos randomizados, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança, ICr: intervalo de credibilidade, MM: mieloma múltiplo, MMRR: mieloma múltiplo refratário e recidivante, NR = não reportado, N = número, OR: *odds ratio*, ORR: taxa de resposta geral, RR: risco relativo, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão, SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando o *GRADE Working Group* (26), diretrizes metodológicas: sistema GRADE. Desfechos primários deste PTC foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

Com o objetivo de avaliar a qualidade ou a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (26), em que foram consideradas as características

metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos: sobrevida global; qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS); descontinuação por eventos adversos (DEA); incidência de eventos adversos graves; e sobrevida livre de progressão (SLP). Recomenda-se que a avaliação GRADE seja feita ao menos para os desfechos primários de uma revisão, sendo que nesta análise considerou-se também sobrevida livre de progressão, desfecho secundário. Isso foi necessário, uma vez que o único desfecho de eficácia clínica selecionado, sobrevida global, não foi mensurado (desfecho imaturo). Dessa forma, a pergunta definida foi: **Deve-se usar daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário?**

Para responder a esta pergunta foi considerado o ECR CASTOR, uma vez que as revisões sistemáticas identificadas não respondem adequadamente à pergunta deste PTC e adicionalmente terem sido avaliadas como de qualidade criticamente baixa.

Tendo isso em mente, a confiança foi ALTA para QVRS e DEA, e MODERADA para SLP, uma vez que não foram identificados muitos motivos graves para rebaixamento da qualidade da evidência, como apresentado no Quadro 14. Dessa forma, à medida que estudos novos sejam publicados, é possível que essa qualidade da evidência seja rebaixada a depender das avaliações de heterogeneidade e viés de publicação.

Quadro 14. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE para daratumumabe + bortezomibe + dexametasona comparado a bortezomibe + dexametasona para controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona comparado a bortezomibe + dexametasona para controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário

Avaliação de confiança							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Confiança da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com bortezomibe + dexametasona	Com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona		Risco com bortezomibe + dexametasona	Diferença de risco com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona
Sobrevida global - não mensurados											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Qualidade de vida relacionada à saúde (seguimento: mediana 19,4 meses)											
498 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	As ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L mostraram que a QVRS foi mantida durante o tratamento para os pacientes de ambos os grupos que permaneceram no estudo. Não foram observadas diferenças significativas nas alterações médias dos mínimos quadrados da linha de base entre DARA+BORT+DEXA e BORT+DEXA em nenhum momento para as pontuações do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 ou a pontuação do utilitário EQ-5D-5L. Uma diferença significativa foi observada apenas na semana 21 em favor de DARA+BORT+DEXA para a pontuação da escala visual analógica (p = 0,0185). Nenhuma diferença significativa no estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi observada para o tempo médio de melhora (5,0 versus 5,1 meses; HR, 0,99; IC de 95%, 0,76-1,29; p = 0,9163). Da mesma forma, nenhuma diferença significativa no tempo médio de melhora foi observada para o EQ-5D-5L Utility Score (7,7 versus 3,5 meses; HR, 0,82; IC de 95%, 0,62-1,08; p = 0,1469) ou o escore da escala visual analógica (5,0 versus 5,0 meses; HR, 1,03; IC 95%, 0,79-1,35; p = 0,8072).				
Descontinuação por evento adverso (seguimento: mediana 7,4 meses)											
471 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	22/237 (9.3%)	17/234 (7.3%)	não estimável	93 por 1.000	
Pacientes com evento adverso grave - não mensurados											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sobrevida livre de progressão											
498 (1 ECR)	não grave	não grave	grave a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕ MODERADA	247 participantes	251 participantes	HR 0.31 (0.24 para 0.39) [Progressão ou morte]	Baixo 81 por 1.000	378 mais por 1.000 (de 294 mais para 466 mais)

a - Evidência indireta, uma vez que sobrevida livre de progressão não é desfecho validado para predição de sobrevida global no contexto do mieloma múltiplo.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi identificada evidência robusta do benefício de **daratumumabe** combinado a terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, independente do desfecho de eficácia considerado. Entretanto, a evidência atual não permite conhecer o impacto da terapia em sobrevida global (desfecho imaturo), a efetividade da terapia (estudos observacionais comparativos não identificados) ou os resultados de **daratumumabe** em monoterapia (estudos comparativos não identificados). Esses achados consideram tanto o único ECR incluído neste PTC, CASTOR, como também as revisões sistemáticas, que apesar da qualidade criticamente baixa e pergunta mais abrangente que a deste PTC, corroboram a superioridade de esquemas antineoplásicos contendo **daratumumabe**.

Outro aspecto que merece discussão é que a superioridade em eficácia clínica de **daratumumabe**, atualmente, se embasa apenas em desfechos considerados secundários e substitutos neste PTC. Apesar da plausibilidade da utilização de desfechos substitutos para muitas condições (27), especialmente para situações em que o desfecho primordial pode não ser mensurável em estudos de curto prazo, sabe-se que sobrevida livre de progressão é considerado um desfecho válido, a depender da condição e para mieloma múltiplo ainda não há consenso. A título de exemplo, há estudo sinalizando melhora em sobrevida livre de progressão para uma tecnologia sem apresentar benefício frente ao controle na sobrevida global, no contexto do mieloma múltiplo (28). Dessa forma, não há evidência robusta indicando que o benefício aqui identificado para sobrevida livre de progressão seja preditivo de benefício em sobrevida global.

Portanto, foi identificada evidência robusta do benefício clínico de **daratumumabe** combinado a terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, sem prejuízo da qualidade de vida ou da segurança. Contudo, evidência adicional ainda é necessária para se conhecer o impacto em sobrevida global, a efetividade terapêutica ou desempenho de daratumumabe em monoterapia.

11. REFERÊNCIAS

1. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021;9(1):3.
2. Wudhikarn K, Wills B, Lesokhin AM. Monoclonal antibodies in multiple myeloma: Current and emerging targets and mechanisms of action. *Best Pr Res Clin Haematol*. 2020;33(1):101143.
3. Ludwig H, Durie SN, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist*. 2020;25(9):e1406–13.
4. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. 2018;7(5):2101–8.
5. Ministério da Saúde - Secretária de Atenção à Saúde. Portaria 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. *Diário Of da União*. 2015;
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*. 2016 Aug;375(8):754–66.
7. 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*. 2018 Dec;103(12):2079–87.
8. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol*. 2020 Dec;13(1):115.
9. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May;117(18):4691–5.
10. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula do DALINVI™ (daratumumabe). 2017.
11. Brasil/Ministério da Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015. p. 38.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
13. Rohatgi A. WebPlotDigitizer (Version 4.4). Pacifica, California, USA; 2020.
14. Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021 Mar;100(3):725–34.
15. Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, et al. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. *Front Oncol*. 2021 Apr;11.
16. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020 Jun;126(12):2791–801.
17. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jan;60(1):151–62.
18. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *J Immunol Res*. 2018 Jun;2018:1–20.

19. Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-Y. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Aug;Volume 10:2817–23.
20. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar;40(3):480-494.e23.
21. Schmitz S, Maguire Á, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec;18(1):66.
22. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017 May;8(20):34001–17.
23. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr;35(12):1312–9.
24. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
26. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490–0.
27. Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S. Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment. *BMJ*. 2021 Sep;n2191.
28. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. *Lancet*. 2019 Jul;394(10195):281–3.

Apêndice - Lista de estudos excluídos na elegibilidade

Autor ano	Título	Motivo de exclusão
Bahlis 2020	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study	Intervenção
Cella 2018	Impact of elotuzumab treatment on pain and health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results from the ELOQUENT-2 study	Intervenção
Dimopoulos 2016	Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma	Intervenção
Dimopoulos 2017	Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth	Intervenção
Dimopoulos 2018	Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma	Intervenção
Dimopoulos 2018	Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial	Intervenção
Dimopoulos 2018	A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis	Intervenção
Dimopoulos 2018	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX	Intervenção
Dimopoulos 2020	Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study	Intervenção e controle
Dimopoulos 2020	Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study	Intervenção
Dimopoulos 2021	Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial	Intervenção e controle
Gormley 2017	FDA Drug Approval: Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Intervenção e desfecho
Jakubowiak 2016	Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM	Intervenção
Kaufman 2020	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX	Intervenção e desfecho
Lakshman 2017	Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials	Controle
Li 2018	Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Plus Elotuzumab or Carfilzomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Comparison of Progression-Free Survival with Reconstructed Individual Participant Data	Controle
Liu 2017	Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p)	Intervenção
Lonial 2015	Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Intervenção
Lonial 2016	Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial	Controle
Mateos 2020	Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies	Desfecho
Popat 2018	Real world data of the impact of first cycle daratumumab on multiple myeloma and AL amyloidosis services	Controle e tipo de estudo
Richardson 2015	Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study	Intervenção e controle

Sun 2017	Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials	Intervenção
Usmani 2017	Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: An adjusted treatment comparison	Controle
Usmani 2020	Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials	Tipo de estudo
Van Sanden 2018	Comparative Efficacy of Daratumumab Monotherapy and Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma: A Matching Adjusted Indirect Comparison	Controle
Weisel 2016	Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR	Desfecho
Weisel 2020	Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data	Tipo de estudo

Análise de Custo-Efetividade

Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona para tratamento dos pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário

1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica, demandada pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Terapêuticas e Diagnósticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade do anticorpo monoclonal daratumumabe, associado à terapia antineoplásica, para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR), no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona para tratamento dos pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário

População-alvo: Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Tecnologia: Associação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásica).

Comparador: Associação bortezomibe + dexametasona.

Avaliação de custo-efetividade - modelo: Um modelo de simulação de coorte em Markov foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona vs. terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona. Como horizonte temporal, foram considerados 30 anos (*lifetime*), com ciclos mensais. Foram incluídos custos médicos diretos, e o modelo foi construído sob a perspectiva do SUS. Como desfechos de efetividade, foram avaliados os anos de vida ganhos (LY) e os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY). Análises de sensibilidade determinística e probabilísticas foram realizadas.

Avaliação de custo-efetividade - resultados: O resultado do caso-base evidenciou daratumumabe + bortezomibe + dexametasona com maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à terapia antineoplásica sem daratumumabe: RCEI de R\$ 690 mil e R\$ 802 mil considerando, respectivamente, os desfechos LY e QALY. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que as variáveis que mais impactaram no modelo foram: a proporção de pacientes em óbito após 40 meses e o custo do daratumumabe. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico, em relação ao comparador para os desfechos LY e QALY. As principais limitações se referem aos dados utilizados no modelo, oriundos de um único ensaio clínico; aos dados de utilidade internacionais e aos dados de sobrevida extrapolados em resultados de 40 meses de acompanhamento.

4. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental da associação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásica) comparada a associação bortezomibe + dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou doença refratária. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os seus principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (2) no Quadro 15.

Quadro 15. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásica)
Comparador	Bortezomibe + dexametasona
Horizonte temporal	30 anos (<i>lifetime</i>)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (LY) Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY)
Estimativa de custos e duração de ciclo	Custos médicos diretos e ciclos mensais
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

5. MÉTODOS

A presente análise econômica foi realizada no Microsoft® Excel® e seguiu as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (1).

5.1. População-alvo

Foram avaliados pacientes adultos (>18 anos) com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os pacientes tinham idade média de 65 anos, baseado em estudos clínicos controlados (3,4), pesavam 70 kg e tinham superfície corporal de 1,72 m² (5) (valores utilizados no cálculo das posologias). Essa população foi considerada como de base para cálculo dos custos dos tratamentos e desfechos.

5.2. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

5.3. Comparador

O comparador escolhido para esta análise de custo-efetividade foi a associação de bortezomibe e dexametasona.

Entre os motivos para esta escolha, estão:

- 1) Tratamento recomendado recentemente pela Conitec e disponibilizado pelo SUS;
- 2) Conforme apresentado no capítulo de síntese das evidências, considerando as tecnologias disponíveis no SUS, este foi o único comparador direto identificado nos estudos clínicos;
- 3) Atende a pergunta de pesquisa e a PICOS (avaliar a adição de um anticorpo monoclonal – Daratumumabe – a terapia antineoplásica).

5.4. Horizonte temporal

Para simular o curso do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, foi selecionado um tempo horizonte de 30 anos, considerado como *lifetime*.

5.5. Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado pela diretriz brasileira (1).

5.6. Desfechos de saúde

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-year* - QALY) e anos de vida ganhos (*life years* - LY).

As utilidades de acordo com os estados de sobrevida livre de progressão e progressão da doença foram extraídas da literatura internacional (6–8).

As transições entre os estados de saúde e a proporção de eventos adversos hematológicos (grau 3 ou 4) para ambas as alternativas foram estimadas com base nos resultados do ensaio clínico CASTOR (9,10). O estudo de Spencer et al. (9) apresentou dados atualizados do ensaio clínico citado anteriormente após um acompanhamento de 19 meses, e reportou a mediana de sobrevida livre de progressão para ambas as alternativas, sendo de 16,7 meses para o grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona versus 7,1 meses para o grupo bortezomibe + dexametasona. O estudo

de Mateos et al. (10) publicou os resultados atualizados após três anos de acompanhamento. Nele, foram publicados dados referentes a sobrevida global de ambas as alternativas após 40 meses, sendo aproximadamente de 59% no grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona versus 52% para o grupo bortezomibe + dexametasona. Os eventos adversos hematológicos graus 3 ou 4 (trombocitopenia, anemia, neutropenia e linfopenia) foram selecionados por terem apresentado uma maior incidência no ensaio clínico CASTOR.

Além disso, foi considerado no modelo, para cada um dos estados, a ocorrência de visitas em departamento de emergência e a necessidade de hospitalização. A frequência desses eventos foi maior no estado de progressão na comparação com o estado sobrevida livre de progressão (11,12). Esses e outros dados estão apresentados na Tabela 14, a seguir.

