

DOSSIÊ DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS

Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona no tratamento de
pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam
apenas uma terapia prévia

AUTORES: Dr. Ângelo Maiolino¹, Dr José francisco Comenalli Marques Junior¹

REVISORES: Larissa Menezes², Laís do Carmo², Viviane Matsumoto², Pedro Lima²

¹ Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)

² Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil

TÍTULO: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam apenas uma terapia prévia.

LOCAL: São Paulo, São Paulo, Brasil

Submetido em: 08 de março de 2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	10
APRESENTAÇÃO.....	12
RESUMO EXECUTIVO.....	12
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
1. CONTEXTO.....	17
1.1 Objetivo do parecer	17
2. CONDIÇÃO CLÍNICA	18
2.1 Descrição Geral da Doença	18
2.2 Epidemiologia.....	18
2.3 Evolução clonal e história natural da doença	20
2.4 Carga da doença.....	22
3. TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO OU REFRATÁRIO. 24	
3.1 Objetivo terapêutico	24
3.2 Diretrizes internacionais	25
3.3 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo	26
3.4 Seleção da tecnologia comparadora	26
4. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	27
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	28
5.1 Indicação proposta.....	28
5.2 Objetivo da tecnologia	28
5.3 Mecanismo de ação	28
5.4 Posologia	29
5.5 Fase do ciclo da tecnologia	29
5.6 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada.....	29

5.7	Preço proposto para incorporação	30
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	31
6.1	Objetivo	31
6.2	Questão da pesquisa	31
6.3	População	31
6.4	Intervenção	32
6.5	Comparação	32
6.6	Desfechos	32
6.7	Tipos de estudo	33
6.8	Critérios de elegibilidade.....	33
6.9	Estratégia de busca	34
6.10	Resultados	36
6.11	Avaliação do risco de viés.....	59
6.12	Qualidade da evidência	60
6.13	Discussão das evidências clínicas	62
7.	ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE	64
7.1	Objetivo	64
7.2	População alvo	64
7.3	Intervenção e comparador.....	64
7.4	Horizonte temporal.....	64
7.5	Perspectiva da análise	65
7.6	Taxa de desconto	65
7.7	Desfechos	65
7.8	Estrutura do modelo	65
7.9	Características dos pacientes	66
7.10	Parâmetros clínicos	67
7.11	Parâmetros de custos e uso de recursos.....	71
7.12	Resultados	75

7.13	Discussão sobre análise de custo-utilidade.....	78
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	79
8.1	Objetivo	79
8.2	População alvo	79
8.3	Horizonte temporal	81
8.4	Cenários.....	81
8.5	Comparadores	81
8.6	Participação de mercado.....	81
8.7	Custo de tratamento e uso de recursos.....	81
8.8	Resultados	82
8.9	Discussão sobre análise de impacto orçamentário.....	84
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	85
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
11.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
ANEXO 1		97
ANEXO 2		98
ANEXO 3		99
ANEXO 4		109
ANEXO 5		112
ANEXO 6		115
ANEXO 7		116
ANEXO 8		117

LISTA DE ABREVIATURAS

ADCC	Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos
ADCP	Fagocitose celular dependente de anticorpos
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
AVAQs	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
CAM-DR	Inibição de resistência aos fármacos mediada pela adesão celular
CDC	Citotoxicidade dependente do complemento
CEA	Custo-efetividade
DDTs	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DKd	Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona
DRd	Daratumumabe + lenalidomida +dexametasona
DRM	Doença residual mínima
DVd	Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
ERd	Elotuzumabe+ lenalidomida +dexametasona
EMN	<i>European myeloma network</i>
EVA	Escala visual analógica
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IgG1κ	Imunoglobulina G1 kappa
IMiDs	Agentes imunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IPs	Inibidores do proteassoma
IsaKd	Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona
ISS	<i>International staging system</i>
ITT	Intenção de Tratar
IxaRd	Ixazomibe + lenalidomida +dexametasona
JCO	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
Kd	Carfilzomibe + dexametasona
KRd	Carfilzomibe + lenalidomida +dexametasona
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance</i>
MMRR	Mieloma múltiplo recidivado ou refratário
PVd	Pomalidomida + bortezomibe + dexametasona
PROs	Desfechos Relatados pelo Paciente
PTC	Parecer técnico-científico
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RC	Resposta completa
RCEIs	Razões de custo-efetividade incremental
RCr	Resposta completa rigorosa
RM	Resposta mínima
RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMM	Mieloma Múltiplo Indolente, do inglês <i>Smoldering Multiple Myeloma</i>
SPP	Sobrevida pós-progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
SVd	Selinexor + bortezomibe + dexametasona

TRG	Taxa de resposta global
Vd	Bortezomibe + dexametasona
VenVd	Venetoclax + bortezomibe + dexametasona
VRd	Bortezomibe+ lenalidomida +dexametasona

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações das diretrizes clínicas para o tratamento do MMRR.....	25
Tabela 2. Esquema posológico de DVd em ciclos de 3 semanas.	29
Tabela 3. Preço proposto para incorporação de daratumumabe.....	30
Tabela 4. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.	31
Tabela 5. Recomendações de Consenso dos Critérios de Resposta Uniforme Internacional (61).	32
Tabela 6. Bases de dados para a busca de evidências científicas.	34
Tabela 7. Publicações referentes ao estudo CASTOR selecionadas para análise qualitativa.	38
Tabela 8. Características demográfica e clínica dos pacientes no baseline.....	45
Tabela 9. EAs mais comuns (>15% dos pacientes) e grau 3 ou 4 (>5% dos pacientes) na população de segurança.	49
Tabela 10. Taxas de resposta na população ITT e em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia.	50
Tabela 11. Taxas de resposta na população ITT e em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia.	54
Tabela 12. Síntese dos resultados de revisões sistemáticas com meta-análises.....	57
Tabela 13. Critérios do Risco de Viés Geral.	59
Tabela 14. Ajustes AIC e BIC para cada distribuição estatística analisada para SG e SLP.	68
Tabela 15. Dados de utilidade.....	71
Tabela 16. Preço proposto para incorporação de daratumumabe.....	71
Tabela 17. Dosagens e formas de administração de cada medicamento em SLP.	72
Tabela 18. Preços e custos de tratamento e administração dos medicamentos em SLP.....	73
Tabela 19. Custos com hospitalização por estado de saúde.....	74
Tabela 20. Custos com eventos adversos por braço de tratamento.	74
Tabela 21. Resultados de desfechos clínicos no caso base (sem taxa de desconto)	75
Tabela 22. Resultados de desfechos clínicos, custos e custo-efetividade no caso base (com taxa de desconto).....	75
Tabela 23. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística - ACE.	76
Tabela 24. Pacientes incidentes por ano de acordo com o DATASUS.	79
Tabela 25. Pacientes elegíveis por ano.	80
Tabela 26. Participação de mercado.	81
Tabela 27. Número de pacientes iniciando tratamento com DVd e Vd a cada ano	82
Tabela 28. Resultado de impacto orçamentário.	82
Tabela 29. Curvas de <i>market share</i> usadas na análise de cenários.	83
Tabela 30. Resultados da análise de situações de impacto orçamentário	83
Tabela 31. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática. ..	97
Tabela 32. Lista de exclusão dos estudos da revisão sistemática.....	98
Tabela 33. Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização.....	99

Tabela 34. Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.....	99
Tabela 35. Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.....	101
Tabela 36. Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.	102
Tabela 37. Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.	103
Tabela 38. Avaliação do risco de viés das meta-análises incluídas.	105
Tabela 39. Procedimentos médicos-laboratoriais e profiláticos - SLP e SPP.	109
Tabela 40. Resultados incrementais e ICERs para o preço de daratumumabe sem ICMS e com PIS/COFINS.	115
Tabela 41. Resultados incrementais e ICERs para o preço de daratumumabe com ICMS e PIS/COFINS.	115
Tabela 42. Resultado de impacto orçamentário para o preço de daratumumabe sem impostos.	115
Tabela 43. Resultado de impacto orçamentário para o preço de daratumumabe com ICMS e PIS/COFINS.	115

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de pacientes com MM de acordo com a faixa etária.....	19
Figura 2. Heterogeneidade e resistência dos subclones de MM.	20
Figura 3. Evolução do mieloma múltiplo - ciclos de resposta, remissão e recaída na presença de tratamento e evolução clonal.	21
Figura 4. Atividade de inibidores do proteassoma, imunomoduladores, anticorpos monoclonais anti-CD38 e transplante autólogo de células-tronco em termos de diferenciação de células do MM e risco citogenético.....	21
Figura 5. Mecanismos de ação de daratumumabe.....	28
Figura 6. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos Prisma.	36
Figura 7. Desenho do estudo.	42
Figura 8. A. Sobrevida livre de progressão na população ITT. B. Sobrevida livre de progressão em pacientes com uma linha prévia de tratamento.....	43
Figura 9. Análise de subgrupo da sobrevida livre de progressão.....	44
Figura 10. Sobrevida global para população ITT.	46
Figura 11. Análise de subgrupo da sobrevida global.....	47
Figura 12. Sobrevida livre de progressão dois (SLP2) na população ITT.....	48
Figura 13. (A) Sobrevida livre de progressão ITT, (B) SLP em pacientes com uma linha prévia de tratamento, (C) SLP para pacientes com 1 linha anterior de terapia que foram tratados com bortezomibe.....	50
Figura 14. SLP com base no <i>status</i> de perfil citogenético. SLP na população de risco ITT/biomarcador (pacientes na população ITT que preencheram os critérios de biomarcadores para avaliação de risco): a) pacientes com perfil citogenético padrão e b) pacientes de alto perfil citogenético. SLP em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia: c) pacientes de risco citogenético padrão e d) pacientes de alto risco citogenético.	53
Figura 15. Estrutura do modelo de custo-utilidade.	66
Figura 16. Ajuste paramétrico da curva de SG.....	68
Figura 17. Ajuste paramétrico da curva de SLP para Vd.	68
Figura 18. Ajuste paramétrico da curva de SLP para DVd.....	69
Figura 19. Curvas de SLP de DVd e Vd extrapoladas e ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira.....	70
Figura 20. Curvas de SG de DVd e Vd extrapoladas e ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira.....	70
Figura 21. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.	76

Figura 22. Plano de custo-efetividade entre DVd e Vd para o desfecho em AVAQs. 77

Figura 23. Número de pacientes com MMRR em segunda linha de tratamento por ano, segundo DATASUS. 80

APRESENTAÇÃO

Em fevereiro de 2022 foi publicado o Relatório de Recomendação nº 702 de daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (1). A pergunta de pesquisa foi ampla e capturou as evidências de daratumumabe no tratamento do MMRR. Esse documento é referente à análise crítica das evidências científicas, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema de Saúde Público, com objetivo de avaliar o uso de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam apenas uma terapia prévia, trazendo novos dados clínicos e econômicos. Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). Suporte técnico e revisão: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil.

RESUMO EXECUTIVO

TÍTULO/PERGUNTA: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo refratário/recidivado (MMRR) que receberam apenas uma linha prévia de terapia em comparação com as opções disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS)?

POPULAÇÃO-ALVO: Pacientes adultos com mieloma múltiplo recaído ou refratário que receberam apenas uma linha prévia de terapia.

INTERVENÇÃO: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona (DVd).

COMPARADOR: Esquemas quimioterápicos recomendados pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Ministério da Saúde (MS) (bortezomibe, dexametasona, ciclofosfamida, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida).

DESECHOS: Primário: sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Secundário: tempo até progressão da doença, taxa de resposta global, tempo de resposta e eventos adversos (qualquer grau ou grave), qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS:

Em fevereiro de 2022 foi publicado o Relatório de Recomendação nº 702 de daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário (1). A pergunta de pesquisa foi ampla e capturou as evidências de daratumumabe no tratamento do MMRR. Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), o objetivo foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de DVd no tratamento de pacientes com MMRR que receberam uma terapia prévia em comparação com as opções disponíveis no SUS. Além das evidências avaliadas anteriormente, foi encontrado o artigo com os dados da análise final de SG do estudo CASTOR com acompanhamento de aproximadamente 6 anos. Para a população-alvo objeto deste pedido de incorporação (pacientes com MMRR tratados com uma linha prévia de terapia, subgrupo pré-estabelecido e desenhado na randomização), DVd apresentou uma redução de 44% no risco de morte (HR: 0,56; IC 95%, 0,39 – 0,80; $p = 0,0013$) *versus* Vd. Até mesmo após uma mediana de acompanhamento de 72,6 meses, a mediana de SG não foi alcançada para DVd, em comparação com 47 meses para Vd, o que mostra a relevância do impacto em sobrevida nos pacientes tratados com daratumumabe. Em relação à significância clínica destes dados, o cálculo do número de pacientes necessário a tratar (NNT) para SG indica que, em 78 meses de acompanhamento, 5 pacientes precisam ser tratados para que uma morte seja evitada. Os EAs de graus 3 e 4 ocorreram em 29,6% (72) pacientes no grupo DVd e 19,0% (45) pacientes no grupo Vd, sendo que a trombocitopenia o evento mais comum em ambos os grupos. EAs graves ocorreram em 134 (55,1%) pacientes no grupo DVd e 81 (34,2%) pacientes no grupo Vd, sendo pneumonia o EA mais comum (10,7% e 10,1%, respectivamente). Contudo, a incidência de descontinuação devido aos EAs foi baixa e similar em ambos os grupos de tratamentos (DVd: 10,7%; Vd: 9,3%). Após o ciclo 8 de tratamento, ao avaliar a qualidade de vida dos pacientes a partir das ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L, foi demonstrado que não houve alteração na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes nos primeiros oito ciclos de terapia e depois disso, os pacientes tratados com daratumumabe em monoterapia a longo prazo relataram melhorias no *status* de saúde global e na dor.

As revisões sistemáticas com meta-análises em rede corroboram a superioridade de esquemas antineoplásicos contendo DVd. As meta-análises avaliaram a população com MMRR que recebeu pelo menos uma linha prévia, com exceção de 2 publicações avaliando especificamente o subgrupo que recebeu apenas uma linha prévia. O principal desfecho avaliado foi a SLP, visto que os dados maduros de SG foram publicados recentemente.

RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA:

Com base na avaliação da qualidade do estudo clínico randomizado de fase III CASTOR, a confiança da evidência é alta para fundamentar a decisão de incorporação de daratumumabe. Com os novos dados de SG do estudo CASTOR, demonstrando significância estatística e clínica, foi possível atualizar a avaliação da qualidade da evidência. A confiança na estimativa de efeito para este desfecho foi considerada ALTA. Para os desfechos de SLP, a confiança na estimativa do efeito também foi classificada como ALTA. Para estes desfechos, o risco de viés foi considerado baixo.

ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE: Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada para avaliação do RCEI de DVd vs Vd tendo como base o modelo econômico desenvolvido pelo NATS/UFPR para o Relatório de Recomendação nº 702 de fevereiro de 2022. Entretanto, uma série de atualizações com base nos novos dados clínicos, população-alvo e proposta comercial foram realizadas.

O comparador escolhido foi mantido como Vd, tratamento de maior eficácia disponível atualmente no SUS. Já os dados de SG e SLP foram atualizados para ambos os braços e foram retirados do subgrupo de pacientes que receberam uma linha prévia de terapia do estudo CASTOR. Também foi aplicada a taxa de mortalidade geral da população brasileira, de maneira a se capturar na análise tanto as mortes causadas pelo MMRR quanto por outras causas. A partir disso, estabeleceu-se um horizonte temporal de 19 anos, o menor valor possível para que se capturasse a jornada de todos os pacientes em tratamento até a morte. Por fim, ajustou-se a posologia do braço Vd, cuja duração máxima de tratamento é de 24 semanas.

Já com relação aos custos de aquisição da tecnologia, foi oferecido pela Janssen um desconto direto sobre o custo de daratumumabe e considerando-se a posologia na fase inicial de tratamento e o atual modelo de financiamento de Mieloma Múltiplo por APAC de valor fixo, a Janssen propõe o fornecimento, sem custos operacionais ao SUS, de 24 frascos de daratumumabe IV (400 mg) diluídos durante os 4 meses iniciais de tratamento onde há um despendimento maior de recurso orçamentário. Este fornecimento visa colaborar com a gestão financeira dos CACONS/UNACONS na fase de tratamento mencionada, além de ajudar a mitigar o risco de extrapolação do uso de daratumumabe em outros perfis de pacientes não considerados neste pleito. A ABHH parabeniza a Conitec pela composição da subcomissão de acesso gerenciado, convidando-os a apreciar essa proposta na qual consideramos ser disruptiva para a oncologia no SUS. Todo desenho operacional do modelo de fornecimento encontra-se detalhado pela fabricante nos anexos deste documento.

As razões de custo-efetividade incremental (RCEIs) da incorporação de DVd em comparação à Vd para os desfechos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) e em anos de vida (AV) foram de R\$ 259 mil e R\$ 210 mil, respectivamente. Os resultados mostraram que DVd apresenta maior benefício clínico e maior custo, proporcionando 2,00 AVs incrementais e 1,62 AVAQs incrementais para o paciente com MMRR em segunda linha. Tais resultados se mantiveram consistentes na análise de sensibilidade probabilística.

Considerando-se as discussões de uso de limiares de custo-efetividade conduzidas pela CONITEC, entende-se que a incorporação de medicamentos não deve-se limitar aos resultados econômicos devido a três pontos principais: o benefício clínico do medicamento tem importante papel na análise; o MM é uma doença grave e rara, cuja taxa de incidência estimada pelo Globocan para o ano de 2020 no Brasil foi de 2,7 casos/100 mil; e a magnitude do benefício de daratumumabe em comparação com a opção atualmente disponível no SUS, tanto em SLP quanto em SG, é significativa. Além do exposto, o resultado econômico deste dossiê está em linha com as últimas incorporações na Oncologia pelo Sistema Único de Saúde.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (IO): Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário dinâmico para analisar o impacto financeiro da incorporação de daratumumabe ao SUS. Utilizou-se como população base a demanda aferida no sistema DATASUS e um *market*

share progressivo entre 15% e 35% nos 5 anos de análise, mesmos valores adotados no Relatório de Recomendação nº 702. O IO acumulado em 5 anos apresentou o resultado de R\$ 398 milhões.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (2), da Inglaterra, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR), do Canadá (3), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia (4), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (5), da Austrália, o *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França (6) e o *German Federal Joint Committee* (G-BA), da Alemanha (7) recomendam DVd para pacientes com MMRR e que já tenham recebido tratamento prévio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Foi identificada evidência robusta do benefício clínico para todos os desfechos de eficácia reportados (SG, SLP e taxa de resposta global [TRG]) de daratumumabe combinado à terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) para controle de MMRR em pacientes que receberam uma única linha prévia de terapia, sem prejuízo da qualidade de vida ou da segurança. Os dados de SG com acompanhamento de seis anos confirmaram o benefício estatisticamente significativo (HR: 0,56; IC 95%, 0,39 – 0,80; $p = 0,0013$) e a relevância clínica (NNT=5) do tratamento com DVd. Com o preço proposto nesta submissão, há uma redução de 68% em relação a RCEI para o desfecho de QALY apresentada no relatório de recomendação de daratumumabe (1) de fevereiro de 2022. Em relação ao impacto orçamentário, foi proposta uma redução de 83%. Considerando os novos dados clínicos e econômicos apresentados, e tratando-se de uma doença rara e grave, solicita-se a incorporação de daratumumabe no SUS.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: Daratumumabe

Nome comercial: Dalinvi™

Apresentações: Solução para diluição para infusão de 20 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 20 mL.

Detentor do registro: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Cilag A.G. - Schaffhausen – Suíça ou Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha

Número de registro na Anvisa: 112363414

Data de registro na Anvisa: 30/01/2017

Vencimento do registro na Anvisa: 01/2027

Indicação aprovada na Anvisa:

DALINVI™ é indicado:

- em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomibe, melfalana e prednisona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são ineligíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio.
- em combinação com carfilzomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam de um a três tratamentos prévios.
- em monoterapia, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador, ou que foram duplamente refratários a um IP e um agente imunomodulador.

Indicação proposta: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona no tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo refratário/recidivado (MMRR) que receberam uma terapia prévia.

Posologia: Com bortezomibe e dexametasona (regime de ciclo de 3 semanas):

- 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.

Administração: Uso intravenoso.

Dados de Propriedade Intelectual: PI0608927-5 – validade: março de 2026

Contraindicações: Pacientes com história de hipersensibilidade grave ao daratumumabe ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções e Riscos Associados: verificar o item 5 “Advertências e Precauções” da bula de Dalinvi™ (daratumumabe) anexada ao processo de submissão.

Eventos adversos: verificar o item 9 “Reações Adversas” da bula de Dalinvi™ (daratumumabe) anexada ao processo de submissão.

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Este parecer tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam apenas uma terapia prévia em comparação com as opções disponíveis no SUS.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 Descrição Geral da Doença

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer raro e grave que está associado a recaídas e complicações que impactam de forma significativa e negativa a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares e cuidadores (4,8,9). Trata-se de uma neoplasia maligna, progressiva, de origem hematopoiética, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais que são detectáveis no soro ou na urina (10,11). A doença surge quando uma célula plasmática sofre um evento oncogênico que leva à sua proliferação excessiva e, por sua vez, faz com que um número anormalmente alto de clones celulares se concentre na medula óssea (12). Esses clones de células plasmáticas e o anticorpo anormal produzido (proteína M) se acumulam por todo o corpo (12) e causam vários dos sinais, sintomas e complicações que são característicos do MM (CRAB: hipercalcemia [C], insuficiência renal [R], Anemia [A] e dores ósseas causadas por lesões osteolíticas ou fraturas [B]) (13).

O MM é incurável e a maioria dos pacientes eventualmente apresentará recidivas (14). O *International Myeloma Working Group* (IMWG) define o MM refratário como uma doença que não responde à terapia de resgate ou o paciente que progride dentro de 60 dias após a última terapia, porém que tenha alcançado em algum momento ao menos resposta mínima (RM) (15). O MM recidivado é classificado como uma recaída da doença após resposta ao tratamento anterior e é definido com base em critérios laboratoriais e radiológicos objetivos: $\geq 25\%$ de aumento da proteína monoclonal sérica ou urinária (proteína M); ou $\geq 25\%$ da diferença dos níveis séricos entre a cadeia leve livre envolvida e a não envolvida, ou o desenvolvimento de novos plasmocitomas ou reaparecimento de CRAB (15).

2.2 Epidemiologia

O MM é classificado como doença rara³. Globalmente, estima-se que o MM represente 1% dos cânceres (16); dados do Globocan indicam que em 2020 ocorreram 176.404 novos casos e 117.077 mortes por MM, o que representa taxas de incidência e mortalidade de 1,8 /100 mil e 1,1/100 mil, respectivamente (17).

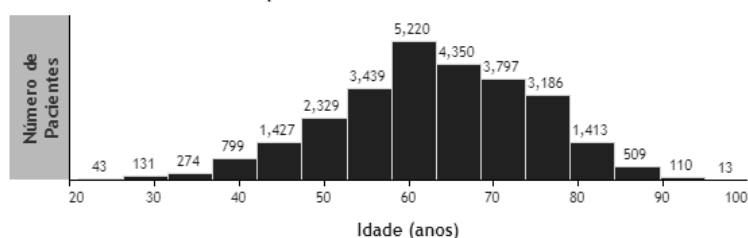
No Brasil, dados epidemiológicos em relação ao MM ainda são escassos, sobretudo porque a doença não consta nas estimativas anuais fornecidas pelo Instituto Nacional de Câncer

³ A doença rara é definida como aquela que afeta até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos (126).

(INCA). Um estudo conduzido por Callera e cols. (2011) (18) no Vale do Paraíba, em São Paulo, encontrou taxas de incidência e prevalência de 0,7 e 5,7/100 mil habitantes, respectivamente, entre 2009 e 2010.

Em 2006, Hungria e cols. (19) publicaram dados de MM em 16 instituições brasileiras. Dos 1.112 pacientes avaliados, no período de 1998 a 2004, havia 49,7% do sexo feminino e 50,3% do sexo masculino, com uma mediana de idade de 60,5 anos. Os dados publicados pelo Observatório de Oncologia (20) indicam uma maior proporção de pacientes na faixa etária entre 50 e 70 anos atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme demonstrado na figura a seguir.

Figura 1. Número de pacientes com MM de acordo com a faixa etária.



Fonte: Observatório de Oncologia (2019) (20).

Os dados sobre os pacientes com MM recidivado ou refratário (RR) são escassos. Yong e cols. (2016) (21) realizaram um estudo observacional retrospectivo com dados de 4.997 pacientes em sete países da Europa e indicaram que 61% dos pacientes alcançam a segunda linha de tratamento (pacientes que receberam uma linha prévia de terapia). Para as últimas linhas de tratamento o percentual de pacientes tratados vai diminuindo progressivamente, chegando a 1% na quinta linha (21).

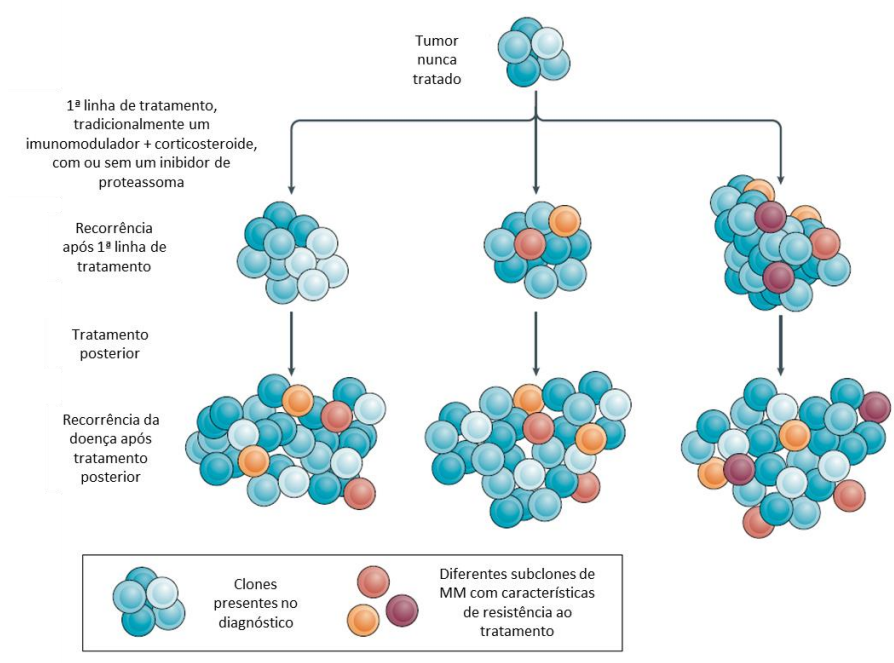
A respeito da mortalidade do MM no Brasil, uma revisão sistemática realizada por Curado e cols. (2018) (22) envolvendo 17 países da América Latina, encontrou uma taxa de 1,2/100 mil entre 1996 e 2013, sendo 1,4/100 mil para homens e 0,9/100 mil para mulheres. A análise temporal demonstrou que o Brasil está entre o grupo de países latino-americanos nos quais foram observados uma tendência de crescimento na mortalidade de MM tanto para homens quanto para mulheres (22). Dados do INCA indicam que, em 2020, a mortalidade total por MM foi de 3.407 casos, equivalente a 0,22% das mortes no país (23).

2.3 Evolução clonal e história natural da doença

As alterações genômicas na célula germinativa predisõem o indivíduo a ter uma evolução da doença passando por dois estágios assintomáticos: gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, do inglês *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) e mieloma múltiplo indolente (SMM, do inglês *smoldering multiple myeloma*) (24). Mutações adquiridas em um momento secundário, associadas às mutações primárias, levam à manifestação do MM (24).

As células plasmáticas malignas compreendem grupos de subclones distintos que podem adquirir novas mutações ao longo do tempo. À medida que o MM progride, clones pré-existent, bem como novos clones, têm o potencial de surgir espontaneamente devido a evolução clonal. Subclones que adquirirem novas mutações tendem a conferir resistência às terapias ao longo do tempo (Figura 2) (25).

Figura 2. Heterogeneidade e resistência dos subclones de MM.

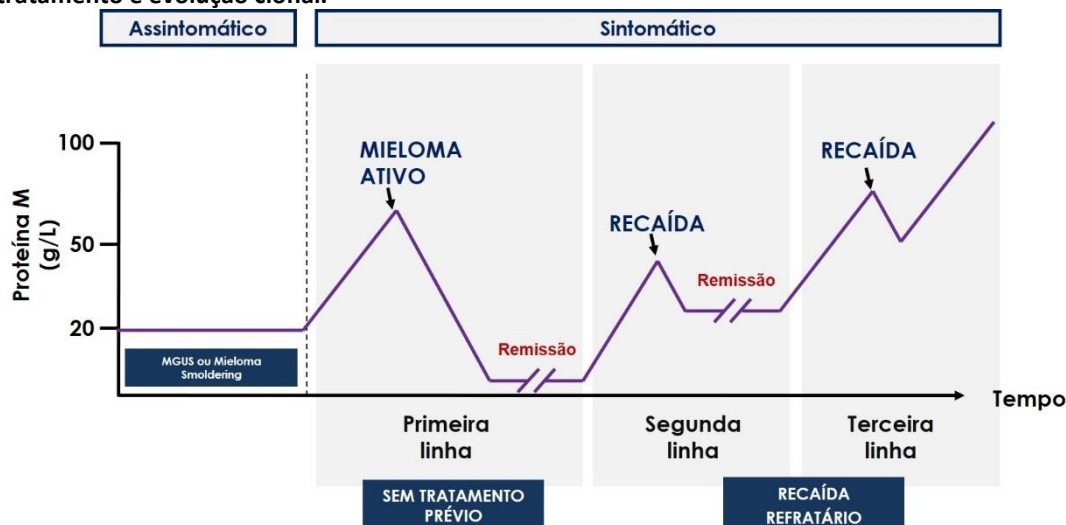


MM: mieloma múltiplo.

Fonte: Mikkilineni e Kochenderfer (2021) (25).

Por isso, muitos pacientes experimentam pelo menos uma recaída e acabam se tornando expostos e/ou refratários a uma ou mais classes terapêuticas (14,26). A Figura 3 mostra a evolução do mieloma múltiplo, seus ciclos de resposta, remissão e recaída sob a influência da evolução clonal. Essas fases são observadas de acordo com a concentração da proteína M.

Figura 3. Evolução do mieloma múltiplo - ciclos de resposta, remissão e recaída na presença de tratamento e evolução clonal.



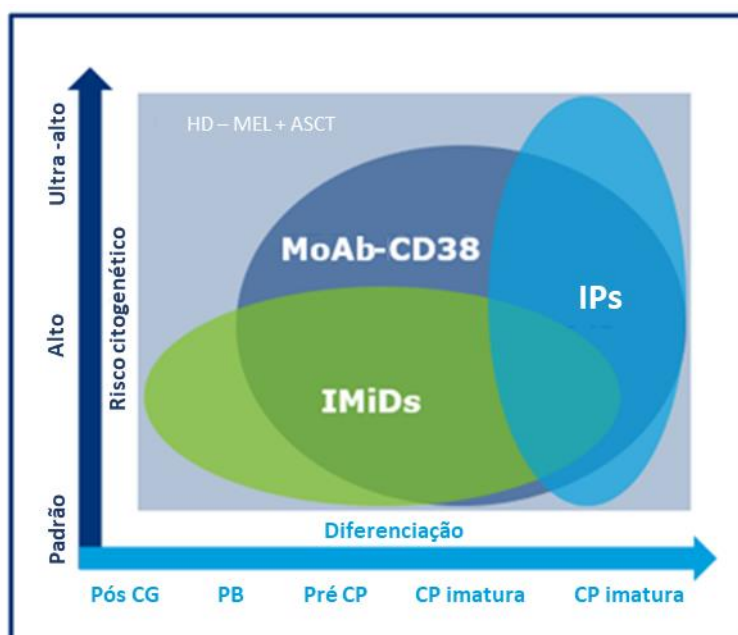
MGUS = gamopatia monoclonal de significado indeterminado; MM = mieloma múltiplo; MMRR = MM recidivado e refratário.

Fonte: Kurtin e cols. (2013) (26).

Estudos sugerem que a progressão, disseminação e recaída do tumor no MM são impulsionadas pela evolução clonal (27–29) e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos ainda é um dos principais desafios do manejo deste tipo de câncer hematológico (30).

Para combater os diferentes tipos clonais são utilizadas diferentes classes terapêuticas: inibidores do proteassoma (IPs), agentes imunomoduladores (IMiDs), anticorpos monoclonais (mAbs) e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (Figura 4) (24,31–33). Porém clones que não foram atingidos pela terapia podem escapar ou se tornar resistentes, e a doença retoma a atividade, geralmente, de maneira mais agressiva e menos responsiva às terapias disponíveis (34,35). Portanto, adotar combinações terapêuticas que contemplem diferentes mecanismos de ação e que de maneira somatória ou sinérgica consigam alcançar respostas profundas, pode ser chave no prognóstico e controle da doença, conforme demonstra a figura a seguir.

Figura 4. Atividade de inibidores do proteassoma, imunomoduladores, anticorpos monoclonais anti-CD38 e transplante autólogo de células-tronco em termos de diferenciação de células do MM e risco citogenético.



IPs: inibidores de proteassoma; IMiDs: agentes imunomoduladores; MoAbs, agentes de anticorpos monoclonais; HD-MEL + ASCT: altas doses de melfalano seguido de transplante autólogo de células-tronco; GC: centro germinativo; PB: plasmablasto; CP: célula plasmática.

Nota: Os diferentes tratamentos atuam em diferentes vias de diferenciação.
Fonte: Suzuki e cols. (2021) (36).

Nesse sentido, bortezomibe, medicamento da classe de IP, por exemplo, inibe a adesão de células do mieloma em células estromais da medula óssea e aumenta a expressão de CD38 nas células de mieloma pela redução da expressão de CD31 na medula. Por isso, bortezomibe pode aumentar o efeito anti-mieloma de mAbs anti-CD38, como daratumumabe, via inibição da adesão entre células do mieloma e células estromais da medula óssea (36).

2.4 Carga da doença

Além de um prognóstico desfavorável, os pacientes com MMRR também apresentam sintomatologia variada e grave, prejuízo na QVRS e sobrecarga econômica (37–40).

2.4.1 Impacto em qualidade de vida

Alguns dos sintomas mais comuns da doença incluem fadiga, dor, sonolência e ansiedade, os quais possuem impacto relevante para alguns pacientes (40,41). No entanto, as principais manifestações clínicas do MM estão relacionadas à destruição óssea. A doença óssea pode levar a fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, hipercalcemia e dor, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade ocasionadas. Dessa maneira, as fraturas ósseas são complicações que comprometem significativamente a qualidade de vida, com dores crônicas e muitas vezes com incapacitação motora (8).

Entre todos os cânceres hematológicos, o MM tem sido historicamente associado à menor QVRS (42), e o bem-estar do paciente diminui com a progressão da doença (39,43–46). Em particular, múltiplas recaídas foram associadas à perda de esperança por um longo período de remissão e aumento da angústia pelo esgotamento de opções de tratamento eficazes (38). Dados mostram que, à medida que os pacientes progridem nas linhas de tratamento, há um declínio na QVRS devido a crescente carga de sintomas e toxicidades acumuladas, e não retorna aos níveis anteriores à primeira recaída (47).