Tabela 14. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado (limite inferior e superior)	Distribuição	Referência
Valor de utilidade do estado sobrevida livre de progressão	0,82 (0,78-0,88)	Beta	(6–8)
Valor de utilidade do estado progressão da doença	0,63 (0,62-0,74)	Beta	(7,8)
Mediana de sobrevida livre de progressão – daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	16,7 meses (15,0-18,3)	Gamma	(9)
Mediana de sobrevida livre de progressão – bortezomibe + dexametasona	7,1 meses (6,39-7,81)	Gamma	(9)
Proporção de pacientes em óbito após 40 meses - daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	41% (36-44%)	Gamma	(10)
Proporção de pacientes em óbito após 40 meses - bortezomibe + dexametasona	48% (43-52%)	Gamma	(10)
Eventos adversos (EA) hematológicos daratumumabe + bortezomibe + dexametasona – trombocitopenia/anemia/neutropenia/linfopenia	46%/16%/14%/10%	-	(10)
Eventos adversos (EA) hematológicos bortezomibe + dexametasona – trombocitopenia/anemia/neutropenia/linfopenia	33%/16%/5%/3%	-	(10)
Visitas a emergência/hospitalização/média de dias hospitalizados (por ano) – estado sobrevida livre de progressão	1/1/10	-	(11,12)
Visitas a emergência/hospitalização/média de dias hospitalizados (por ano) – estado progressão	1,5/1,5/13	-	(11,12)

5.7. Estimativa de recursos e custos

O modelo considerou ciclos mensais e apenas custos médicos diretos. Em ambos os estados (sobrevida livre de progressão e progressão da doença) foram considerados custos do tratamento: nos estados sobrevida livre de progressão (daratumumabe + bortezomibe + dexametasona ou bortezomibe + dexametasona) e progressão da doença (QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLA). Além disso, nos dois estados

foram considerados outros custos (emergência/hospitalização, eventos adversos e procedimentos médicos-laboratoriais), os quais diferiram quanto a frequência, a depender do estado. Os custos utilizados no modelo estão melhor detalhados na Tabela 15 e na Tabela 16.

Tabela 15. Custos utilizados no modelo

Parâmetros	Valor utilizado, em R\$	Fonte
Daratumumabe; 3 unidades de 400 mg (considerando tratamento de um adulto com 70 kg)**	3 frascos: 17.925,93 (valor por frasco: 5.975,31)	Banco de Preço em Saúde (menor valor de compra em 2021)
Custo de eventos adversos – TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	367,40	SIGTAP
QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO (03.04.03.026-0)*	5.224,65	SIGTAP
Custos com hospitalização/emergência + procedimentos médico-laboratoriais (por ciclo), no estado sobrevida livre de progressão	310,20	SIGTAP, Auditasus (13)
Custos com hospitalização/emergência + procedimentos médico-laboratoriais (por ciclo), no estado progressão	592,40	SIGTAP, Auditasus (13)

* Dose recomendada por administração: Daratumumabe 16 mg/kg de peso corpóreo. Cada ciclo tem um mês de duração.

** Entende-se como QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO, considerando a possibilidade dos pacientes receberem qualquer alternativa de quimioterapia recomendada pela DDT de Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde.

Tabela 16. Custos utilizados no modelo por estado e ciclo.

Parâmetros	Valor utilizado, em R\$
Sobrevida livre de progressão	
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona - Ciclo 1 e 2	
Custo daratumumabe (4 doses)	71.703,72
Custo bortezomibe + dexametasona*	5.224,65
Custo hospitalização por ciclo e procedimentos médico-laboratoriais	310,20
Custo por ciclo EA hematológico grau 3-4 (daratumumabe + bortezomibe + dexametasona)	9,60
Total	77.248,17
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona – Ciclo 3 e 4	
Custo daratumumabe (2 doses)	35.851,86
Custo bortezomibe + dexametasona*	5.224,65
Custo hospitalização por ciclo e procedimentos médico-laboratoriais	310,20
Custo por ciclo EA hematológico grau 3-4 (daratumumabe + bortezomibe + dexametasona)	9,60
Total	41.396,31
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona – demais ciclos	
Custo daratumumabe (1 dose)	17.925,93
Custo bortezomibe + dexametasona*	5.224,65
Custo hospitalização por ciclo e procedimentos médico-laboratoriais	310,20
Custo por ciclo EA hematológico grau 3-4 (daratumumabe + bortezomibe + dexametasona)	9,60
Total	23.470,38
Bortezomibe + dexametasona – custo por ciclo	
Custo bortezomibe + dexametasona*	5.224,65
Custo hospitalização por ciclo e procedimentos médico-laboratoriais	310,20
Custo por ciclo EA hematológico grau 3-4 (bortezomibe + dexametasona)	6,00
Total	5.540,85
Progressão da doença	
Custo por ciclo	
Custo bortezomibe + dexametasona*	5.224,65

Nota: Os custos de tratamento foram calculados para um paciente adulto com 70 kg. Dose recomendada por administração: daratumumabe 16 mg/kg de peso corpóreo. Cada ciclo tem um mês de duração.

*Refere-se à QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO (03.04.03.026-0).

O esquema posológico de daratumumabe (16 mg/kg de peso corpóreo) na terapia combinada de regimes (como o bortezomibe) para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário recomendado em bula está exposto a seguir:

- Semanas 1 a 9: uso semanal (total de 9 doses);
- Semanas 10 a 24: a cada três semanas (total de 5 doses);
- Semana 25 em diante até a progressão da doença: a cada 4 semanas.

A dose recomendada de bortezomibe é de 1,3 mg/m²/dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguido por um período de repouso de 10 dias (dias 12 a 21). Para extensão do tratamento, além de 8 ciclos, pode ser administrado no esquema de manutenção de uma vez por semana por 4 semanas (dias 1, 8, 15 e 22), seguido por um período de repouso de 13 dias (dias 23 a 35).

5.8. Modelo econômico

Foi escolhido o modelo de Markov em função das características das alternativas em questão e das medidas a serem avaliadas. Conforme recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, a escolha do modelo de Markov é adequada quando o problema puder ser representado em termos de estados de saúde. É usado para representar processos complexos, e que envolvam transições de acordo com o ciclo entre estes estados de saúde em um período total de avaliação (1). A Figura 7 apresenta o racional do modelo de Markov com os respectivos estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão da doença e morte. O modelo teve início no estado sobrevida livre de progressão.