A maior parte do manejo clínico do MM é realizado no ambulatório, porém, a maior parte dos cuidados dos pacientes é informal e fornecida por cuidadores, que muitas vezes precisam realizar procedimentos técnicos complicados como a troca de curativos, cuidados com a linha intravenosa e injeções, ou até mesmo auxiliar nas atividades do dia a dia (9). Portanto, os efeitos prejudiciais do MM na vida profissional não são apenas vivenciados pelos pacientes, mas também por seus cuidadores que precisam se ausentar do trabalho para estar junto aos pacientes (8).

2.4.2 Impacto econômico

O ônus econômico do MM também é substancial e varia de acordo com o tipo de tratamento, linha de tratamento e geografia; a progressão da doença, em particular, está associada à alta utilização e custos de recursos de saúde (48–57).

Dados de mundo real mostram que, a cada linha de tratamento, a média de taxa de hospitalizações por ano aumenta progressivamente. Além disso, pacientes que experimentam progressão dentro de um ano após o início do tratamento apresentam maior taxa de hospitalização e consultas ambulatoriais (58). Isso reforça que o paciente com doença descontrolada está associado a uma carga econômica mais elevada que paciente com doença controlada.

Por isso, terapias que retardam a progressão para pacientes com MMRR podem contribuir para reduzir custos relacionados ao uso de recursos médicos (55).

3. TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO OU REFRATÁRIO

3.1 Objetivo terapêutico

De acordo com a proposta de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do MM recentemente publicada (59), o objetivo terapêutico para os pacientes com MMRR é controlar a progressão da doença, com eventos adversos aceitáveis, e manter a qualidade de vida do paciente pelo maior tempo possível. Para a primeira recidiva, população de interesse desse dossiê, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados para o MMRR (59).

Evolução do manejo do MM

Com os avanços na compreensão da patologia do MM nos últimos anos, muitos medicamentos foram desenvolvidos e aprovados para o tratamento da doença. Combinações de novos agentes, incluindo imunomoduladores, inibidor de proteassoma, dexametasona e, mais recentemente, anticorpos monoclonais, como daratumumabe, transformaram o paradigma do tratamento e os desfechos dos pacientes (60). A mudança de regimes de tratamento duplos para triplos representa uma evolução no tratamento do MM. Com o entendimento sobre a evolução clonal, foi possível observar que a adoção de combinações terapêuticas que contemplem diferentes mecanismos de ação e que, de maneira somatória ou sinérgica, consigam alcançar respostas profundas, pode ser chave para controle da doença (36). Adicionalmente, regimes de tratamento triplos resultam em melhores desfechos de SLP, SG e TRG em comparação com regimes de tratamento duplos, conforme demonstrado no estudo CASTOR (61).

Um registro alemão identificou o aumento no uso de *triplets* nos últimos anos, sugerindo que a introdução de novos agentes provavelmente contribuiu para melhorar as taxas gerais de tratamento entre pacientes com MMRR (62). Essas mudanças também estão de acordo com as diretrizes que priorizam regimes de terapia baseados em *triplets* pelo menos na primeira recaída (31–33).

Todavia, das opções de *triplets* preferenciais (categoria I) presentes nas diretrizes do NCCN (32) e nas opções de 2ª linha da ESMO (33), nenhuma encontra-se disponível no SUS, reforçando a necessidade de disponibilização de daratumumabe para pacientes com MM que progridem após o tratamento de primeira linha.

3.2 Diretrizes internacionais

Para a escolha da primeira terapia de recaída, devem ser considerados: tolerância do paciente ao tratamento anterior, taxa de aumento dos marcadores de mieloma, risco citogenético, presença de comorbidades (como neuropatia e insuficiência renal), fragilidade e preferência do paciente. A terapia tripla deve ser administrada na primeira recaída, embora a tolerância do paciente ao aumento da toxicidade deva ser considerada. Um triplete é definido como um regime com dois novos agentes (IP, IMiDs e mAbs) em combinação com um esteroide. Um regime baseado em anticorpos monoclonais em combinação com um imunomodulador e/ou IP deve ser considerado (31).

A diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), versão 5.2022, recomenda o tratamento DVd como categoria 1, ou seja, opção preferida para o tratamento de pacientes com MMRR com base nos dados do estudo de fase III. Se destaca os resultados para a população de pacientes que receberam uma linha de terapia prévia (1PL) onde foi demonstrado o maior benefício clínico com o uso de daratumumabe (32).

As recomendações das principais diretrizes de MM recidivado/refratário estão descritas abaixo:

Tabela 1. Recomendações das diretrizes clínicas para o tratamento do MMRR.

Diretriz	Terapias recomendadas
NCCN 2022 (32)	<u>Regimes de preferência</u> DVd (categoria 1) DKd (categoria 1) DRd (categoria 1) VRd (categoria 2A) KRd (categoria 1)* IxaRd (categoria 1)* IsaKd (categoria 1)
ESMO 2021 (33)	<u>Opções de segunda linha após VRd</u> Sensível à R: KRd [I, A]; DRd [I, A]; ERd [I, A]; PVd [I, A]; DKd [I, A]; IsaKd [I, A]; IxaRd [I, A]; SVd [I, A]. Refratário à R: PVd [I, A]; ERd [I, A]; DKd [I, A]; IsaKd [I, A]; SVd [I, A]. Sensível à V: KRd [I, A]; DRd [I, A]; ERd [I, A]; PVd [I, A]; DKd [I, A]; DVd [I, A]; IsaKd [I, A]; SVd [I, A]; VenVd ^a [I, A]. Refratário à R e V: DKd [I, A]; IsaKd [I, A]. <u>Opções de segunda linha após DRd^{b,c}</u> Sensível à R: PVd; Kd; ERd; KRd; IxaRd; SVd; VenVd ^a . Refratário à R: PVd; Vd; SVd; VenVd ^a . <u>Opções de segunda linha após DVMP^{b,c} ou DVTD^{b,c}</u> Sensível à V: ERd; KRd; IxaRd; VRd; SVd; Kd; VenVd ^a . Refratário à R: ERd.
ASCO 2019 (31)	Na primeira falha – terapia tripla envolvendo anticorpos monoclonais; imunomoduladores e IPs.

V: bortezomibe; R: lenalidomida; d: dexametasona; K: carfilzomibe; D: daratumumabe; Ixa: ixazomibe; Isa: isatuximabe; E: elotuzumabe; P: pomalidomida; S: selinexor; Ven: venetoclax; Tali: talidomida.

Nota: * selecionado, mas não incluindo todos os regimes.

a: Pacientes com t(11;14).

b: Os pacientes que progridem durante o tratamento mensal com daratumumabe mensal são considerados refratários a Dara.
c: Todas as recomendações para pacientes que recebem terapia de primeira linha com terapias baseadas em Dara são baseadas no consenso do painel, pois não há estudos avaliando regimes em terapia de segunda linha que incluam pacientes refratários ou expostos a Dara.

3.3 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo

Segundo recomendado nas próprias Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de mieloma múltiplo do Ministério da Saúde (MS), pacientes que receberam apenas uma linha de terapia prévia deve utilizar esquemas com três medicamentos. Citação direta do Relatório CONITEC – pág. 21/22 (59):

“Na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados^{12,32,47}. Os esquemas podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), corticosteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorubicina e doxorubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina).”

3.4 Seleção da tecnologia comparadora

Conforme descrito na seção anterior, os esquemas quimioterápicos recomendados para o tratamento do MMRR pelas DDTs do MS incluem agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatina e melfalana), inibidores de proteassoma (bortezomibe), esteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorubicina e doxorubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido), alcaloides da vinca (vincristina) e imunomoduladores (talidomida) (59). Para a primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados (59).

Recentemente, bortezomibe passou a ser disponibilizado no SUS, sendo o primeiro de sua classe (inibidor de proteassoma). Para o MMRR, seu uso é recomendado em combinação com outros medicamentos, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 44/2020 (59). Desta forma, a combinação de bortezomibe + dexametasona (Vd) foi escolhida como comparador nesta submissão.

4. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

As principais diretrizes internacionais recomendam que a terapia tripla (regime com dois novos agentes [IP, imunomoduladores e anticorpo monoclonal] em combinação com um esteróide) deve ser administrada na primeira recaída e as terapias anteriores devem ser levadas em consideração na seleção do tratamento (31–33). Nas DDT do MS, as opções de tratamento para os pacientes com MMRR compreendem um IP (bortezomibe) e um imunomodulador (talidomida), associados a corticosteroides, sendo necessário pelo menos uma classe diferente do tratamento anterior (59). A partir da escolha da primeira linha de tratamento, o médico deve pensar em um sequenciamento para o paciente refratário ou em recidiva, considerando o uso de talidomida na manutenção, conforme orienta a DDT. Caso recaia em uso ou em até 60 dias após a última dose de talidomida, o paciente é considerado refratário a este tratamento, não tendo a opção desse imunomodulador para a primeira recaída. Com as opções atuais do SUS, quando o paciente cai, existe uma grande necessidade não atendida, pois ainda não estão disponíveis alternativas terapêuticas que atendam a recomendação desta DDT.

O anticorpo monoclonal anti-CD-38 é essencial para o tratamento do MM, pois apresenta efeito sinérgico com todas as classes terapêuticas disponíveis no SUS (36). Neste cenário, daratumumabe seria o primeiro medicamento desta classe disponibilizado para pacientes com MMRR tratados com uma linha prévia no SUS, uma população que apresenta uma mediana de SLP de 7,9 meses (63). Nos dados atualizados de 6 anos de acompanhamento do estudo CASTOR, os pacientes tratados com daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd) ainda não alcançaram a mediana de SG, e foi apresentada uma redução de 44% no risco de morte (HR: 0,56; IC 95%, 0,38 – 0,80; $p = 0,0013$) *versus* Vd (64). Em relação à significância clínica destes dados, o cálculo do número de pacientes necessário a tratar (NNT) para SG indica que, em 78 meses de acompanhamento⁴, 5 pacientes precisam ser tratados para que uma morte seja evitada. Para SLP, foi reportada uma redução de 78% no risco de progressão da doença ou morte na mediana de acompanhamento de 40 meses (HR: 0,22; IC 95%: 0,15 - 0,32; $P < 0,0001$) (63). Estes dados confirmam a eficácia de daratumumabe em induzir respostas sustentadas e maior controle do MM para potencialmente retardar a evolução clonal e a subsequente resistência aos medicamentos.

⁴ Esse dado foi calculado com as taxas de SG (DVd : 51,7% e Vd: 28,8%) para pacientes com MMRR que receberam apenas uma linha de tratamento, reportadas em um pôster de conferência com o acompanhamento de 78 meses (127).

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

5.1 Indicação proposta

Em fevereiro de 2022 foi publicado o Relatório de Recomendação nº 702 de daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do MMRR, considerando a população geral, que recebeu pelo menos uma terapia prévia (1). A fim de maximizar o benefício clínico, a indicação proposta é o uso de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam apenas uma terapia prévia.

5.2 Objetivo da tecnologia

Medicamento.

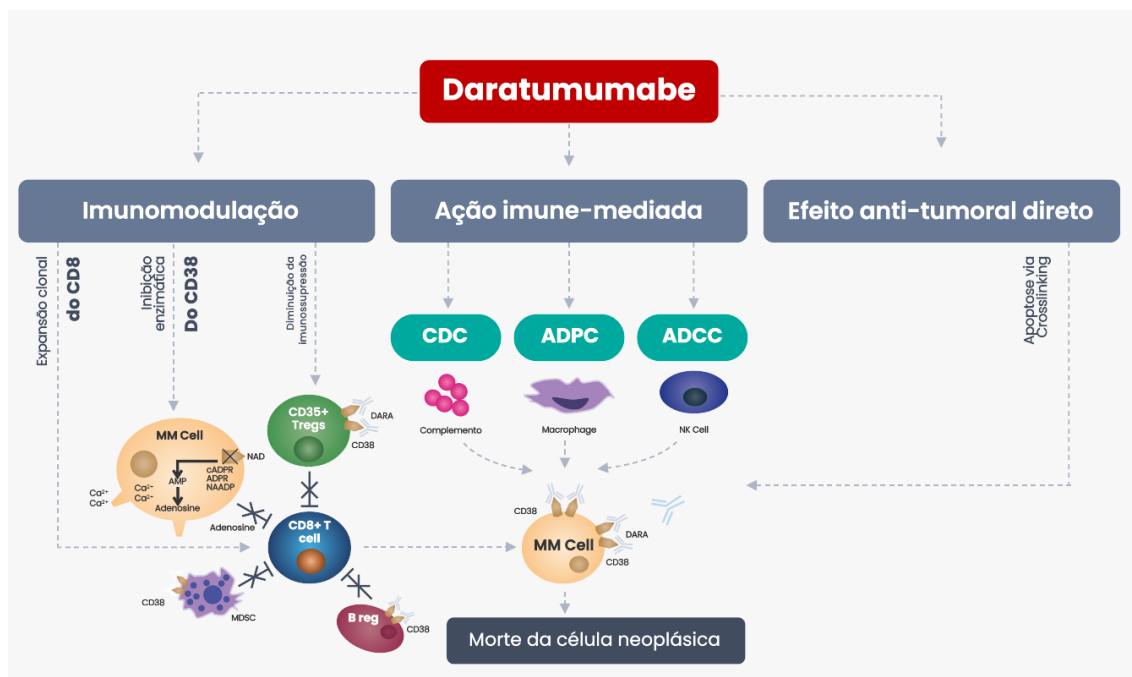
5.3 Mecanismo de ação

Daratumumabe é o primeiro anticorpo monoclonal em sua classe, completamente humano⁵, de imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) que se liga ao CD38 altamente expresso na superfície das células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células tumorais do mieloma múltiplo (65). Uma vez ligado ao receptor CD38, o daratumumabe induz a morte celular por vários mecanismos de ação: ação direcionada ao tumor que leva à apoptose; também atua pela atividade muno-mediada; e finalmente há a imunomodulação do nicho medular (Figura 5).

Adicionalmente, existe uma hipótese, ainda sob investigação, de que os mecanismos de ação do daratumumabe também podem colaborar na imunomodulação com reestabelecimento do funcionamento do sistema imunológico do paciente aos mecanismos de ação de outras drogas às quais ele foi previamente exposto (66). Um outro benefício de daratumumabe é sua alta tolerabilidade, permitindo que os pacientes possam se recuperar de terapias anteriores (66).

Figura 5. Mecanismos de ação de daratumumabe.

⁵ Os anticorpos monoclonais humanos são geralmente considerados menos imunogênicos do que anticorpos monoclonais humanizados ou totalmente derivados de animais (128).



ADCC: Citotoxicidade celular dependente de anticorpos; ADPC: fagocitose celular dependente de anticorpos; CDC: citotoxicidade dependente de complemento; MM: Mieloma múltiplo.
 Fonte: Usmani e cols. (2016) (66).

5.4 Posologia

A dose recomendada de Daratumumabe é de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico (65):

Tabela 2. Esquema posológico de DVD em ciclos de 3 semanas.

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	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 ^b	A cada quatro semanas

a. A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 10.

b. A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Fonte: Bula do produto (65).

5.5 Fase do ciclo da tecnologia

Incorporação.

5.6 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

O daratumumabe teve seu registro aprovado na Anvisa em janeiro de 2017 em combinação com bortezomibe/dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio; e em monoterapia, para pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de

proteassoma e um agente imunomodulador, ou que foram duplamente refratários a um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador.

Daratumumabe, recebeu aprovação acelerada (*breakthrough therapy*⁶) e designação de medicamento órfão pelo *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos. Em 2015, teve sua primeira aprovação como monoterapia para pacientes com MM que receberam pelo menos três linhas de terapia anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador, ou que são duplamente refratários a um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador (67). O *European Medicines Agency* (EMA) classificou daratumumabe como “medicamento órfão” (um medicamento utilizado em doenças raras) em julho de 2013 (68).

5.7 Preço proposto para incorporação

A tabela abaixo apresenta o preço proposto para incorporação de daratumumabe com e sem incidência de impostos:

Tabela 3. Preço proposto para incorporação de daratumumabe.

Apresentação	PMVG com 18% de ICMS (R\$)	Preços propostos para incorporação		
		Preço com ICMS e PIS/COFINS (R\$)	Preço sem ICMS e com PIS/COFINS (R\$)	Preço sem ICMS e PIS/COFINS (R\$)
1 ampola com 400 mg	R\$ 7.262,63	R\$ 6.015,94	R\$ 4.785,41	R\$ 4.211,16

Nota: PMVG, Preço Máximo de Venda ao Governo.

⁶ A designação da terapia inovadora é um processo projetado para acelerar o desenvolvimento e a revisão de medicamentos destinados a tratar uma condição grave e evidências clínicas preliminares indicam que o medicamento pode demonstrar melhora substancial em relação à terapia disponível em um desfecho clinicamente significativo.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de daratumumabe associado à bortezomibe e dexametasona (DVd) no tratamento de pacientes com MMRR que receberam uma terapia prévia, em comparação com as opções disponíveis no SUS.

6.2 Questão da pesquisa

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos com mieloma múltiplo recaído ou refratário que receberam apenas uma terapia prévia
I – Intervenção	Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona
C – Comparação	Esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS (bortezomibe, dexametasona, ciclofosfamida, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida)
O – Desfechos	Primário: sobrevida livre de progressão e sobrevida global Secundário: tempo até progressão da doença, a taxa de resposta global, tempo de resposta e eventos adversos (qualquer grau ou grave), qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III

Pergunta de pesquisa: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona (DVd) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com MMRR que receberam apenas uma terapia prévia em comparação com as opções disponíveis no SUS?

6.3 População

Pacientes adultos MMRR que receberam apenas uma terapia prévia.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados (69), em situações nas quais a população de interesse da RS é uma das subpopulações consideradas no estudo primário, é recomendado que os autores da RS solicitem os dados separados para a subpopulação de interesse. Nesse caso, a subpopulação de estudo foi estabelecida à priori, conforme recomendado no *guideline* de revisão sistemática da Cochrane (70) e os dados dos pacientes da população escolhida foram publicados no estudo na íntegra (61).

6.4 Intervenção

Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona (DVd).

6.5 Comparação

Esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS (bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida).

6.6 Desfechos

Os desfechos relevantes foram selecionados em reunião de escopo realizada entre os especialistas em revisão sistemática e consultadas com médicos especialistas da ABHH. Dessa maneira, os desfechos primários considerados foram: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Para os desfechos secundários foram considerados: tempo até a progressão da doença, taxa de resposta global (TRG), resposta completa rigorosa (RCr), resposta completa (RC), resposta parcial muito boa (RPMB) ou resposta parcial (RP), QVRS (71–74).

Tabela 5. Recomendações de Consenso dos Critérios de Resposta Uniforme Internacional (61).

Resposta	Critérios de resposta
Taxa de resposta global (TRG)	Definida como a proporção de indivíduos que atingem RC ou RP de acordo com os critérios do IMWG, durante ou após o tratamento do estudo. TRG será medido a partir da data da randomização até a data da morte do paciente. Se o paciente estiver vivo ou o estado vital for

	desconhecido, os dados do sujeito serão censurados na última data em que o paciente estava vivo.
Resposta completa rigorosa (RCr)	• RC conforme definido abaixo, mais • Razão de cadeia leve livre normal e • Ausência de plasmócitos clonais (PC) por imuno-histoquímica, imunofluorescência ou citometria de fluxo de 2 a 4 cores
Resposta completa (RC)	• Imunofixação negativa no soro e na urina, • Desaparecimento de quaisquer plasmocitomas de tecidos moles • <5% PCs na medula óssea
Resposta parcial muito boa (RPMB)	• Proteína-M sérica ou urina detectável por imunofixação, mas não por eletroforese ou • Redução $\geq 90\%$ na proteína-M sérica mais proteína-M na urina <100 mg/24 horas
Resposta parcial (RP)	• Redução $\geq 50\%$ da proteína-M sérica e urinária de 24 horas em $\geq 90\%$ ou <200 mg/24 horas • Se a proteína-M sérica e urinária não for mensurável, é necessária uma diminuição de $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis de cadeias leves livres envolvidos e não envolvidos no lugar dos critérios de proteína-M • Se a proteína-M sérica e urinária não for mensurável, e o ensaio de luz livre no soro também não for mensurável, é necessária uma redução $\geq 50\%$ nos PCs da medula óssea no lugar da proteína-M, desde que a porcentagem basal de células plasmáticas da medula óssea tenha sido $\geq 30\%$ • Além dos critérios acima, se presentes no <i>baseline</i>, também é necessária uma redução $\geq 50\%$ no tamanho dos plasmocitomas de tecidos moles.

IMWG, *International Myeloma Working Group*; PC, plasmócitos clonais.

Como desfechos de segurança foram avaliados eventos adversos (EAs) de qualquer grau ou grave.

6.7 Tipos de estudo

Revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados de fase III.

6.8 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos de fase III, revisões sistemáticas com meta-análise;

- Envolvendo pacientes adultos com MMRR que receberam uma terapia prévia;
- Tratados com DVD;
- Em comparação com esquemas quimioterápicos recomendados pela DDT do MS (bortezomibe, dexametasona, ciclofosfamida, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida);
- Avaliando desfechos de eficácia (SLP, SG, tempo até a progressão da doença, TRG, posolão de resposta), segurança e QVRS.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Resultados agrupados de daratumumabe em diferentes indicações;
- Resultados agrupados de diferentes classes de medicamentos;
- Artigos de revisão narrativa;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- *Abstracts* de conferências;
- Estudos observacionais;
- Publicações de análises *post hoc*;
- Estudos em subgrupos específicos (ex.: população asiática);
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- Revisão sistemática sem meta-análise.

6.9 Estratégia de busca

6.9.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até 23 de fevereiro de 2023 nas bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Tabela 6. Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org	LIVRE
EMBASE via OVID	-	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.

6.9.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Também foram utilizados filtros de ECR da Cochrane, e de revisão sistemática da literatura e meta-análise do Pubmed. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas no ANEXO 1.

6.9.3 Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Mendeley™, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação de um arquivo único os registros foram importados para o Rayyan (75). Os registros foram selecionados por dois investigadores independentes, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

6.9.4 Triagem das referências

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: 1) Triagem das referências por meio da leitura dos títulos e resumos, levando em conta os critérios de elegibilidade. 2) Leitura das publicações na íntegra, onde as referências consideradas potencialmente elegíveis na primeira etapa têm seus textos completos acessados e avaliados para confirmação de elegibilidade.

6.9.5 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da qualidade da evidência

Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos (76) foi realizada a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta proposta pela Cochrane para ensaios clínicos randomizados versão 2 – *Risk of Bias* (RoB 2) (77) e de revisões sistemáticas pelo AMSTAR 2 (78). A avaliação da qualidade da evidência foi feita

por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) com o objetivo de verificar o grau de confiança na estimativa dos efeitos.

6.9.6 Análise dos dados

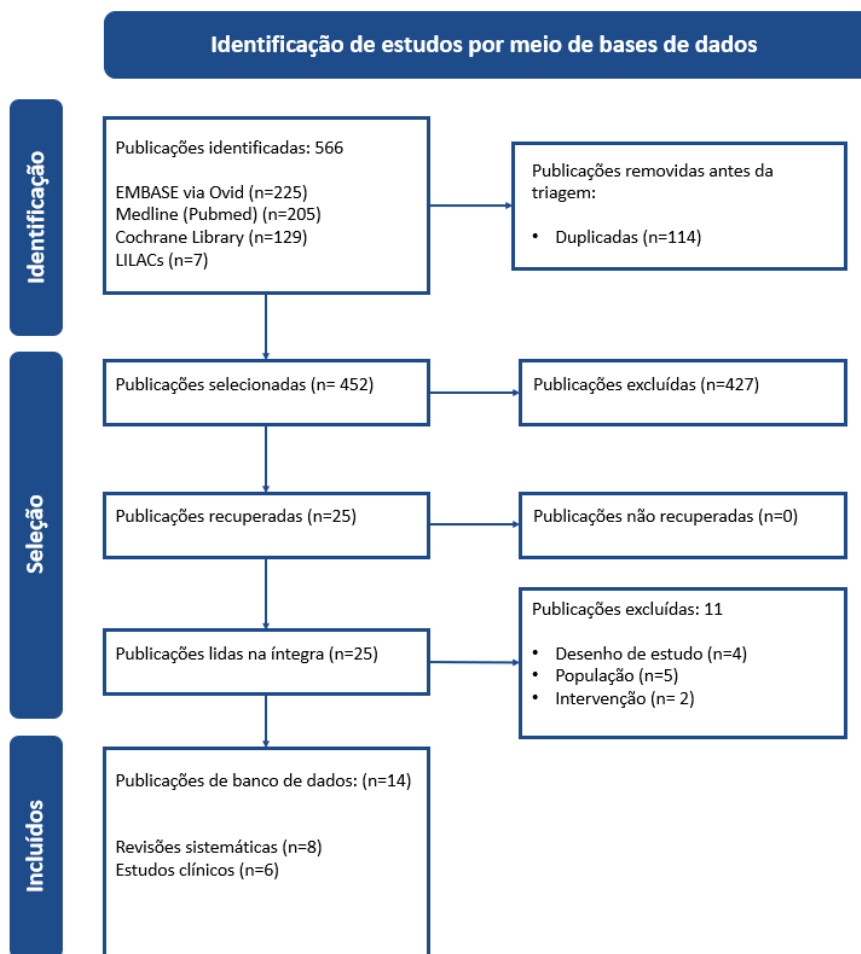
Foi realizada uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa).

6.10 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 566 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 452 títulos (Figura 6). Durante a leitura completa dos artigos selecionados, todos os estudos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram excluídos; a lista e os motivos da exclusão foram apresentados na Tabela 32 do ANEXO 2.

Aplicados os critérios de elegibilidade, foram incluídas seis publicações referentes ao estudo pivotal CASTOR (61,63,79–82) (Tabela 7), e oito revisões sistemáticas com meta-análises (83–92) (Tabela 12), totalizando 14 artigos (Figura 6).

Figura 6. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos Prisma.



Adaptado de Page e cols. (2021) (93)

6.10.1 Caracterização do estudo selecionado

Tabela 7. Publicações referentes ao estudo CASTOR selecionadas para análise qualitativa.

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados
Palumbo e cols. (2016) – Estudo CASTOR (61)	ECR de fase III, aberto, multicêntrico	Pacientes que receberam pelo menos uma linha de terapia prévia para mieloma múltiplo	DVd <i>versus</i> Vd	SLP uma linha prévia de terapia DVd: NA Vd: 7,5 meses HR: 0,31; IC 95% 0,18–0,52; p <0,001 Segurança população ITT* Qualquer EA (qualquer grau): DVd: 98,8% Vd: 95,4% EA de grau 3 ou 4 população ITT* DVd: 76,1% Vd: 62,4%
Sonneveld e cols. (2022) (82)	ECR de fase III, multicêntrico, análise final com <i>follow-up</i> de 72,6 meses	<i>Idem Estudo CASTOR (61)</i>	<i>Idem Estudo CASTOR (61)</i>	SG uma linha prévia de terapia DVd: NA Vd: 47 meses HR: 0,59; IC 95% 0,38–0,80; p =0,0013 Segurança população ITT* EA de grau 3 ou 4 população ITT* DVd: 29,6% Vd: 19,0% EAG população ITT* DVd: 55,1% Vd: 34,2% Taxas de descontinuação devido a EAs população ITT* DVd: 10,7% Vd: 9,3%

Mateos e cols. (2019) (63)	Análise exploratória com follow-up de 40,0 meses do estudo CASTOR (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	SLP uma linha prévia de terapia DVd: 27,0 meses Vd: 7,9 meses HR: 0,22; IC 95% 0,15–0,32; p <0,0001 TRG uma linha prévia de terapia DVd: 92% Vd: 74% P = 0,0007 ≥RC uma linha prévia de terapia DVd: 43% Vd: 15% <0,0001 ≥RPMB uma linha prévia de terapia DVd: 77% Vd: 42% p<0,0001
---------------------------------------	---	-----------------------------------	------------------------------------	---

Weisel e cols. (2020) (79)	Análise baseada no perfil citogenético com follow-up de 40,0 meses do estudo CASTOR (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	SLP uma linha prévia de terapia Perfil citogenético padrão: DVd: 29,8 meses Vd: 7,5 meses HR: 0,25; IC 95%; 0,15 – 0,42; p < 0,0001 Alto risco citogenético: DVd: 20,1 meses Vd: 8,4 meses HR: 0,20; IC 95%; 0,06 – 0,62; p = 0,026
Spencer e cols. (2018) (80)	Análise exploratória com follow-up de 19,4 meses do estudo CASTOR (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	SLP uma linha prévia de terapia DVd: NA Vd: 7,9 meses HR: 0,19; IC 95%, 0,12 - 0,29; p < 0,0001
Hungria e cols. (2021) (81)	Análise exploratória com follow-up de 40,0 meses do estudo CASTOR (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	<i>Idem Estudo CASTOR</i> (61)	QVRS população ITT* As ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L mostraram que a QVRS foi mantida durante o tratamento para ambos os grupos. Não foram observadas diferenças significativas nas alterações médias dos mínimos quadrados no <i>baseline</i> entre DVd e Vd em nenhum momento para as pontuações do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 ou para a pontuação do utilitária do EQ-5D-5L.

Vd, bortezomibe e dexametasona; DVd. Daratumumabe + Vd; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; EAG, evento adverso grave; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; HR, *hazard ratio*; ECR, estudo clínico randomizado; RC, resposta completa; TRG, taxa de resposta global; RPMB, resposta parcial muito boa.

*48,6% (n=122) dos pacientes da população ITT eram pacientes de uma linha prévia no grupo DVd e 45,7% (n=113) no grupo Vd.

6.10.2 Descrição das publicações incluídas

Palumbo e cols. (2016) – estudo pivotal (CASTOR) (61)

CASTOR é um estudo clínico randomizado de fase III, multicêntrico, aberto, com objetivo de comparar a eficácia e segurança do regime com DVd em comparação com Vd para pacientes com MMRR.

Métodos

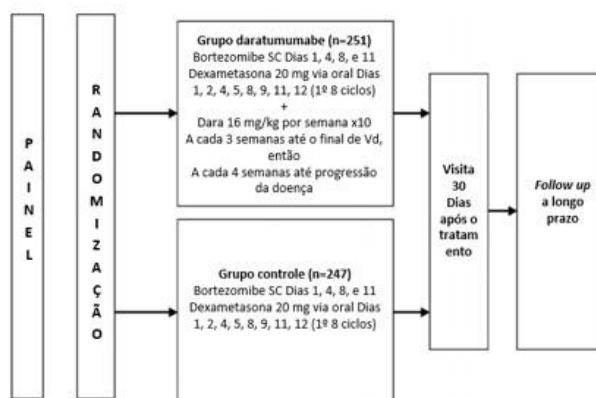
Foram elegíveis pacientes com MMRR que receberam pelo menos uma linha de terapia prévia, que obtiveram resposta parcial para um ou mais tratamentos prévios e apresentaram progressão da doença de acordo com critérios do IMWG.

A população de análise primária foi a população com intenção de tratar (ITT), que incluiu todos os indivíduos randomizados. No protocolo do estudo foram planejadas análises de subgrupo pré-especificadas para os desfechos de eficácia (SLP, SG e TRG) para pacientes que receberam uma linha prévia de tratamento. Na randomização, estratificada pelo *International Staging System* (ISS), o número de linhas prévias também foi considerado (1 vs. 2 ou 3 vs. >3), assim como o uso prévio de bortezomibe (não vs. sim). Os desfechos de segurança foram avaliados para a população ITT.

O desfecho primário do estudo foi SLP, definida como o tempo desde a data de randomização até a data de progressão da doença ou morte, o que ocorrer primeiro. Os desfechos secundários de eficácia incluíram o tempo até a progressão da doença, TRG, a proporção de pacientes que obtiveram RPMB, a duração da resposta, o tempo de resposta e a SG. O tempo até a progressão da doença subsequente foi um desfecho de eficácia exploratória.

Todos os pacientes receberam até 8 ciclos de Vd. Daratumumabe foi administrado em uma dose de 16 mg/kg a cada semana durante os ciclos 1 a 3, a cada 3 semanas durante os ciclos 4 a 8 e a cada 4 semanas até que o paciente retirasse o consentimento, ou apresentasse progressão da doença ou EAs inaceitáveis. Bortezomibe foi administrado por via subcutânea na dose de 1,3 mg/m² nos ciclos 1 a 8. Dexametasona foi administrada por via oral, na dose de 20 mg do primeiro ao último ciclo, conforme exemplificados na figura abaixo.

Figura 7. Desenho do estudo.



SC, subcutâneo.

Fonte: Palumbo e cols. (2016) (61).

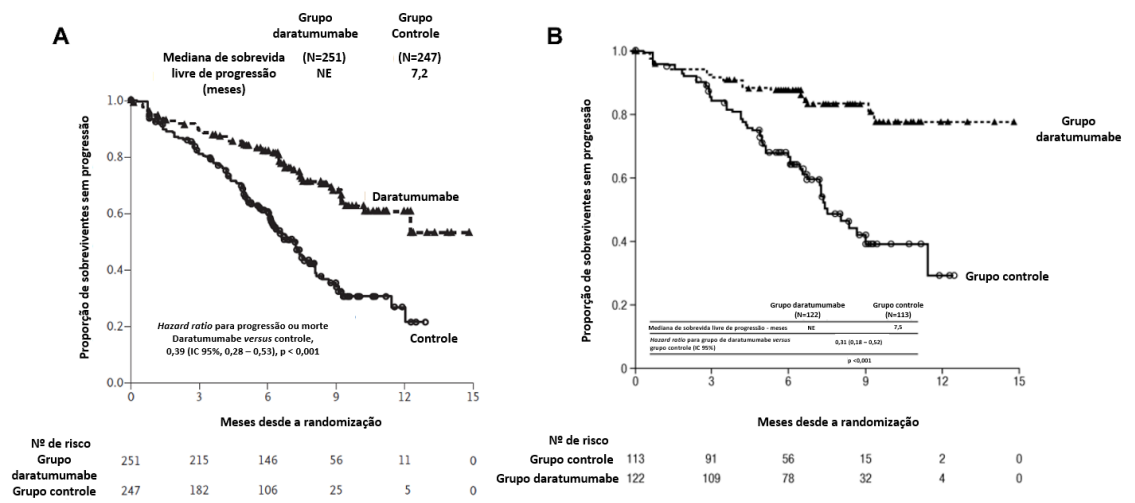
Resultados

No total, 498 pacientes com MMRR foram randomizados (1:1) para receber DVd (n=251) ou Vd (n=247). A mediana de idade dos pacientes foi de 64 (30-88) anos, sendo que 52,6% (n=132) pacientes no grupo de DVd e 50,6% (n=125) no grupo Vd tinham idade < 65 anos. Os pacientes apresentaram uma mediana de duas terapias prévias (1 – 9), onde 48,6% (n=122) pacientes no grupo DVd e 45,7% (n=113) no grupo Vd receberam apenas uma linha prévia de terapia. De maneira geral as características clínicas dos pacientes foram bem equilibradas entre os dois grupos.