No estado sobrevida livre de progressão, os pacientes foram tratados com: 1) daratumumabe + bortezomibe + dexametasona ou 2) bortezomibe + dexametasona. Por outro lado, em caso de progressão da doença (estado progressão da doença) os pacientes descontinuaram o tratamento recebido no estado sobrevida livre de progressão e receberiam QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO, conforme orientação da DDT de Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde (14). O modelo utilizou ciclos mensais, de forma que os custos incrementais e a efetividade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

Os valores de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para ambos os grupos foram baseados no estudo de Castor (9,10). Estes dados embasaram os cálculos das transições entre os estados de saúde (Figura 7). Para sobrevida livre de progressão, foi extrapolado os valores para cada ciclo com exponencial ($=EXP(h*t)$; onde t = tempo e h = LN(2)/mediana por ciclo) com base nas medianas: 16,7 meses para o grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona versus 7,1 meses para o grupo bortezomibe + dexametasona. Com base nos dados disponíveis de sobrevida global após 40 meses de acompanhamento (59% no grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona versus 52% para o grupo bortezomibe + dexametasona), foi estimado o número de eventos (óbitos - mortalidade) para

cada ciclo, considerando: $(=1-(1-\text{Probabilidade})^{(\text{mês}/\text{tempo total})})$. Para o estado progressão da doença foi utilizado $(=1-\text{SLP}-\text{morte})$.

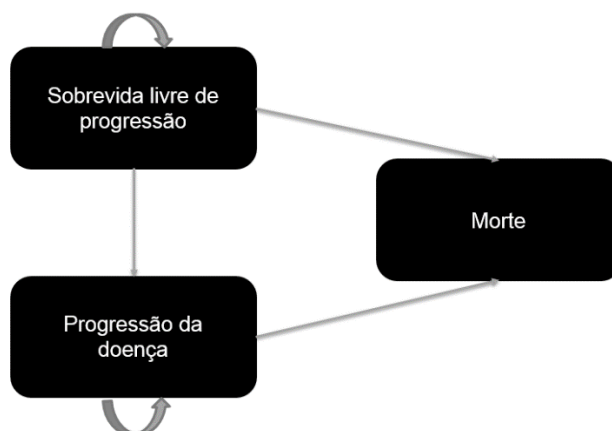


Figura 7. Modelo de Markov

5.9. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi apresentada pelo Diagrama de Tornado (DSA), no qual avaliou quais variáveis mais impactavam o modelo.

- Os parâmetros sobrevida livre de progressão, sobrevida global e utilidade foram variados (limites mínimos e máximos) conforme apresentado na Tabela 14.
- Além disso, estipulou-se um limite inferior do custo do daratumumabe para tratamento de um paciente adulto com 60 kg (menor peso do que o proposto no caso-base), no valor de R\$ 14.938,26. O limite superior foi mantido como o do caso-base.
- Para verificar variações no modelo em relação ao tratamento quimioterápico de 2ª linha, foi utilizado o código SIGTAP 03.04.03.019-8 QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS - 2ª LINHA que é excludente do código 03.04.03.026-0 QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLA como limite inferior da análise de sensibilidade (R\$ 1.715,60). O limite superior foi mantido como o do caso-base.
- Os custos de tratamento de intercorrências e hospitalização foram variados em $\pm 20\%$ (limites inferiores e superiores).

Para análise de sensibilidade probabilística (PSA), foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Todas as variações anteriormente descritas foram englobadas nesta análise, exceto para os parâmetros custo de daratumumabe e QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLA, os quais foram mantidos os do caso-base.

5.10. Premissas do modelo

- Apenas três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão da doença, e óbito; não sendo considerado outros estados de saúde ou comorbidades.
- Os pacientes não poderiam voltar ao estado de saúde sobrevida livre de progressão a partir do estado de progressão da doença. Dessa forma, permaneciam no estado progressão da doença até a morte.
- O custo do bortezomibe utilizado está incorporado no procedimento QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO.
- No estado de progressão, os pacientes seriam tratados com QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO.
- Os pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário tinham idade média de 65 anos, baseado em estudos clínicos controlados (3,4), pesavam 70 kg e tinham superfície corporal de 1,72 m² (5).
- Não foi considerado redução de dose para os medicamentos.
- O daratumumabe encontra-se também disponível para administração por via subcutânea, sendo que cada frasco possui 1800 mg. O preço de uma unidade com esta concentração é de R\$ 19.644,96 (PMVG 18%; observação: menor preço identificado no BPS = R\$ 23.118,00), ou seja, é próximo ao custo de administração por via intravenosa para um adulto de 70 kg (17.925,93 reais). Como não foram encontrados ensaios clínicos randomizados comparando o daratumumabe subcutâneo a opções disponíveis no SUS, não foi possível conduzir uma avaliação custo-efetividade com essa via de administração.

6. RESULTADOS

O resultado do caso-base demonstrou que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à bortezomibe + dexametasona, com um valor de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 802,8 mil e R\$ 690,0 mil, considerando respectivamente os desfechos ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (LY). Os valores de QALY e LY com uso de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona foram de respectivamente 0,77 e 0,90, conforme apresentado na Tabela 17 e na Figura 8:

Tabela 17. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (LY)	Efetividade incremental 2 (LY)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 LY (R\$)
Bortezomibe + dexametasona	251.364,53	-	2,66	-	3,96	-	-	-
Daratumumabe + Bortezomibe + dexametasona	869.995,48	618.630,95	3,43	0,77	4,85	0,90	802.813,73	690.001,07

Legenda: LY, ano de vida ganho; QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

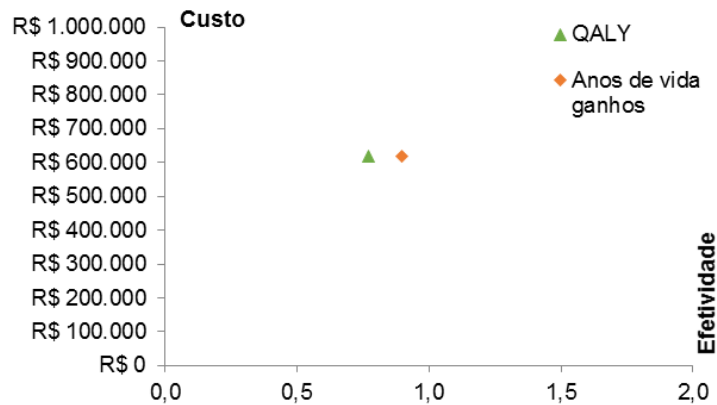
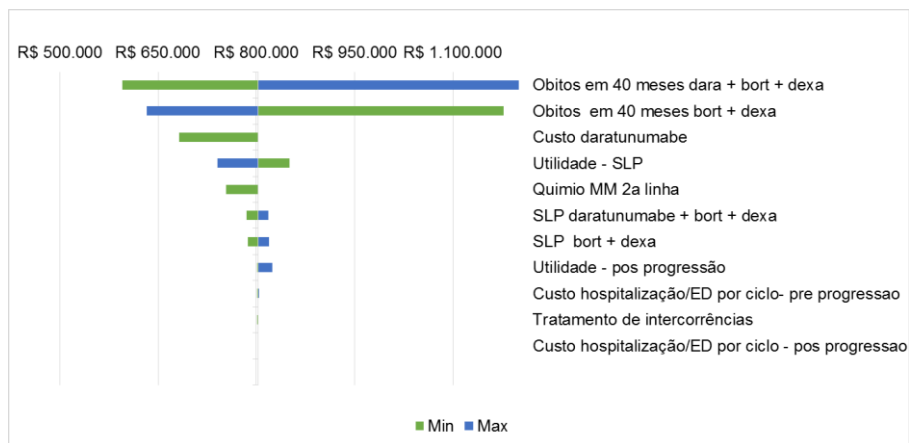


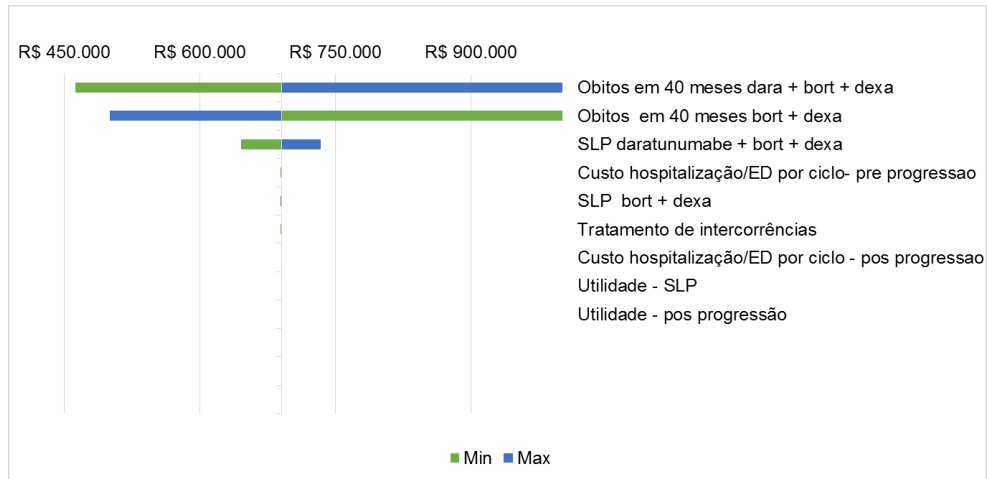
Figura 8. Plano de custo-efetividade (caso-base).

Os diagramas de Tornado avaliaram os parâmetros que mais impactaram no modelo (Figuras 9 e 10). Foram construídos diagramas para verificar impactos para ambos os desfechos de efetividade (QALY e LY). Para ambos, observou-se que as variáveis que mais impactaram no modelo foram: a proporção de pacientes em óbito após 40 meses (para ambas as alternativas) e o custo do daratumumabe.



Nota: Bort, bortezomibe; Dara, daratumumabe; Dexta, dexametasona; ED, departamento de emergência; MM, mieloma múltiplo; Quimio, quimioterapia; SLP, sobrevida livre de progressão.

Figura 9. Diagrama de Tornado (desfecho anos de vida ajustados pela qualidade - QALY).



Nota: Bort, bortezomibe; Dara, daratumumabe; Dexe, dexametasona; ED, departamento de emergência; SLP, sobrevida livre de progressão.

Figura 10. Diagrama de Tornado (desfecho anos de vida ganhos - LY).

A análise probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY, como demonstrado nas Figuras 11 e 12, a seguir:

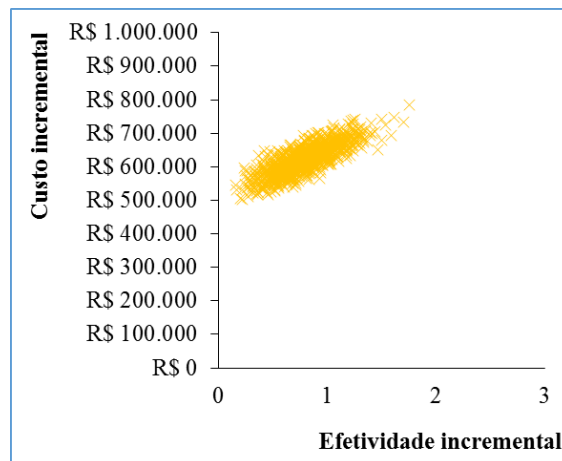


Figura 11. Gráfico de dispersão (desfecho anos de vida ajustados a qualidade - QALY).

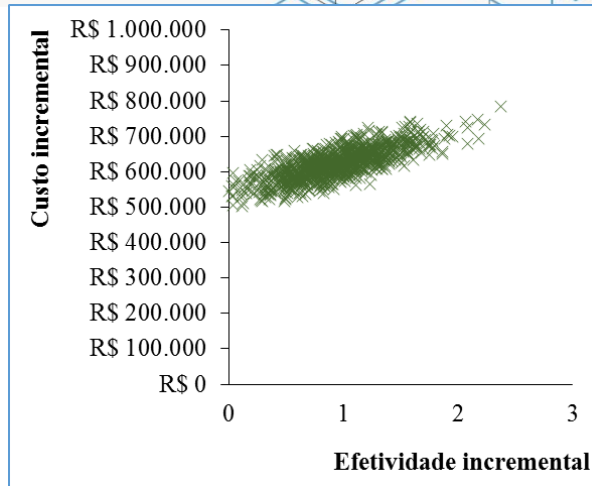
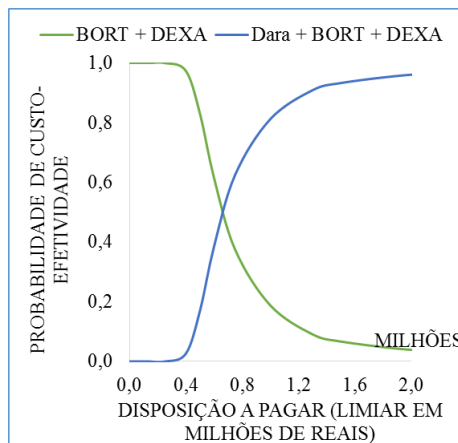


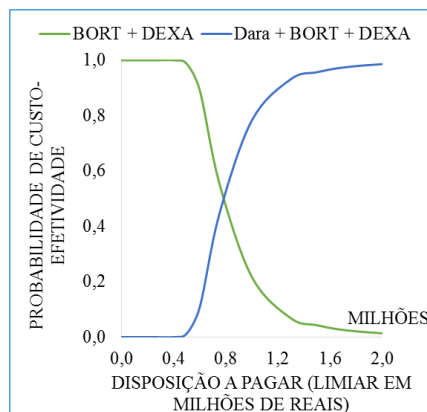
Figura 12. Gráfico de dispersão (desfecho anos de vida ganhos - LY).

Além disso, nos gráficos de curva de aceitabilidade, apresentados a seguir, é possível observar que o daratumumabe alcança uma probabilidade de custo-efetividade superior a 50% considerando um limiar de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 800,0 mil e R\$ 700,0 mil por desfecho QALY e LY, respectivamente (Figuras 13 e 14, respectivamente).



Nota: Bort, bortezomibe; Dara, daratumumabe; Dexa, dexametasona.

Figura 13. Curva de aceitabilidade (desfecho anos de vida ajustado a qualidade - QALY).