Na população ITT, após uma mediana de acompanhamento de 7,4 (0,0 -12,0) meses, foi observada uma redução de 61,4% no risco de progressão ou morte com DVd. A mediana de SLP ainda não havia sido atingida no grupo DVd, enquanto no grupo de Vd foi de 7,2 meses (HR: 0,39; IC 95%: 0,28 - 0,53; p<0,0001) (Figura 8). A taxa de SLP em 12 meses, estimada com o uso do método de Kaplan-Meier, foi de 60,7% (IC 95%, 51,2 - 69,0) no grupo DVd em comparação com 26,9% (IC 95%, 17,1 - 37,5) no grupo Vd. As taxas de respostas apresentadas no estudo demonstraram a superioridade do esquema terapêutico DVd *versus* Vd, com a proporção de pacientes que alcançaram TRG de 82,9% no grupo DVd e 63,2% no grupo Vd (p < 0,001). Outras taxas também foram maiores no grupo tratado com DVd *versus* Vd, como RPMB (59,2% *versus* 29,1%; p < 0,0001) e RC (19,2% *versus* 9,0%; p < 0,0001).

Para a população ITT, a mediana de tempo para a primeira resposta foi de 0,9 meses no grupo DVd e 1,6 meses no grupo Vd, e a duração mediana da resposta foi maior no grupo DVd do que no grupo Vd (não alcançada (NA) [IC 95%, 11,5 meses – NA] *versus* 7,9 meses [IC 95%, 6,7 - 11,3]), respectivamente. Devido ao curto período de seguimento, a SG não foi alcançada em nenhum dos grupos de tratamento.

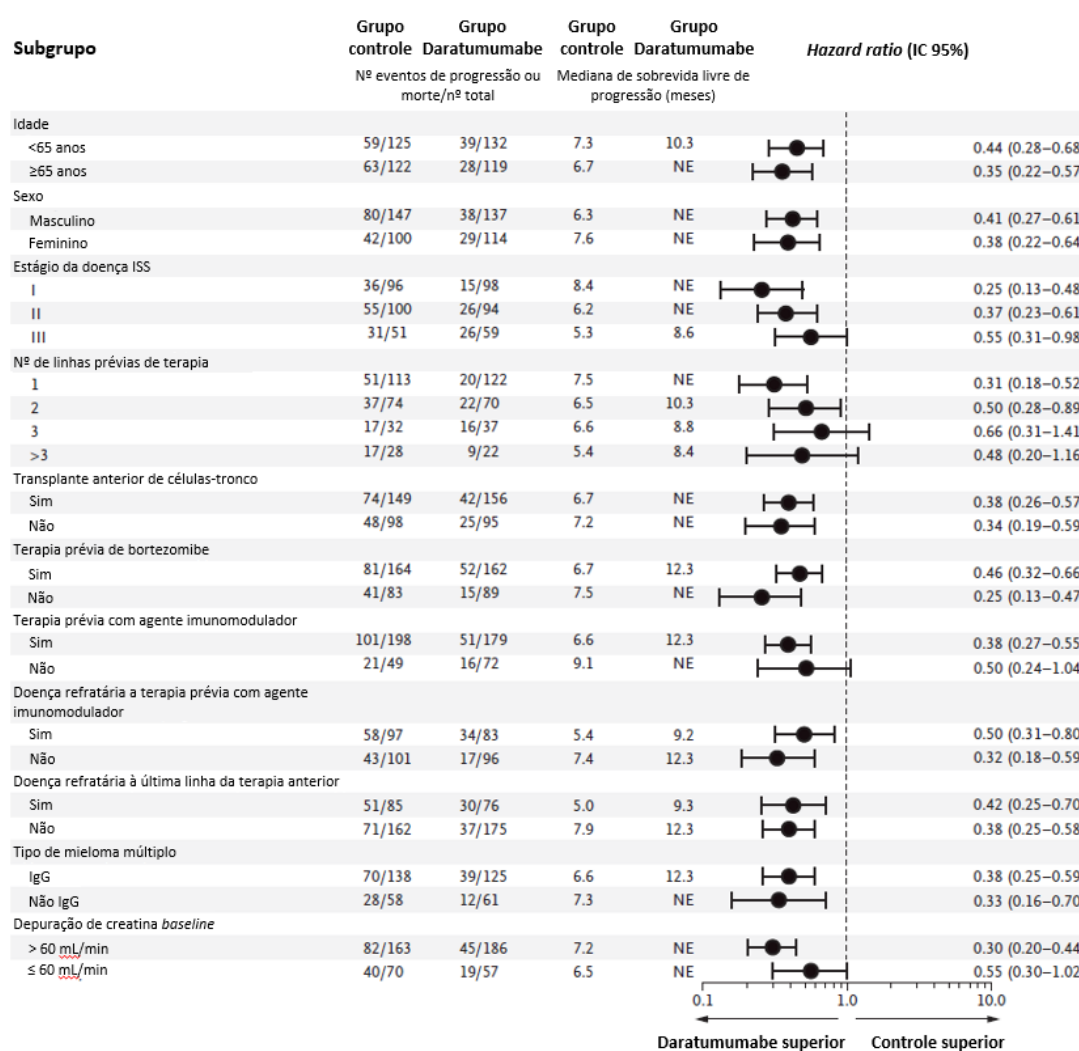
Figura 8. A. Sobrevida livre de progressão na população ITT. B. Sobrevida livre de progressão em pacientes com uma linha prévia de tratamento.



Fonte: Palumbo e cols. (2016) (61).

Para o subgrupo de pacientes que realizaram uma linha prévia de terapia, população estabelecida na pergunta PICO, o grupo tratado com Dvd demonstrou maior benefício ainda, apresentando um risco 69% menor de progressão da doença ou morte (HR: 0,31; IC 95%: 0,18 - 0,52) (Figura 9). Para o subgrupo de pacientes que utilizaram bortezomibe como terapia prévia, o benefício foi considerável, visto que houve redução de 54% de risco de progressão da doença ou morte (HR: 0,46; IC 95%: 0,32 - 0,66).

Figura 9. Análise de subgrupo da sobrevida livre de progressão.



Fonte: Palumbo e cols. (2016) (61).

Devido ao período de acompanhamento relativamente curto, o desfecho de SG não foi reportado nessa publicação.

Em relação à segurança, a maioria dos pacientes do grupo DVd e do grupo Vd apresentaram pelo menos um EA após o início do tratamento (98,8% e 95,4%, respectivamente). Taxas mais altas de EAs de grau 3 ou 4 foram observadas no grupo DVd (76,1% vs. 62,4%), dos quais três dos mais relatados foram trombocitopenia (45,3% e 32,9%, respectivamente), anemia (14,4% e 16,0%, respectivamente) e neutropenia (12,8% e 4,2%). Os EA 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).

Em resumo, entre os pacientes com MMRR, o tratamento com DVd resultou em SLP significativamente maior do que Vd isoladamente. O benefício foi mantido em todos os subgrupos, inclusive os pacientes que receberam uma linha prévia de terapia, com redução de

69% na progressão da doença ou morte. O estudo também identificou que reações relacionadas à infusão e taxas mais altas de trombocitopenia e neutropenia no grupo DVd.

Sonneveld e cols. (2022) – análise final de SG (82)

O estudo teve como objetivo reportar os dados de eficácia e segurança na análise final de SG após aproximadamente seis anos de acompanhamento do estudo CASTOR (61).

Na análise final de SG, foi realizada uma análise estratificada de SG pré-estabelecida no protocolo. Os fatores de estratificação incluíram estadiamento ISS (I, II, III), número de linhas de terapia anteriores (1 vs. 2 ou 3 vs. >3) e tratamento prévio com bortezomibe (não vs. sim).

Tabela 8. Características demográfica e clínica dos pacientes no baseline

	DVd (n = 251)	Vd (n = 247)
Idade (anos)		
Mediana (faixa)	64 (30-88)	64 (33-85)
Distribuição – n° (%)		
<65 anos	132 (52,6)	125 (50,6)
65–74 anos	96 (38,2)	87 (35,2)
≥75 anos	23 (9,2)	35 (14,2)
Estágio ISS, n (%)^a		
I	98 (39)	96 (39)
II	94 (37)	100 (40)
III	59 (24)	51 (21)
Mediana (faixa) tempo para o diagnóstico, anos	3,87 (0,7-20,7)	3.72 (0,6-18,6)
Linhas de terapias prévias, n (%)		
1	122 (48,6)	113 (45,7)
2	70 (27,9)	74 (30,0)
3	37 (14,7)	32 (13,0)
>3	22 (8,8)	28 (11,3)
IP prévio, n (%)	169 (67)	172 (70)
Bortezomibe prévio	162 (65)	164 (66)
IMiD prévios, n (%)	179 (71)	198 (80)
Talidomida prévia	125 (50)	121 (49)
Lenalidomida prévia	89 (35)	120 (49)
IP + IMiD prévios, n (%)	112 (45)	129 (52)
Refratário à lenalidomida, n (%)	60 (24)	81 (33)
Risco de perfil citogenético, n/N (%)^b		
Risco padrão	140/181 (77)	137/174 (79)
Alto risco	41/181 (23)	37/174 (21)

DVd, daratumumabe, bortezomibe, eand dexametasona; IMiD, agentes imunomoduladores; ISS, *International Staging System*; IP, inibidores de proteassoma; Vd, bortezomibe e dexametasona.

^aISS O estadiamento foi baseado na combinação dos níveis séricos de b₂-microglobulina e albumina.

^b O risco citogenético foi avaliado localmente por hibridização *in situ* de fluorescência ou teste de cariótipo; alto risco foi definido como a presença de t(4;14), t(14;16) ou del17p.

Fonte: estudo CASTOR (61,82).

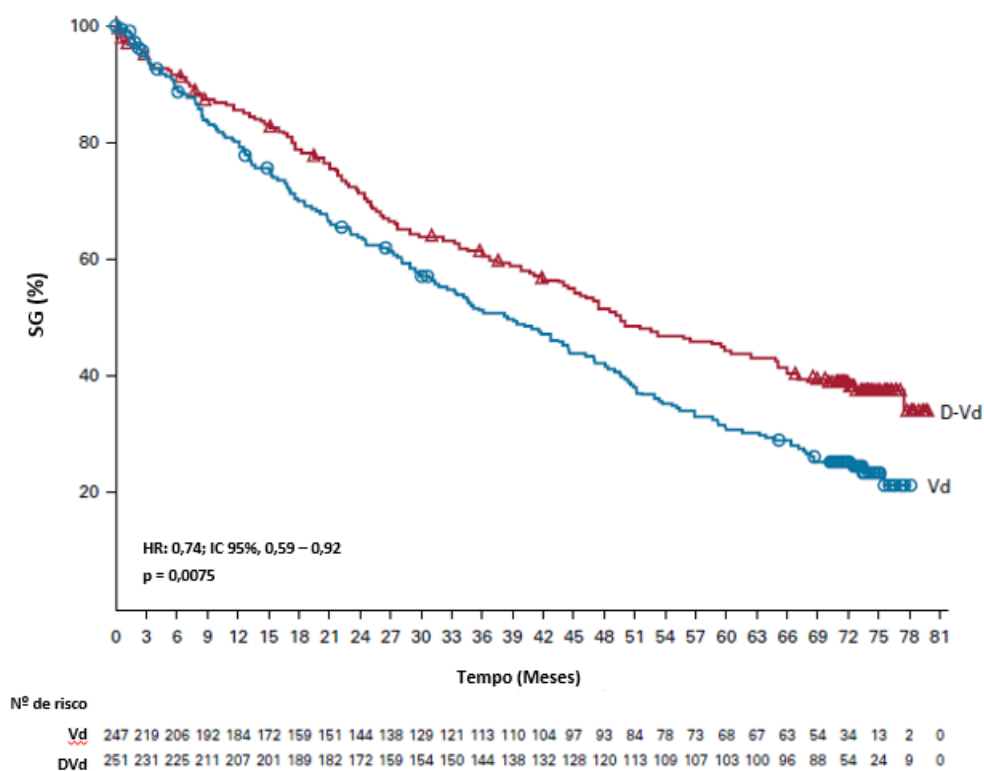
Até a data de corte, 28 de junho de 2021, com uma mediana de *follow-up* do estudo de 72,6 (0,0 – 79,8) meses, 59,0% (148/251) dos pacientes no grupo DVd e 69,2% (171/247) dos pacientes no grupo Vd haviam morrido.

Para a população ITT, os pacientes tratados com DVd atingiram a mediana de SG de 49,6 (IC 95%, 42,2 – 62,3) meses *versus* 38,5 (IC 95%, 31,2 – 46,2) meses no grupo tratado com Vd, representando uma redução de 26% no risco de morte no grupo tratado com daratumumabe (HR: 0,74; IC 95%: 0,59 – 0,92; $p = 0,0075$; Figura 10).

Análises de subgrupos pré-especificadas mostraram a melhora de SG para pacientes no grupo DVd *versus* pacientes no grupo Vd na maioria dos subgrupos de pacientes (Figura 11). Notavelmente, o benefício mais marcante do tratamento com DVd foi o aumento significativo de SG em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia, onde a mediana de SG ainda não foi atingida *versus* 47 meses no grupo Vd, com a redução de 44% no risco de morte no grupo tratado com daratumumabe (HR: 0,56; IC 95%: 0,39– 0,80; $p = 0,0013$; Figura 11).

Para aqueles pacientes que tiveram como terapia prévia bortezomibe, a redução do risco de morte foi de 19%, quando comparado a Vd, demonstrando a resultado importante com o tratamento com DVd (HR: 0,56; IC 95%: 0,39– 0,80; Figura 11).

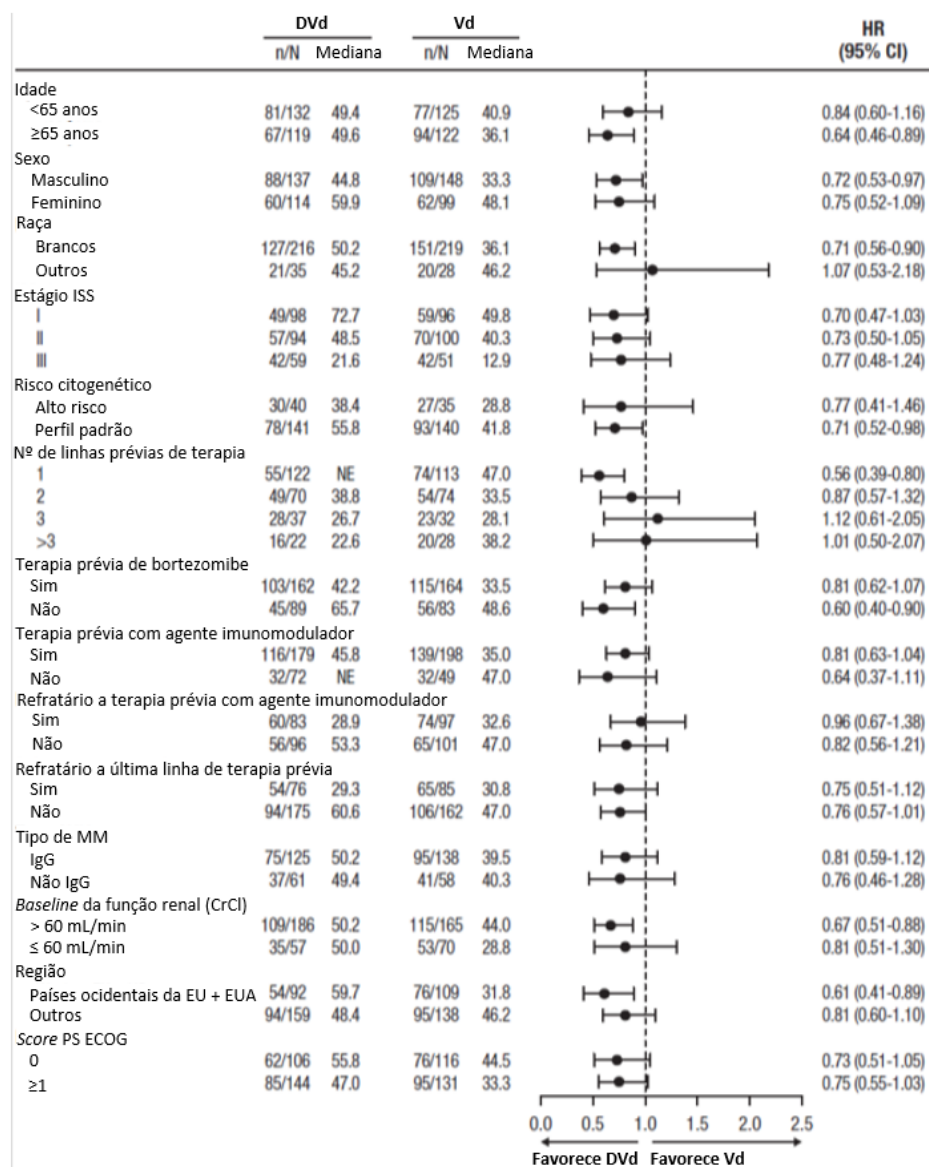
Figura 10. Sobrevida global para população ITT.



SG, sobrevida global;; DVd, daratumumabe, bortezomibe e dexametasona; Vd, bortezomibe e dexametasona; HR: *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Sonneveld e cols. (2022) (82).

Figura 11. Análise de subgrupo da sobrevida global.

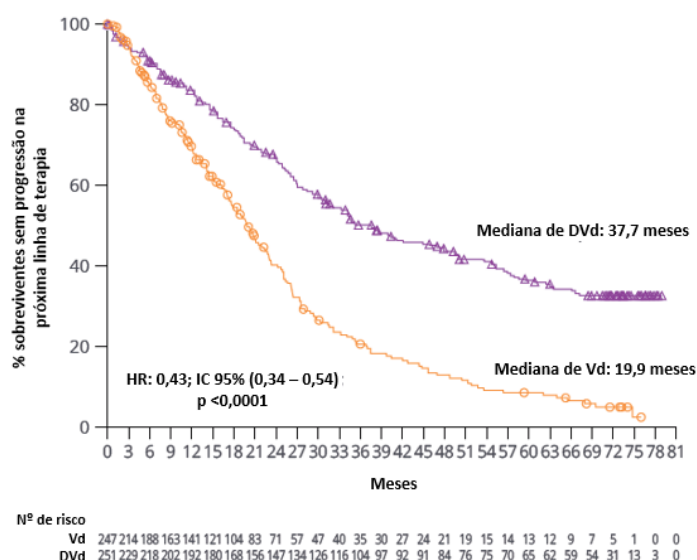


Fonte: Adaptado de Sonneveld e cols. (2022) (82).