Nota: Bort, bortezomibe; Dara, daratumumabe; Dexa, dexametasona.

Figura 14. Curva de aceitabilidade (desfecho anos de vida ganhos - LY).

7. LIMITAÇÕES

É inerente a qualquer modelo econômico a presença de determinadas limitações. Algumas destas são apontadas a seguir e são referentes ao modelo desenvolvido neste documento:

- Não foram encontrados valores brasileiros de utilidade, sendo utilizados dados de estudos internacionais;
- Os principais dados do modelo referentes a comparação entre os grupos foram obtidos a partir de um único ensaio clínico (9,10);
- Os dados de sobrevida global do principal ensaio clínico da combinação daratumumabe + bortezumibe + dexametasona (CASTOR) ainda estão imaturos, de forma que a mediana de sobrevida global ainda não foi alcançada, e o estudo ainda segue em andamento. Desta forma, os dados de sobrevida foram extrapolados com base nos dados disponíveis após 40 meses de acompanhamento, conforme explanado no item 5.8 (Modelo econômico);
- O modelo considerou apenas eventos adversos hematológicos graus 3 ou 4, devido a sua maior incidência e a diferença entre as alternativas;
- Não foram considerados custos de administração dos medicamentos (Código SIGTAP 03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA; Valor total: R\$ 0,00);
- Não foi considerado o custo por miligrama de daratumumabe, pela possibilidade de não haver a garantia de aproveitamento de sobras (ou seja, considerou-se o uso de frascos inteiros).

8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
3. 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*. 2016 Oct;375(14):1319–31.
4. 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 Aug;375(8):754–66.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. 2010.
6. 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*. 2018 Jul;40(7):1122–39.
7. Cai H, Zhang L, Li N, Zheng B, Liu M. Cost-effectiveness analysis on binary/triple therapy on the basis of ixazomib or bortezomib for refractory or relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2019 Dec;60(12):2951–9.
8. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018/01/02. 2018;24(1):29–38.
9. 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*. 2018 Dec;103(12):2079–87.
10. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug;20(8):509–18.
11. Fonseca R, Hagiwara M, Panjabi S, Yucel E, Buchanan J, Delea T. Economic burden of disease progression among multiple myeloma patients who have received transplant and at least one line of therapy in the US. *Blood Cancer J*. 2021 Feb;11(2):35.
12. Petrucci MT, Calabrese E, Levi A, Federico V, Ceccolini M, Rizzi R, et al. Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the CoMiM study. *Tumori*. 2013;99(4):e193-202.
13. Auditasus. Custo paciente dia SIH/SUS (uf). 2021. Disponível em: <<https://auditasus.com.br/internacoes-sus/custo/custo-paciente-dia-sus/custo-paciente-dia-sus-em-dolar-uf?>>>.
14. Ministério da Saúde - Secretária de Atenção à Saúde. Portaria 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. *Diário Of da União*. 2015;

Análise de Impacto Orçamentário

Daratumumabe associado à bortezomibe e dexametasona para tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário



1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário, demandada pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Terapêuticas e Diagnósticas de Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar o impacto orçamentário do anticorpo monoclonal daratumumabe, associado à terapia antineoplásica, para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR), no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.



3. RESUMO EXECUTIVO

Título: Daratumumabe associado à bortezomibe e dexametasona para tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

População-alvo: Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Tecnologia: Associação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásica).

Comparador: Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo.

Avaliação de impacto orçamentário - modelo: Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário do daratumumabe, utilizado em associação com bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásicas), comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo (terapia antineoplásica disponível). O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos (2022 a 2026), sob a perspectiva do SUS.

Avaliação de impacto orçamentário - resultados: Os resultados do caso-base demonstram que a incorporação de daratumumabe leva a um impacto econômico positivo que inicia em R\$ 376,0 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 634,0 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 2,3 bilhões em cinco anos. Utilizando os dados do cenário alternativo, considerando um *market share* mais agressivo (cenário proposto: daratumumabe entre 30% e 70%), há um incremento no orçamento que inicia em R\$ 752 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 1,2 bilhões no quinto ano de análise (total de R\$ 6,0 bilhões em cinco anos). Algumas limitações dessa análise incluem o uso de dados provenientes de um único ensaio clínico; os dados de utilidade de origem internacional e os dados de sobrevida extrapolados com base em evidências disponíveis após 40 meses de acompanhamento.



4. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação da associação daratumumabe com bortezomibe + dexametasona (anticorpo monoclonal associado à terapia antineoplásica), comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo, para o tratamento pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MMRR) no SUS.

5. MÉTODOS

5.1. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

5.2. Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de 2022 a 2026, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1).

5.3. Cenário e comparadores

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação do daratumumabe, em associação com bortezomibe + dexametasona (cenário proposto), para o controle do MMRR, no SUS. No cenário atual foi considerada: quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo. Entende-se como quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo a possibilidade dos pacientes receberem qualquer outra alternativa de quimioterapia recomendada pela DDT (bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida, em diferentes combinações) (2). A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual representaram o impacto orçamentário incremental.

5.4. Custos de tratamento

Foram considerados apenas os custos médicos diretos, os quais estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18. Custos utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado, em R\$	Fonte
Daratumumabe; 3 unidades de 400 mg (considerando tratamento de um adulto com 70 kg)**	3 fracos: 17.925,93 (valor por frasco: 5.975,31)	Banco de Preço em Saúde (menor valor de compra em 2021)
Custo de eventos adversos – TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	367,40	SIGTAP
QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO (03.04.03.026-0)*	5.224,65	SIGTAP
Custos com hospitalização/emergência + procedimentos médico-laboratoriais (por ciclo), no estado sobrevida livre de progressão	310,20	SIGTAP, Auditasus (13)
Custos com hospitalização/emergência + procedimentos médico-laboratoriais (por ciclo), no estado progressão	592,40	SIGTAP, Auditasus (13)

* Dose recomendada por administração: Daratumumabe 16 mg/kg de peso corpóreo. Cada ciclo tem um mês de duração.

** Entende-se como QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO, considerando a possibilidade dos pacientes receberem qualquer alternativa de quimioterapia recomendada pela DDT de Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde.

O esquema posológico de daratumumabe (16 mg/kg de peso corpóreo) na terapia combinada de regimes (como o bortezomibe) para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário recomendado em bula está exposto a seguir:

- Semanas 1 a 9: uso semanal (total de 9 doses);
- Semanas 10 a 24: a cada três semanas (total 5 doses);
- Semana 25 em diante até a progressão da doença: a cada 4 semanas.

A dose recomendada de bortezomibe é de 1,3 mg/m²/dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguido por um período de repouso de 10 dias (dias 12 a 21). Para extensão do tratamento, além de 8 ciclos, pode ser administrado no esquema de manutenção de uma vez por semana por 4 semanas (dias 1, 8, 15 e 22), seguido por um período de repouso de 13 dias (dias 23 a 35).