A mediana de SLP2 na população ITT apresentou resultados significativamente melhores no grupo DVd, com mediana de 37,7 meses para o grupo tratado com DVd *versus* 19,9 meses no grupo de Vd (HR: 0,43; IC 95%: 0,34 – 0,54; $p < 0,0001$) (figura 12). Esses resultados de SG também reforçam aqueles da análise de SLP atualizada anterior (acompanhamento médio, 50,2 meses), que mostrou o benefício de SLP mais pronunciado do grupo DVd em pacientes que receberam uma linha anterior de terapia, com uma redução de 79% no risco de progressão da

doença ou morte *versus* Vd sozinho (mediana, 27,0 *versus* 7,9 meses; HR: 0,21; IC 95%, 0,15 - 0,31; $p < 0,0001$).

Figura 12. Sobrevida livre de progressão dois (SLP2) na população ITT.



ITT, intenção de tratar; DVd, daratumumabe, bortezomibe e dexametasona; Vd, bortezomibe e dexametasona; HR: *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Sonneveld e cols. (2022) (82).

Como desfecho secundário, a negatividade de doença residual mínima (DRM) foi avaliada em pacientes com suposta RC, em pacientes que alcançaram RC (incluindo pacientes com $\geq$ RPMB), no ciclo 9 e 15 e a cada 12 meses após RC até o fim do tratamento. DRM refere-se ao pequeno número de células malignas abaixo do limite de detecção disponível com avaliação morfológica convencional (64). No MM, a DRM refere-se a células de mieloma que estão presentes na medula óssea após uma resposta clínica e o paciente estar em remissão. Essas células residuais do mieloma são clinicamente relevantes, pois podem levar à progressão e recidiva da doença. Com isso, a negatividade da DRM indica um resultado importante a longo prazo (94,95).

Para a população ITT, os pacientes foram considerados positivos para DRM se tivessem um resultado de teste positivo para DRM ou não tivessem avaliação de DRM. Taxas significativamente mais altas de negatividade da DRM (limiar de sensibilidade de 10^{-5}) foram alcançadas com DVd *versus* Vd (15,1% *versus* 1,6%; $p < 0,0001$). A negatividade da DRM foi associada à melhora da SG, independentemente do grupo de tratamento.

Em relação aos desfechos de segurança, EAs de graus 3 e 4 ocorreram em 29,6% (72) pacientes no grupo DVd e 19,0% (45) pacientes no grupo Vd, sendo que a trombocitopenia o evento mais comum em ambos os grupos. EAs graves ocorreram em 134 (55,1%) pacientes no

grupo DVd e 81 (34,2%) pacientes no grupo Vd, sendo pneumonia o EA mais comum (10,7% e 10,1%, respectivamente). A incidência de descontinuação nos tratamentos devido aos EAs foi baixa e similar entre os grupos (DVd: 10,7%; Vd: 9,3%), conforme mostrado na tabela a seguir.

Tabela 9. EAs mais comuns (>15% dos pacientes) e grau 3 ou 4 (>5% dos pacientes) na população de segurança.

EAs, n (%)	EAs de todos os graus		Grau 3 ou 4	
	DVd (n=243)	VD (n=237)	DVd (n=243)	VD (n=237)
Hematológico				
Trombocitopenia	145 (59,7)	105 (44,3)	112 (46,1)	78 (32,9)
Anemia	73 (30,0)	75 (31,6)	39 (16,0)	38 (16,0)
Neutropenia	48 (19,8)	23 (9,7)	33 (13,6)	11 (4,6)
Linfopenia	33 (13,6)	9 (3,8)	25 (10,3)	6 (2,5)
Não hematológico				
Neuropatia periférica sensorial	122 (50,2)	90 (38,0)	11 (4,5)	16 (6,8)
Infecção do trato respiratório superior	90 (37,0)	43 (18,1)	6 (2,5)	1 (0,4)
Diarreia	88 (36,2)	53 (22,4)	10 (4,1)	3 (1,3)
Tosse	71 (29,2)	30 (12,7)	0	0
Fadiga	57 (23,5)	58 (24,5)	13 (5,3)	8 (3,4)
Constipação	56 (23,0)	38 (16,0)	0	2 (0,8)
Dor nas costas	54 (22,2)	24 (10,1)	6 (2,5)	3 (1,3)
Artralgia	49 (20,2)	14 (5,9)	4 (1,6)	0
Edema periférico	48 (19,8)	20 (8,4)	1 (0,4)	0
Dispneia	47 (19,3)	21 (8,9)	10 (4,1)	2 (0,8)
Febre	46 (18,9)	28 (11,8)	5 (2,1)	3 (1,3)
Insônia	44 (18,1)	36 (15,2)	2 (0,8)	3 (1,3)
Pneumonia	40 (16,5)	32 (13,5)	26 (10,7)	24 (10,1)
Bronquite	38 (15,6)	15 (6,3)	7 (2,9)	3 (1,3)
Náusea	37 (15,2)	27 (11,4)	2 (0,8)	0
Hipertensão	30 (12,3)	8 (3,4)	18 (7,4)	2 (0,8)
Astenia	27 (11,1)	37 (15,6)	2 (0,8)	5 (2,1)

Adaptado de Sonneveld e cols. (2022) (82).

Os autores concluíram que a SG de DVd é um benefício estatisticamente e clinicamente significativo quando comparado com Vd para pacientes com MMRR, representando uma redução de 26% no risco de morte em um acompanhamento mediano de 72,6 meses. Com o resultado mais pronunciado, a SG entre pacientes com uma linha prévia de terapia. Não foram identificadas diferenças em relação à segurança após o acompanhamento prolongado.

Mateos e cols. (2019) – acompanhamento de 3 anos (63)

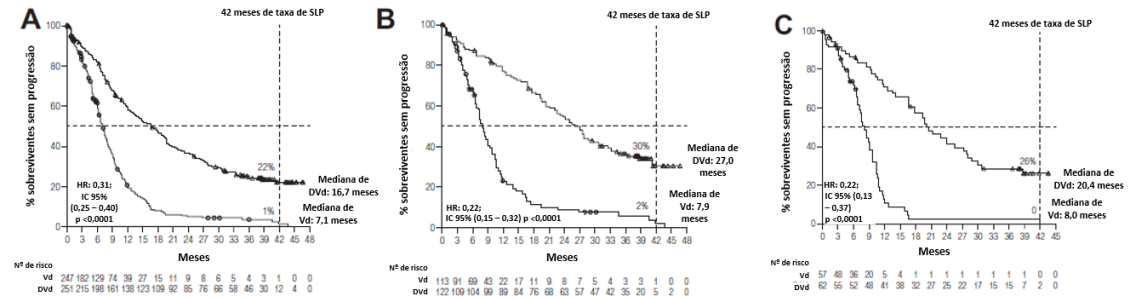
Na atualização de três anos do estudo CASTOR (61), a mediana de duração de tratamento foi de 13,4 meses (0-46,6 meses) para os 243 pacientes tratados com DVd na

população ITT. Adicionalmente, os pacientes desta população receberam uma mediana de 23 (1-58) infusões de daratumumabe.

Após uma mediana de acompanhamento de 40,0 meses na população ITT a mediana de SLP foi de 16,7 meses no grupo DVd *versus* 7,1 no grupo Vd (HR: 0,31; IC 95%: 0,25 - 0,40; $p < 0,0001$), com uma redução de risco de progressão da doença ou morte de 69% no grupo tratado com daratumumabe.

Para o desfecho de SLP, a magnitude do efeito do tratamento com DVd foi ainda maior no subgrupo de pacientes que receberam uma linha prévia de terapia, com uma mediana de SLP foi de 27,0 meses para DVd *versus* 7,9 meses para Vd. A redução do risco de progressão da doença ou morte foi de 78% (HR: 0,22; IC 95%: 0,15 - 0,32; $P < 0,0001$), conforme demonstrado na Figura 13. A taxa de SLP foi de 2% para Vd *versus* 30% para DVd. Assim como pacientes previamente tratados com bortezomibe, que apresentaram uma redução de 78% (HR: 0,22; IC 95%: 0,13 - 0,37; $P < 0,0001$) e uma mediana de SLP de 20,4 meses para DVd *versus* 8,0 meses para Vd.

Figura 13. (A) Sobrevida livre de progressão ITT, (B) SLP em pacientes com uma linha prévia de tratamento, (C) SLP para pacientes com 1 linha anterior de terapia que foram tratados com bortezomibe.



SLP, sobrevida livre de progressão; ITT, intenção de tratar; DVd, daratumumabe, bortezomibe e dexametasona; Vd, bortezomibe e dexametasona; HR: *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; NR, não alcançada.
Fonte: Mateos e cols. (2019) (63).

Assim como os dados reportados anteriormente, a TRG foi significativamente melhorada com DVd *versus* Vd na população ITT e para população que recebeu apenas uma linha prévia de terapia, assim como a RPMB e RC, como apresentado na Tabela 10. O tempo até a primeira resposta foi significativamente mais rápido para pacientes que receberam DVd do que Vd, com uma mediana de 0,85 meses no grupo DVd *versus* 1,61 meses no grupo Vd (HR: 1,88; IC 95%: 1,51- 2,35; $p < 0,0001$).

Tabela 10. Taxas de resposta na população ITT e em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia.

	População ITT	Subgrupo 1PL
--	---------------	--------------

	DVd	Vd	p valor	DVd	Vd	p valor
Resposta, n (%)^a	n = 240	n = 234		n = 119	n = 109	
TRG	203 (85)	148 (63)	< 0,0001	109 (92)	81 (74)	0,0007
≥CR	72 (30)	23 (10)	< 0,0001	51 (43)	16 (15)	< 0,0001
≥RPMB	151 (63)	68 (29)	< 0,0001	91 (77)	46 (42)	< 0,0001
DRM- negativo (10⁻⁵)^b	n = 251	n = 247		n = 122	n = 113	
N (%)	35 (14)	4 (2)	< 0,000001	24 (20)	3 (3)	0,000025

RC, resposta completa; DRM, doença residual mínima; TRG, taxa de resposta global; RP, resposta parcial; RCr, resposta completa rigorosa; RPMB, resposta parcial muito boa.

^aPopulação avaliável por resposta.

^bPopulação ITT

Fonte: Adaptado de Mateos e cols. (2019) (63).

Não foram encontradas novas preocupações relacionadas à segurança, obtendo resultados similares a análise anterior. O EA grau 3 ou 4 mais comum (≥10% dos pacientes) nos tratamentos com DVd *versus* Vd foram trombocitopenia (46% *versus* 33%), anemia (16% *versus* 16%) e pneumonia (10% *versus* 10%).

Com isso, os autores concluem que o acompanhamento prolongado demonstrou melhorias significativas na SLP, TRG e DRM foram observadas para pacientes com RRMM tratados com DVd *versus* Vd sozinho, e foram especialmente pronunciadas em pacientes com uma linha prévia de terapia.

Spencer e cols. (2018) – análise atualizada do CASTOR (80)

Esta análise atualizada fornece um acompanhamento adicional de 12 meses para eficácia e segurança em comparação com a análise primária, incluindo SLP atualizada na ITT e apresenta uma análise exploratória *post hoc* de CASTOR (61) para identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar ainda mais com o tratamento de DVd.

Após uma mediana de acompanhamento de 19,4 (0 - 27,7) meses, o tratamento com DVd prolongou a mediana de SLP em 16,7 *versus* 7,1 meses com Vd (HR: 0,31; IC 95%, 0,24 - 0,39; p < 0,0001), demonstrando também maior TRG (83,8% *versus* 63,2%; p < 0,0001). As taxas de SLP em 18 meses foram de 48,0% e 7,9%, respectivamente.

O benefício de SLP de DVd foi ainda mais evidente em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia *versus* Vd, mediana de SLP não alcançada *versus* 7,9 meses (HR: 0,19; IC 95%, 0,12 - 0,29; p < 0,0001). Reduzindo em 81% no risco de progressão da doença ou morte com 18 meses de SLP de 68,0% *versus* 11,5%, respectivamente. Para pacientes que receberam a terapia anterior com base em bortezomibe, obteve uma mediana de SLP de 12,1 meses no grupo DVd

versus 6,7 meses no grupo Vd. Demonstrando uma redução de 65% no risco de progressão da doença ou morte (HR: 0,35; IC 95%, 0,26 - 0,46).

Como estudos anteriores demonstraram uma correlação entre a negatividade da DRM e a SG, isso pode se traduzir em melhores resultados de SG após um acompanhamento mais longo para pacientes tratados com DVd. Respostas mais profundas ao tratamento com DVd foram associadas a taxas de DRM negativa significativamente mais altas (> 4 vezes) em sensibilidades de 10^{-5} e 10^{-6} *versus* Vd. Os resultados de TRG também resultaram em uma melhora significativa com DVd *versus* Vd (83,8% *versus* 63,2%; $p < 0,0001$).

Dentro da população de segurança (DVd, n=243; Vd, n=237), um acompanhamento mais longo revelou um perfil de tolerabilidade consistente com a análise primária e nenhuma nova toxicidade emergente. Entre os eventos EAs mais comuns ($\geq 15\%$) foram trombocitopenia e anemia. Entre os EAs não hematológicos mais comuns ($\geq 15\%$) estavam neuropatia sensorial periférica, diarreia, infecção do trato respiratório superior e tosse.

Nesse período, todos os pacientes em ambos os grupos descontinuaram ou completaram o tratamento com Vd pelo protocolo. No grupo DVd, 41% dos pacientes permaneceram em monoterapia com daratumumabe e 64 pacientes do grupo Vd optaram por receber daratumumabe monoterapia após a progressão da doença.

Em conclusão, a descoberta de benefício significativo de DVd sobre Vd foi confirmada independentemente do histórico de tratamento ou risco citogenético. É importante ressaltar que esse benefício clínico foi alcançado sem problemas de segurança emergentes ou diminuição na QVRS. Fornecendo suporte adicional para a adição de daratumumabe a um regime padrão de tratamento em MMRR, particularmente na primeira recaída.

Weisel e cols. (2020) - análise de subgrupo de acordo com o risco citogenético (79)

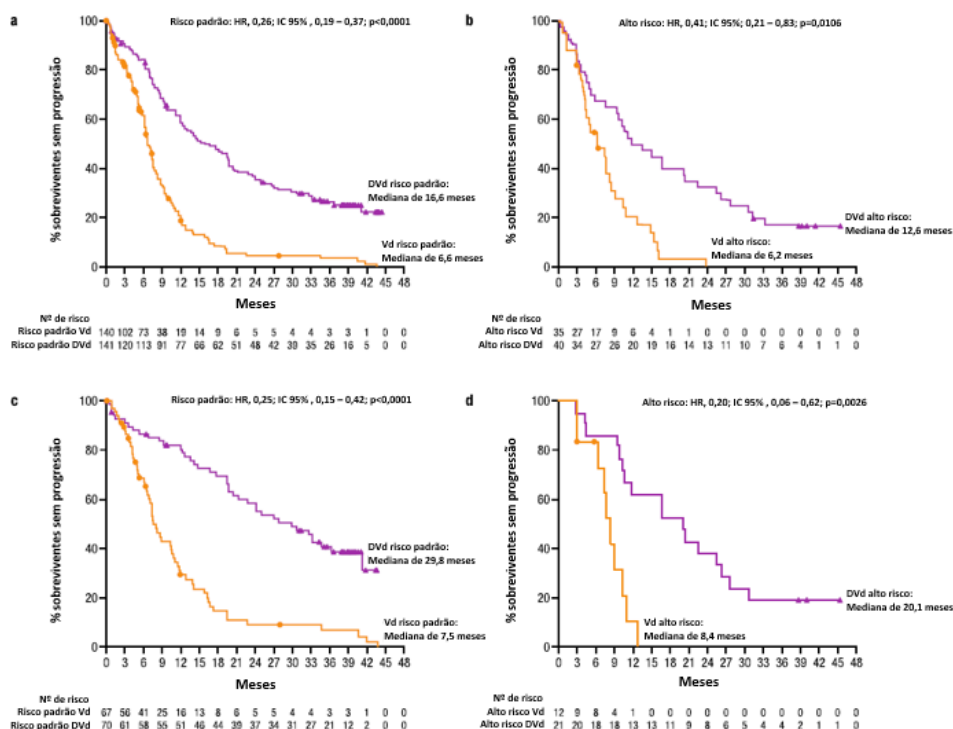
O estudo teve como objetivo analisar subgrupos baseado no perfil citogenético, após uma mediana de *follow-up* de 40,0 meses. Um total de 356/498 (71%) pacientes foram submetidos a testes citogenéticos. Os pacientes classificados como de alto risco tinham anormalidades citogenéticas nos genes t(4;14), t(14;16) ou del17p.

Dentre os 498 pacientes randomizados, 40 (16%) pacientes do grupo DVd e 35 (14%) pacientes do grupo Vd apresentaram alto risco citogenético e um total de 141 (56%) pacientes no grupo DVd e 140 (57%) pacientes no grupo Vd apresentaram risco citogenético padrão.

Para pacientes com perfil citogenético padrão, o tratamento com DVd prolongou a mediana de SLP em 16,6 meses *versus* 6,6 meses para Vd (HR: 0,26; IC 95%: 0,19 – 0,37; $p < 0,0001$; Figura 14). Semelhante benefício foi observado para os pacientes avaliados com alto risco citogenético (12,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,41; IC 95%, 0,21 – 0,83; $p = 0,0106$; Figura 14).

Entre os pacientes que receberam apenas uma linha prévia de terapia, o tratamento com DVd obteve um resultado ainda mais prolongado, aumentando a mediana de SLP em 22,3 meses para os diagnosticados com perfil citogenético padrão (29,8 meses *versus* 7,5 meses; HR: 0,25; IC 95%; 0,15 – 0,42; $p < 0,0001$) e 11,7 meses para o alto risco citogenético (20,1 meses *versus* 8,4 meses; HR: 0,20; IC 95%: 0,06 – 0,62; $p = 0,0026$; Figura 14).

Figura 14. SLP com base no *status* de perfil citogenético. SLP na população de risco ITT/biomarcador (pacientes na população ITT que preencheram os critérios de biomarcadores para avaliação de risco): a) pacientes com perfil citogenético padrão e b) pacientes de alto perfil citogenético. SLP em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia: c) pacientes de risco citogenético padrão e d) pacientes de alto risco citogenético.



SLP, sobrevida livre de progressão; ITT, intenção de tratar; DVd, daratumumabe, bortezomibe e dexametasona; Vd, bortezomibe e dexametasona; HR: *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança.
Fonte: Weisel e cols. (2020) (79).

Uma maior TRG foi alcançada com DVd *versus* Vd incluindo $\geq$ RC e $\geq$ RPMB, descrito na Tabela 11. . A mediana de tempo para $\geq$ RPMB foi reduzido com o uso de DVd em comparação com Vd em pacientes com risco citogenético padrão (3,5 meses *versus* não estimável; HR: 2,16; IC 95%, 1,46 – 3,20; $p < 0,0001$) e alto risco citogenético (3,5 meses *versus* 6,2 meses; HR: 1,96; IC 95%, 0,86 - 4,45; $p = 0,1004$).

Tabela 11. Taxas de resposta na população ITT e em pacientes que receberam uma linha prévia de terapia.

	Risco padrão			Alto risco ^a		
	DVd	Vd	<i>p valor</i>	DVd	Vd	<i>p valor</i>
Resposta, n (%)^b	N=135	N=134		N=39	N=34	
TRG	133 (84)	83 (62)	< 0,0001	33 (85)	19 (56)	0,0512
$\geq$RC^c	38 (28)	13 (10)		11 (28)	2 (6)	
$\geq$VGPR^d	83 (62)	38 (28)	< 0,0001	23 (59)	11 (32)	0,1259
RP	30 (22)	45 (34)		10 (26)	8 (24)	
DRM-negativo (10^{-5})^e						
N (%)	16 (11)	4(3)	0,0091	6 (15)	0	0,0271
Negatividade de DRM sustentada ($\geq$ 6 meses), n (%)	9 (6)	3 (2)	0,1374	5 (13)	0	0,0569
Negatividade de DRM sustentada ($\geq$ 12 meses), n (%)	2 (1)	0	0,4982	3 (8)	0	0,2432

RC, resposta completa; DRM, doença residual mínima; TRG, taxa de resposta global; RP, resposta parcial; RCr, resposta completa rigorosa; RPMB, resposta parcial muito boa.

^aPacientes com alto risco citogenético foi definido como a presença de t(4;14), t(14;16) ou del17p. .

^bPopulação avaliável por resposta

^c $\geq$ RC = RCr + RC

^d $\geq$ RPMB = RCr + RC + RPMB

^ePopulação ITT (risco padrão: DVd, n = 141; Vd, n = 140; alto risco: DVd, n = 40; Vd, n = 35)

Adaptado de Weisel e cols. (2020) (79).

O perfil de segurança de DVd em ambos os subgrupos de risco citogenético foi consistente com a população ITT do CASTOR (61), não sendo identificados novos EAs. O benefício de SLP de DVd sobre Vd foi especialmente pronunciado no subgrupo de pacientes que receberam uma linha prévia de terapia, reduzindo o risco de progressão da doença ou morte em 75% e 80% em pacientes com risco citogenético padrão e alto, respectivamente. DVd obteve respostas profundas em comparação com Vd, com taxas mais altas de $\geq$ RPMB e $\geq$ RC, independente do status de risco citogenético.

Hungria e cols. (2021) – análise de qualidade de vida (81)

O estudo desenvolvido por Hungria e cols. (2021) (81) teve como objetivo apresentar os desfechos relatados pelo paciente (PROs) em relação a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) durante o tratamento com daratumumabe no estudo CASTOR (61). Os PROs foram realizados para todos os pacientes do estudo, e foram avaliados usando o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer Core (EORTC QLQ-C30) e o questionário do sistema descritivo de 5 dimensões EuroQol (EQ-5D-5L).

As taxas de adesão ao PRO foram altas e semelhantes em ambos os grupos de tratamento em todos os momentos, com taxas >87% no *baseline* e >85% até o Ciclo 8. Embora as taxas de adesão tenham sido semelhantes entre os dois grupos de tratamento, mais pacientes no grupo DVd do que no grupo Vd permaneceram no tratamento do estudo e foram, portanto, elegíveis para completar as avaliações do PRO.

A mediana de tempo para uma mudança significativa na pontuação no estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi de 5,0 meses para o grupo DVd *versus* 5,1 meses no grupo Vd (HR: 0,99; IC 95%: 0,76 – 1,29; p = 0,9163). A mediana de tempo para piora significativa do escore estado de saúde global foi de 3,5 meses para o grupo DVd *versus* 3,7 meses no grupo Vd (HR: 0,93; IC 95%: 0,73 – 1,20; p = 0,5811).

Embora a mediana de alterações para cada grupo de tratamento como um todo não tenham atingido o limiar clinicamente significativo, as proporções de pacientes individuais com alterações no escore de estado de saúde geral de ≥ 10 pontos do *baseline* variaram de 21,2% a 32,0% no grupo DVd e de 28 1% a 29 4% no grupo Vd, diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas.

Para a ferramenta EQ-5D-5L *Utility Score*, a mediana de tempo para uma mudança significativa na pontuação foi de 5,0 meses para ambos os grupos de tratamento (HR:1,03; IC 95%; 0,79 – 1,35; p = 0,8072). A mediana de tempo para piora significativa foi de 3,6 meses para ambos os grupos de tratamento (HR:0,97; IC 95%; 0,75 – 1,25; p = 0,8054). As pontuações EQ-5D-5L seguiram um padrão semelhante às pontuações EORTC QLQ-C30, com alteração mediana de mínimos quadrados (IC 95%) desde o *baseline* de 1,4 (1,0 – 3,7) com DVd e 2,5 (5,6 – 0,7) com Vd (p = 0,0427) no Ciclo 8 de tratamento.

Após o ciclo 8, os PROs foram coletados apenas para pacientes do grupo DVd que continuaram em monoterapia com daratumumabe. As ferramentas EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-5L demonstraram que não houve alteração na QVRS dos pacientes nos primeiros oito ciclos de

terapia e depois disso, os pacientes tratados com daratumumabe em monoterapia a longo prazo relataram melhorias no *status* de saúde global e na dor. Esses resultados complementam os benefícios clínicos significativos observados com DVd em pacientes com MMRR.

Revisões sistemáticas com meta-análise

Conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de PTC (76), a inclusão de revisões sistemáticas deve ser priorizada. Desta forma, a busca realizada na literatura incluiu este tipo de estudo que trouxesse uma meta-análise dos dados e permitisse a comparação entre as intervenções. Foram incluídas 8 revisões sistemáticas com meta-análises em rede, sendo a maioria (83–85,88,89) identificadas anteriormente no relatório de daratumumabe (1), com a adição do estudo de Botta e cols. (2017) (90), Van Beurden-Tan 2022 (85) e Minakata 2023 (92). Cinco estudos (86,96–99) apresentados no relatório de daratumumabe não foram incluídos nesta análise por não preencherem os critérios de inclusão, os motivos são apresentados no ANEXO 2.

Na descrição a seguir, na Tabela 12, está uma síntese dos resultados das meta-análises incluídas neste PTC onde são reportados apenas os resultados comparados a terapias disponíveis no SUS. Os dados de SG do estudo CASTOR (64) foram publicados recentemente e, portanto, não foram incluídos nas revisões sistemáticas, que tiveram limite de busca variando entre março de 2016 até dezembro de 2020.

A confiabilidade geral das revisões sistemáticas com meta-análises adicionadas, avaliadas através do AMSTAR – 2 (78), foram avaliadas como criticamente baixas devido a própria metodologia de cada uma. Contudo, o resultado da avaliação não altera a qualidade da evidência incluída nas meta-análises, como o estudo clínico randomizado de fase III (61), mesmo estudo escolhido para a avaliação publicada no Relatório de Recomendação nº 702 em fevereiro de 2022 (1) e evidência principal deste PTC, que apresenta uma alta qualidade da evidência após avaliação feita pela ferramenta GRADE (100).

Tabela 12. Síntese dos resultados de revisões sistemáticas com meta-análises.

	Dhaka 2020 (89)	Weisel 2019 (84)	Luo 2018 (83)	Maiese 2018 (88)	Botta 2017 (90)	Van Beurden-Tan 2017 (85)	Van Beurden-Tan 2022 (91)	Minakata 2023 (92)
Delineamento	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede
Limite da busca	Jul 2018	Nov 2016	Jun 2017	Set 2016	Jun 2016	Mar 2016	Abr 2020	Fev 2022
População	Pacientes adultos com MMRR	Pacientes adultos com diagnóstico primário de MMRR	Pacientes adultos com MMRR	Pacientes adultos com MMRR	Pacientes adultos com MMRR	Pacientes adultos com MMRR	Pacientes adultos com MMRR	Pacientes adultos com MMRR
Comparadores elegíveis	d (referência)	Vd, CVd	d (referência)	Vd	Vd/d	d (referência)	d (referência)	d (referência)
Principais resultados	SLP <u>DVd</u> HR: 0,25 (IC 95%; 0,17 – 0,38) SUCRA 0,78 Melhor dentre as opções de tratamento elegíveis em comparação com dexametasona em monoterapia.	SLP <u>DVd versus Vd</u> HR: 0,33 (ICr 95%; 0,26 – 0,42) <u>DVd versus CVd</u> HR: 0,46 (ICr 95% 0,26 - 0,82) SLP na subpopulação que recebeu uma linha prévia de terapia <u>DVd versus Vd</u>	SLP <u>DVd</u> HR: 0,31 (ICr 95%; 0,18 – 0,52) Melhor dentre as opções de tratamento elegíveis em comparação com dexametasona em monoterapia (VTd, VDoxLP, Td, Vd)	SLP <u>DVd versus Vd</u> HR: 0,31 (IC 95%; 0,24 – 0,39) SUCRA 0,999 SLP na subpopulação que recebeu uma linha prévia de terapia	SLP <u>DVd</u> HR: 0,39 (IC 95%; 0,28 – 0,53) SUCRA 0,834 Melhor dentre as opções de tratamento elegíveis (Vd,d)	SLP <u>DVd</u> HR: 0,27 (ICr 95%; 0,18 – 0,38) Melhor dentre as opções de tratamento elegíveis em comparação com dexametasona em monoterapia (VDoxLP, VTd, Vd, Td)	TRG <u>DVd</u> SUCRA 69% (ICr 95%; 60% [45% - 76%]) RC <u>DVd</u> SUCRA 76% (ICr 95%; 27% [10% - 53%]) Melhor dentre as opções de tratamento elegíveis em comparação com dexametasona em	SLP <u>DVd</u> HR: 0,22 (IC 95%; 0,14 – 0,35)

(VDoxLP, VTd, V, Vd, T, Td)		HR: 0,21(ICr 95%; 0,15 – 0,30)	TAP <u>DVd</u>	<u>DVd versus</u> <u>Vd</u>	monoterapia (VDoxLP, VTd, Vd, Td)			
			HR: 0,17 (ICr 95%; 0,10 – 0,26)	HR: 0,19 (IC 95%; 0,12 – 0,29) SUCRA 0,999				
			Melhor dentre as opções de tratamento elegíveis em comparação com dexametasona em monoterapia (VDoxLP, VTd, Vd, Td)					
EAs	SUCRA: 0,20	NA	NA	NA	SUCRA 0,381	NA	NA	NA

IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; HR: *hazard* ratio; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; RC, resposta completa; TRG, taxa de resposta global; NA, não avaliado; DVd, daratumumabe + Vd; Vd, bortezomibe e dexametasona; CVd, ciclofosfamida + Vd ; FVd, panobisnotate + Vd ;Kd,carfilzomibe e dexametazona; DoxLP: doxorrubicina lipossomal peguilada.

Nota: Quanto maior o valor de SUCRA (ou seja, mais próximo de 1), melhor a classificação da intervenção.

6.11 Avaliação do risco de viés

Os desfechos de SG, SLP, EAs e QVRS foram avaliados quanto ao risco de viés. No protocolo do estudo o subgrupo 1LP foi pré-especificado para os desfechos de SLP, SG e TRG. Dessa maneira os dados foram analisados de acordo com um plano pré-estabelecido que foi finalizado antes que resultados não cegos estivessem disponíveis para análise. Com isso, a avaliação do risco de viés não foi impactada. O estudo CASTOR (61) apresentou risco de viés global baixo para os desfechos de eficácia e segurança, como SLP, SG e EAs em todos os domínios: randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração e seleção (Tabela 13). A ausência de cegamento não é uma preocupação para desfechos como mortalidade e dados laboratoriais, como os EAs hematológicos.

O desfecho de QVRS é um desfecho exploratório, reportado pelo paciente, por esse motivo o conhecimento sobre a intervenção administrada pode ter influenciado nos relatos dos pacientes e então nos resultados do desfecho, gerando algumas preocupações quanto ao risco de viés. A avaliação completa é apresentada no ANEXO 3.

Tabela 13. Critérios do Risco de Viés Geral.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
CASTOR	Dvd	Vd	SLP	1	+	+	+	+	+	+	+
CASTOR	Dvd	Vd	SG	1	+	+	+	+	+	+	+
CASTOR	Dvd	Vd	QVRS	1	+	+	+	!	!	!	!
CASTOR	Dvd	Vd	EAs	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco |

! Algumas preocupações |

- Alto risco |

D1 Processo de randomização

D2 Desvios das intervenções pretendidas

D3 Dados perdidos do desfecho

D4 Mensuração do desfecho

D5 Seleção do resultado reportado

SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; EAs, eventos adversos.

A avaliação do risco de viés das meta-análises foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2 e os itens considerados criticamente importantes foram destacados em negrito na Tabela 38 - ANEXO 3. A avaliação foi adaptada com base em Shea e cols. (2017) (78). Todos os estudos apresentaram resposta como “Não” em pelo menos alguma pergunta com variação entre estudo (variação de 2 – 4). Nos itens criticamente importantes os estudos apresentaram de 1 – 2 respostas como “Não”. Com base nesses resultados, os estudos foram considerados como confiabilidade geral criticamente baixa.

6.12 Qualidade da evidência

Com os novos dados de SG publicados no acompanhamento de 6 anos (1) foi possível avaliar a qualidade geral da evidência por meio da ferramenta GRADE (100). Para o subgrupo com uma linha prévia de tratamento (subgrupo pré-estabelecido e randomizado), onde foi observada uma magnitude de efeito ainda maior (HR: 0,56; IC 95%, 0,39 – 0,80; $p = 0,0013$), a confiança na estimativa do efeito foi classificada como ALTA.

Na avaliação de qualidade da evidência usando a ferramenta GRADE descrita no relatório de recomendação de daratumumabe (1), a qualidade da evidência para o desfecho de SLP foi considerada moderada devido a um decréscimo no critério de avaliação evidência indireta. Porém, entende-se que a certeza da evidência deveria se manter como alta, sendo o rebaixamento de um ponto para moderada não aplicável porque não foi utilizada evidência indireta. A SLP foi avaliada como SLP e não como desfecho substituto de SG e, portanto, o rebaixamento não deveria ser realizado.

Conforme descrito anteriormente, para os desfechos de QVRS e EAs, a avaliação foi feita para a população ITT, que consistiu de 48,6% ($n=122$) pacientes no grupo DVd e 45,7% ($n=113$) no grupo Vd. Para QVRS, a confiança na estimativa de efeito foi alta, assim como avaliado no relatório de daratumumabe (1). EAs graves foram considerados com confiança alta na evidência, apesar do estudo ser aberto, os eventos hematológicos não são subjetivos e dessa maneira não sofrem influência de ambos pacientes e avaliadores terem conhecimento do tratamento utilizado. Com isso, visto que os EAs são raros então com uma maior amostra, a avaliação de segurança ser feita para população ITT demonstra um resultado com maior confiabilidade, ou seja, mais perto do observado na prática clínica.

Quadro 1. Confiança geral da evidência por meio do GRADE

Avaliação de confiança							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
Nº de Estudos	Desenho do estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras Considerações	daratumumabe bortezomibe dexametasona	bortezomibe dexametasona	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Sobrevida Global em pacientes com uma linha prévia de tratamento (follow-up: mediana 72,6 meses)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	55/122 (45,1%)	74/113 (65,5%)	HR 0,56 (0,39 a 0,80)	206 menos por 1,000 (de 315 menos para 82 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Sobrevida Livre de Progressão em pacientes com uma linha prévia de tratamento (follow-up: mediana de 40,0 meses)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	76/122 (62,3%)	98/113 (86,7%)	HR 0,22 (0,15 a 0,32)	509 menos por 1.000 (de 606 menos para 391 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Evento Adverso Grave População ITT (follow-up: mediana de 72,6 meses)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	134/251 (53,4%)	81/247 (32,8%)	RR 1,628 (1,316 a 2,014)	206 mais por 1,000 (de 104 mais para 333 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Qualidade de vida relacionada à saúde População ITT (follow-up: mediana de 19,4 meses)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	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).				⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

IC: intervalo de confiança; HR: hazard Ratio; RR: risk ratio.