5.5. População

Para o cálculo da população elegível, a população anual de pacientes com mieloma múltiplo foi obtida na *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN (4), com aplicação de filtro para seleção dos dados a nível Brasil, sendo a prevalência de 7,7 por 100.000 habitantes (população base do ano 1 da análise) e a incidência de 3,2 por 100.000 (população base do ano 2 em diante da análise) aplicada na projeção da população adulta brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (5). A porcentagem de pacientes com mieloma múltiplo em recidivado ou doença refratária (65%) foi obtida a partir de estudos publicados na literatura científica (6,7).

Para os braços daratumumabe + bortezomibe + dexametasona e quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo, as taxas de progressão e óbitos dos pacientes foram as mesmas utilizadas na avaliação

econômica de custo-efetividade. Os valores de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para ambos os grupos foram baseados no estudo de CASTOR. Para sobrevida livre de progressão, foi extrapolado os valores para cada ciclo com exponencial ($=EXP(h*t)$); onde t = tempo e $h = LN(2)/$ mediana por ciclo) com base nas medianas: 16,7 meses para o grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona versus 7,1 meses para o grupo quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo. Para sobrevida global, com base nos dados disponíveis após 40 meses de acompanhamento (59% no grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona versus 52% para o grupo quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo), foi estimado o número de eventos (óbitos) para cada ciclo ($=1-(1-Probabilidade)^{(mês/tempo\ total)}$). A Tabela 19 mostra a população elegível estimada por ano.

Tabela 19. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa epidemiológica da população	2022	2023	2024	2025	2026
População adulta do Brasil (IBGE)	161.689.703	163.349.417	164.953.698	166.505.671	168.008.717
Prevalência MM	12.450	12.578	12.701	12.821	12.937
Incidência MM	5.174	5.227	5.279	5.328	5.376
Prevalência MMRR	8.093	8.176	8.256	8.334	8.409
Incidência MMRR	3.363	3.398	3.431	3.463	3.495
População inicial usada no modelo para cada ano	8.093	3.398	3.431	3.463	3.495

Nota: MM, mieloma múltiplo; MMRR, mieloma múltiplo refratário/recidivado.

5.6. Market share

O cenário atual está representado na Tabela 20. O *market share* utilizado para o cenário proposto no CASO-BASE foi retirado do estudo de Scheid et al. 2021 (8), conforme

Tabela 21. Este foi um estudo conduzido na Alemanha com o objetivo de avaliar as mudanças no perfil de utilização de novas terapias para o tratamento do mieloma múltiplo refratário/recidivado, incluindo daratumumabe.

Tabela 20. Cenário atual do *market share*.

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo	100%	100%	100%	100%	100%
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 21. Cenário proposto de *market share* para o caso-base.

Cenário proposto CASO-BASE	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo	85%	80%	75%	70%	65%
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	15%	20%	25%	30%	35%

5.7. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada é multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações). Além disso, foi realizada um CASO ALTERNATIVO: considerando todas as informações e *inputs* do caso-base, porém utilizando um *market share* mais agressivo, conforme demonstrado na Tabela 22.

Tabela 22. Cenário proposto de *market share* para o caso alternativo (análise de sensibilidade).

Cenário proposto alternativo CASO ALTERNATIVO	2022	2023	2024	2025	2026
Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo	70%	60%	50%	40%	30%
Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	30%	40%	50%	60%	70%

Pressupostos

- A análise de impacto orçamentário utilizou o modelo de custo-efetividade como base. Dessa forma, foram considerados apenas três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão da doença, e óbito. Não sendo considerado outros estados de saúde ou comorbidades. O custo do comparador utilizado foi equivalente ao do procedimento QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO. Além disso, para este grupo foi assumido as mesmas probabilidades de transições utilizadas na análise de custo-efetividade no braço bortezomibe + dexametasona (ver item: 5.5 População).
- No estado de progressão, os pacientes continuariam a receber QUIMIOTERAPIA DE 2ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DE MIELOMA MÚLTIPLO.

- Os pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário tinham idade média de 65 anos, baseado em estudos clínicos controlados (9,10), pesavam 70 kg e tinham superfície corporal de 1,72 m² (11).
- Não foi considerado redução de dose para os medicamentos.
- Para o caso-base, foi considerado um crescimento de *market share* para o daratumumabe no cenário proposto entre 2022 (ano 1) e 2026 (ano 5) de 15% para 35%.
- Na análise de sensibilidade, um caso alternativo considerando um *market share* de 30% a 70% entre 2022 e 2026 foi elaborado.
- O daratumumabe encontra-se também disponível para administração por via subcutânea, sendo que cada frasco possui 1800 mg. O preço de uma unidade com esta concentração é de R\$ 19.644,96 (PMVG 18%; observação: menor preço identificado no BPS = R\$ 23.118,00), ou seja, é próximo ao custo de administração por via intravenosa para um adulto de 70 kg (R\$ 17.925,93). Dessa forma, considerou-se que os resultados do caso-base para ambas as vias de administração são similares.

6. RESULTADOS

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de daratumumabe no SUS tem como resultado um incremento orçamentário, ou seja, um impacto econômico positivo. O impacto orçamentário inicia em R\$ 376,3 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 634,3 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 2,3 bilhões em cinco anos, conforme Tabela 23, a seguir.

Tabela 23. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	2022	2023	2024	2025	2026	
Cenário atual	479.300.186,13	585.710.694,30	677.217.225,15	754.958.047,95	820.838.932,96	3.318.025.086,50
Cenário proposto	855.674.628,70	933.904.761,60	1.110.135.498,80	1.284.365.175,70	1.455.200.538,30	5.639.280.603,10
Impacto incremental	376.374.442,50	348.194.067,30	432.918.273,60	529.407.127,80	634.361.605,40	2.321.255.516,60

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R\$ 348,0 milhões e R\$ 404,4 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R\$ 576,9 milhões e R\$ 688,6 milhões no quinto ano de análise. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir, na Tabela 24.

Tabela 24. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (caso-base).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	2022	2023	2024	2025	2026	
Cenário Atual	478.968.922,22	585.235.404,12	676.647.937,90	754.348.312,10	820.242.984,75	3.315.443.561,10
Cenário proposto	855.192.327,81	932.830.355,85	1.108.643.565,52	1.282.519.752,21	1.453.043.333,81	5.632.229.335,21
Impacto incremental	376.223.405,60	347.594.951,73	431.995.627,63	528.171.440,12	632.800.349,06	2.316.785.774,13
Intervalo de confiança	348.018.624; 404.428.186	322.281.818; 372.908.085	397.517.284 ; 466.473.971	483.391.437 ; 572.951.442	576.911.805 ; 688.688.892	-

Análise de sensibilidade: caso alternativo

Considerando um *market share* agressivo (cenário proposto: daratumumabe variando entre 30% e 70%), observa-se que a incorporação de daratumumabe no SUS tem como resultado um incremento que inicia em R\$ 752,7 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 1,2 bilhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 4,6 bilhões em cinco anos no caso alternativo (Tabela 25).

Tabela 25. Resultados da análise de sensibilidade com *market share* agressivo (caso alternativo).

	Custos (R\$)					Total (5 anos)
	2022	2023	2024	2025	2026	
Cenário Atual	479.300.186,13	585.710.694,30	677.217.225,15	754.958.047,95	820.838.932,96	3.318.025.086,50
Cenário proposto	1.232.049.071,20	1.282.098.828,90	1.543.053.772,40	1.813.772.303,50	2.089.562.143,70	7.960.536.119,60
Impacto incremental	752.748.885,00	696.388.134,60	865.836.547,30	1.058.814.255,50	1.268.723.210,70	4.642.511.033,20

7. LIMITAÇÕES

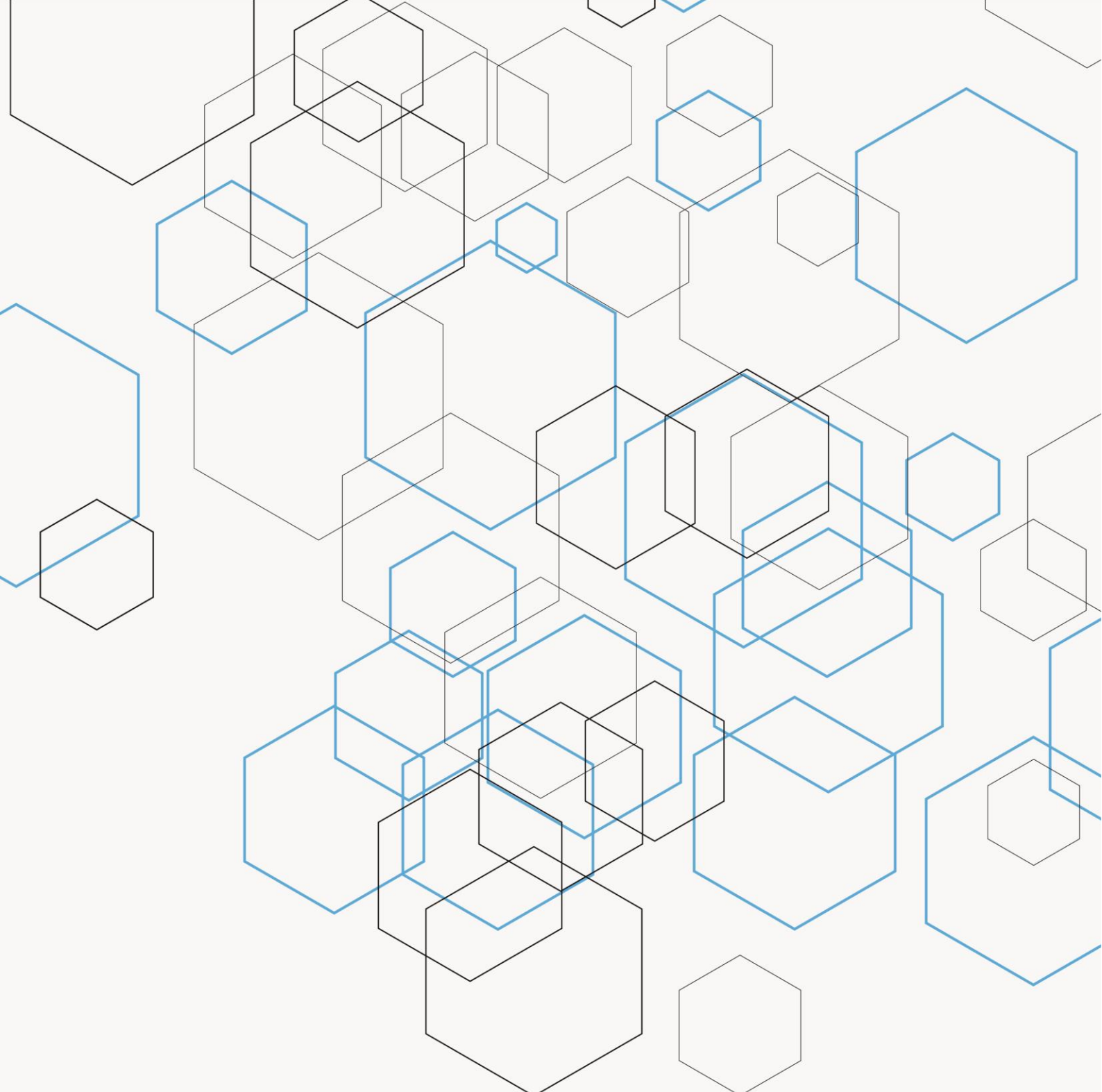


- As limitações apontadas na análise de custo-efetividade também estiveram presentes na análise de impacto orçamentário: 1) os principais dados do modelo referente a comparação entre os grupos foram obtidos a parte de um único ensaio clínico (CASTOR); 2) os dados de sobrevida global da combinação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona ainda estão imaturos, de forma que a mediana de sobrevida global ainda não foi alcançada, e o estudo ainda segue em andamento. Desta forma, os dados de sobrevida foram extrapolados com base nos dados disponíveis após 40 meses de acompanhamento; 3) o modelo considerou apenas eventos adversos hematológicos graus 3 ou 4, devido a sua maior incidência e a diferença entre as alternativas; e 4) não foram considerados custos de administração dos medicamentos (Código SIGTAP 03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA; Valor total: R\$ 0,00).
- O modelo utilizou números de incidência e prevalência relatados pelo GLOBOCAN para mieloma múltiplo no Brasil. Embora inclua parâmetros brasileiros (taxas de incidência e populações de linha de base), parâmetros específicos da doença, como a porcentagem de pacientes com doença refratária/recidivada, foram obtidos a partir da literatura internacional (5,6). O GLOBOCAN também disponibiliza dados epidemiológicos por grupo etário. Apesar disso, devido a indisponibilidade de dados epidemiológicos de pacientes com idade superior a 18 anos (população em análise), foram considerados os dados de pacientes com idade superior a 15 anos.
- Apesar de serem propostos dois cenários para o *market share*, ainda existem incertezas e possíveis divergências com os dados de vida real, caso o daratumumabe seja incorporado ao SUS.



8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
2. Ministério da Saúde - Secretária de Atenção à Saúde. Portaria 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Diário Of da União. 2015;
3. Auditatus. Custo paciente dia SIH/SUS (uf). 2021. Disponível em: <<https://auditatus.com.br/internacoes-sus/custo/custo-paciente-dia-sus/custo-paciente-dia-sus-em-dolar-uf?>>.
4. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 15 de agosto de 2021.
5. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
6. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(2):252–64.
7. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Aug;25(8):871–9.
8. Scheid C, Blau IW, Sellner L, Ratsch BA, Basic E. Changes in treatment landscape of relapsed or refractory multiple myeloma and their association with mortality: Insights from German claims database. *Eur J Haematol [Internet]*. 2021 Feb 1;106(2):148–57. Available from: <https://doi.org/10.1111/ejh.13523>
9. 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*. 2016 Oct;375(14):1319–31.
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 [Internet]*. 2016 Aug 24;375(8):754–66. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. 2010. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**