6.13 Discussão das evidências clínicas

A revisão sistemática foi realizada com o objetivo de identificar todas as evidências clínicas que avaliassem a eficácia e segurança de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona no tratamento de pacientes com MMRR que receberam uma terapia prévia. Foram identificadas 6 publicações referente ao ECR de fase III CASTOR (61,63,64,79–81) e 9 revisões sistemáticas com meta-análise em rede avaliaram a eficácia de DVd e outros tratamentos disponíveis para MMRR (83–91).

No estudo CASTOR (61), foram incluídos pacientes com MMRR que receberam pelo menos uma linha de terapia prévia. A população de análise primária foi a ITT, que incluiu todos os indivíduos randomizados e que apresentaram uma mediana de duas terapias prévias (1 – 9). Na pergunta PICO estabelecida nesta revisão foi incluída uma subpopulação de pacientes com MMRR que receberam uma terapia prévia.

De acordo com o *Handbook for Systematic Reviews of Interventions* da Cochrane (70), todas as análises de subgrupo devem ser planejadas a priori e declaradas como um objetivo secundário no protocolo, e não orientadas pela disponibilidade de dados. O subgrupo de pacientes que receberam uma terapia prévia foi estabelecido no protocolo do estudo, onde foram planejadas análises pré-especificadas para os desfechos de eficácia (SLP, SG e TRG). Na randomização, o número de linhas prévias também foi considerado na estratificação dos pacientes, reduzindo o risco de viés e garantindo que o resultado demonstre poder estatístico. Os dados de segurança e QVRS foram avaliados para todos os pacientes tratados, dessa maneira, não foram reportados especificamente para a população que recebeu uma linha prévia de terapia. Todavia, boa parte dos pacientes avaliados na população ITT receberam uma linha prévia de terapia: 48,6% (n=122) pacientes no grupo DVd e 45,7% (n=113). Desta forma, nesta revisão foram apresentados tanto os dados de eficácia para a população estabelecida na PICO (pacientes com MMRR receberam uma terapia prévia), quanto os dados de segurança e QVRS da população ITT.

Na recente análise da CONITEC do relatório de daratumumabe publicado em fevereiro (1), os dados de SG ainda não haviam sido publicados. Nesta revisão da literatura atualizada são apresentados os dados da análise final com um *follow-up* de aproximadamente 6 anos. Os resultados confirmam os benefícios de DVd *versus* Vd, com uma redução de 44% no risco de morte na subpopulação que recebeu uma linha prévia de terapia (64). Em relação à significância clínica destes dados, o cálculo do número de pacientes necessário a tratar (NNT) indica que 5

pacientes precisam ser tratados para que uma morte seja evitada, evidenciando um impacto relevante do tratamento com daratumumabe. Os dados também são significativos na população ITT, onde a mediana de SG atingida foi de 49,6 meses no grupo DVd versus 38,5 no grupo Vd, promovendo uma redução de 26% no risco de morte no grupo em estudo (HR: 0,74; IC 95%, 0,59 – 0,92; $p = 0,0075$) (64).

No estudo CASTOR (61), a combinação de DVd mostrou uma redução acentuada de 78% do risco de progressão ou morte para pacientes que receberam uma linha prévia de terapia (HR: 0,22; IC 95%, 0,15 - 0,32; $P < 0,0001$), com uma mediana de 27,0 meses para a subpopulação com uma linha prévia de terapia tratada com DVd versus 7,9 meses para Vd (63). Na população ITT, DVd demonstrou uma redução de 69% do risco de progressão ou morte (HR: 0,31; IC 95%: 0,25 - 0,40; $p < 0,0001$) em comparação com Vd (63). O benefício SLP de DVd sobre Vd é consistente para os pacientes que receberam uma linha prévia de terapia, independentemente do status de risco citogenético (padrão e alto) (79).

A análise de qualidade de vida complementa os benefícios apresentados pelo tratamento com DVd, mostrando que a QVRS foi mantida durante o tratamento para os pacientes de ambos os grupos (81). Não foram identificadas novas preocupações de segurança após o acompanhamento de seis anos. A incidência de EAs que levaram à descontinuação do tratamento foi baixa e semelhante entre os grupos (64).

Após análise final do estudo CASTOR, após quase 6 anos de acompanhamento, os desfechos avaliados foram confirmados de maneira consistente, superando significativamente quaisquer malefícios do tratamento. Concluindo que o tratamento com DVd demonstrou benefício para todos os perfis de pacientes, principalmente para o subgrupo de MMRR que receberam uma terapia prévia.

No geral, as revisões sistemáticas com meta-análises em rede corroboram a superioridade do esquema antineoplásico DVd. O principal desfecho avaliado é a SLP, visto que os dados maduros de SG foram publicados recentemente. Em relação aos comparadores, a maioria das comparações não foram elegíveis nesta análise por se tratar de medicamentos que não são dispensados no SUS. Além disso, com exceção dos estudos de Weisel e cols. (2019) (84) e Maiese e cols. (2018) (88), que apresentaram os dados do subgrupo de pacientes que receberam uma linha prévia de terapia, todas as publicações avaliam os resultados de DVd do estudo CASTOR para a população ITT.

7. ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

7.1 Objetivo

Avaliar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG) de DVd *versus* Vd.

Esta análise de custo-utilidade foi desenvolvida tendo como base o modelo econômico desenvolvido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (NATS/UFPR) para o Relatório de Recomendação nº 702 (daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do MMRR em fevereiro de 2022) (101).

7.2 População alvo

Pacientes adultos com MMRR que receberam uma única terapia prévia.

7.3 Intervenção e comparador

A intervenção analisada é DVd, enquanto o comparador escolhido foi Vd por ser o tratamento mais recentemente recomendado pela Conitec, por estar atualmente disponível no SUS e por haver uma comparação direta publicada entre DVd e Vd (estudo clínico CASTOR) (63).

7.4 Horizonte temporal

Conforme estipulado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (102), o horizonte temporal deve ser longo o suficiente para capturar todos os benefícios e custos dos tratamentos na coorte analisada.

Sendo assim, buscou-se um valor de horizonte temporal que fosse compatível com “vida toda” para pacientes que entrariam no modelo com MMRR em segunda linha com a idade mediana de 63 anos, conforme dados do DATASUS (103). Nesse sentido, ao se analisar as curvas de SG e SLP extrapoladas ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira para ambos os braços de tratamento (ver Seção 7.10), observa-se que 100% os pacientes atingiriam o estado de morte em 18,69 anos. Por isso, foi adotado um horizonte temporal adotado foi de 19 anos.

7.5 Perspectiva da análise

A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde público brasileiro. Sendo assim, foram incluídos os custos diretos cobertos pelo SUS.

7.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (102).

7.7 Desfechos

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (102), o desfecho principal considerado foi o de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) ganhos. Como desfecho secundário, foi analisado o número de anos de vida (AV) ganhos.

A diferença de custo e efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio [ICER]*) descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{daratumumabe} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{daratumumabe} - Efetividade_{comparador}}$$

7.8 Estrutura do modelo

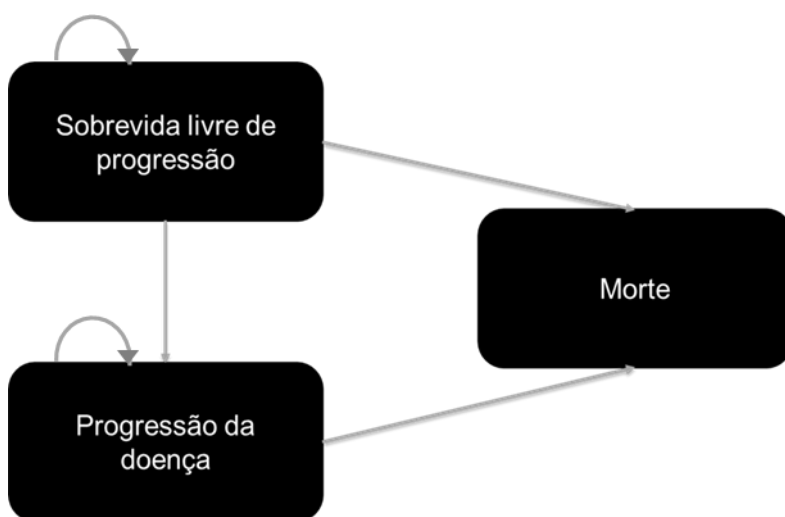
A metodologia utilizada no modelo foi a de análise de sobrevida particionada (*partitioned survival*). Assim como um modelo de Markov, o *partitioned survival* usa uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um determinado período. Porém, ao contrário do modelo de Markov, que utiliza probabilidades de transição entre os estados, a sobrevida particionada estima a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida. Geralmente usado para modelos em oncologia, as curvas de sobrevida dos estudos clínicos podem ser usadas e extrapoladas para criar as estimativas do número de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo (104).

Os estados de saúde considerados foram: SLP, sobrevida pós-progressão (SPP) e morte, conforme mostrado na Figura 15. Todos os pacientes entram no modelo no estado de SLP, em que o tratamento inicial é feito com DVd ou Vd em segunda linha.

Os pacientes que experimentam progressão da doença seguem para o estado de pós-progressão. Neste estado, os pacientes podem receber qualquer medicamento disponível no SUS que seja indicado para terceira ou subseqüentes linhas de tratamento. Porém, nesta análise, não foram usados dados de eficácia específicos para os tratamentos subseqüentes, ou seja, a probabilidade de morte no estado de SPP ainda é ditada pelas curvas de SG de DVd e Vd. Esta abordagem permitiu que os tratamentos subseqüentes fossem considerados no modelo sem introduzir uma grande complexidade na análise e sem perder o foco na questão de decisão, que é o tratamento em segunda linha.

Por fim, a duração de um ciclo de tratamento foi considerada como sendo de 4 semanas de acordo com a posologia de daratumumabe, enquanto o ano de tratamento teria um total de 52 semanas. Vale ressaltar que a posologia de bortezomibe possui um ciclo de 3 semanas, que neste modelo foi ajustada ao ciclo de 4 semanas para fins de uniformização e simplificação dos cálculos, mas sem afetar a quantidade de infusões indicadas em bula para o tratamento.

Figura 15. Estrutura do modelo de custo-utilidade.



7.9 Características dos pacientes

Para melhor entendimento das características do paciente com MMRR no SUS, foi feita uma análise a partir da base de dados ambulatorial de procedimentos de quimioterapia (AQ)

para pacientes oncológicos (103), e aplicaram-se os seguintes filtros: pacientes adultos, que tenham sido diagnosticados com MM (CID-10 C900) e que tenham dado entrada para a segunda linha de tratamento na base de dados (códigos 0304030198 ou 0304030260) no período entre 2011 e 2019. Pacientes de 2020 e 2021 não foram considerados nesta análise devido a um possível impacto da pandemia de COVID-19 em suas jornadas de tratamento.

De um total de 38.596 pacientes encontrados na base de dados, foram feitas as seguintes exclusões: 7946 pacientes entraram no sistema antes de 2011; 180 pacientes tinham entradas de sexo na base de dados conflitantes; 1247 pacientes possuíam mais de um código CID-10; 19640 pacientes não receberam segunda linha de tratamento; 4225 pacientes receberam a segunda linha de tratamento antes de 2015; e 287 pacientes receberam um tratamento de primeira linha após receber um tratamento de segunda linha. Portanto, ao final da análise encontraram-se 5.071 pacientes com MMRR com ao menos uma entrada para segunda linha de tratamento entre 2015 e 2019, ou seja, durante este período o SUS iniciou o tratamento em segunda linha de 5.071 novos pacientes. Mais informações sobre a análise e o código de programação em R utilizado para tratamento dos dados são apresentados no ANEXO 5.

A partir destes resultados, descobriu-se que a idade média dos pacientes com MMRR em segunda linha é de 63 anos, portanto este foi o valor usado no modelo. Como não existem entradas para peso na base de dados AQ, para o peso médio do paciente foi necessário recorrer a dados da população em geral. Sendo assim, o peso médio seria de 66,7 kg, uma vez que dados do IBGE apontam que o peso médio para homens e mulheres na faixa de idade entre 65 e 74 anos seria de 70,3 kg e 63,4 kg, respectivamente, e a população brasileira é constituída por 48,2% de homens (105,106).

7.10 Parâmetros clínicos

7.10.1 Sobrevida

Os dados das curvas de sobrevida do estudo CASTOR foram utilizados para calcular o número de pacientes em cada estado de saúde por ciclo. Para tanto houve a necessidade de extrapolar os dados das curvas para que fossem representativos de todo o horizonte temporal *lifetime*.

As curvas de SLP de DVd e Vd, bem como a curva de SG de Vd, todas retiradas do estudo CASTOR (63), foram extrapoladas através das funções Weibull, exponencial, log-normal, log-logística. Para determinar qual curva seria a mais apropriada foi utilizado o critério de valor

mínimo de AIC e BIC (*Akaike information criterion* [AIC]; *Bayesian information criterion* [BIC]), apresentados na Tabela 14 e inspeção visual, conforme apresentado nas Figura 16, Figura 17 e Figura 18.

Tabela 14. Ajustes AIC e BIC para cada distribuição estatística analisada para SG e SLP.

Distribuição	AIC	BIC
SLP DVd		
Weibull	742,184	747,792
Exponencial	740,203	743,007
Log-normal	747,47	753,078
Log-logística	742,469	748,077
SLP Vd		
Weibull	554,184	560,123
Exponencial	552,321	555,29
Log-normal	554,87	560,81
Log-logística	553,56	559,499
SG Vd		
Weibull	725,44	730,894
Exponencial	726,13	728,857
Log-normal	722,53	727,985
Log-logística	723,804	729,259

Figura 16. Ajuste paramétrico da curva de SG.

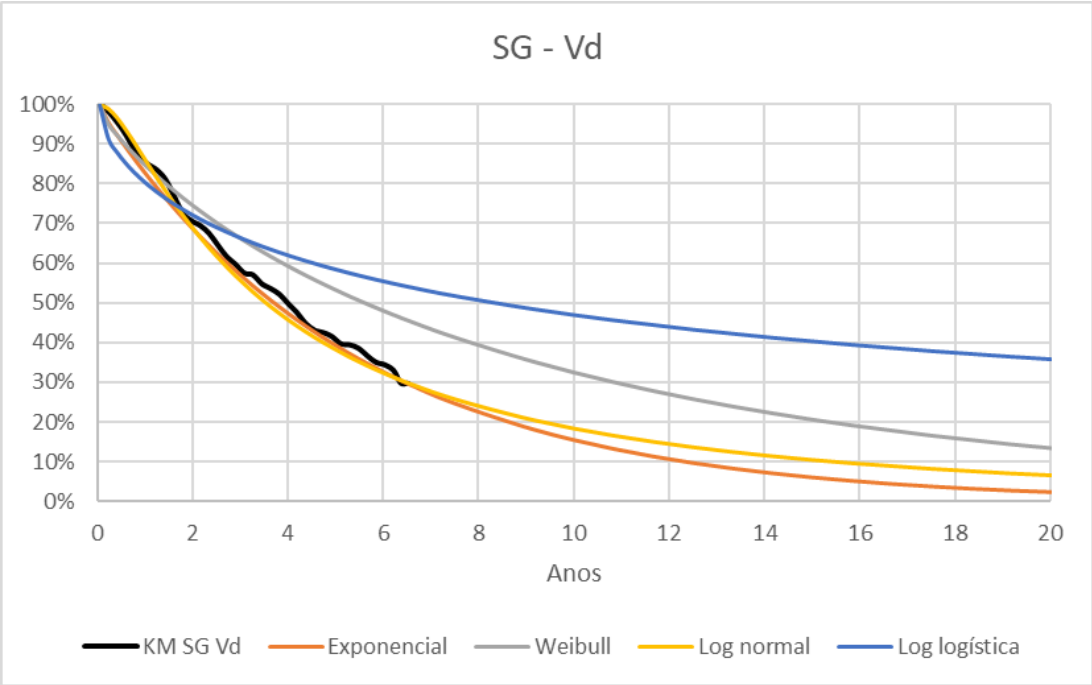


Figura 17. Ajuste paramétrico da curva de SLP para Vd.

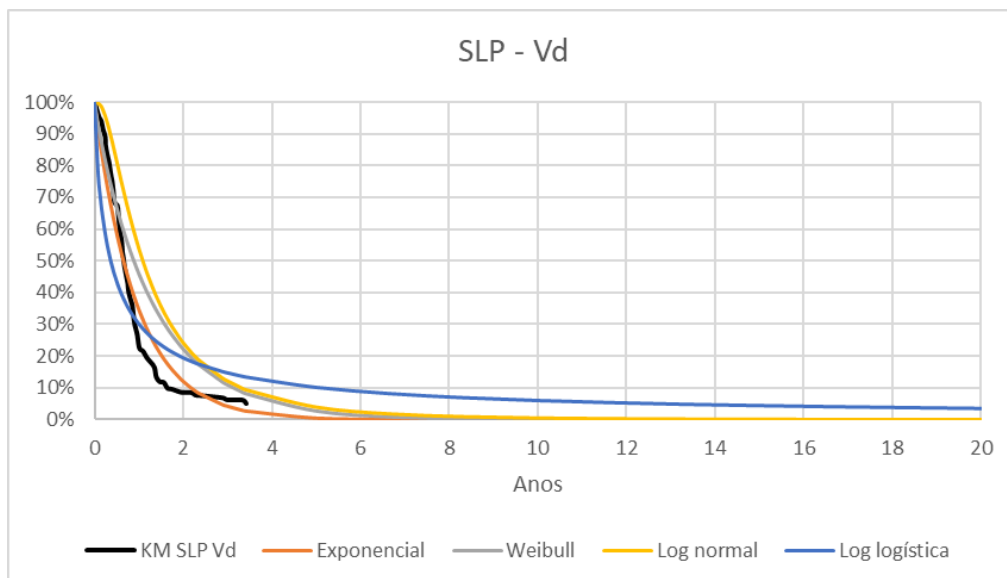
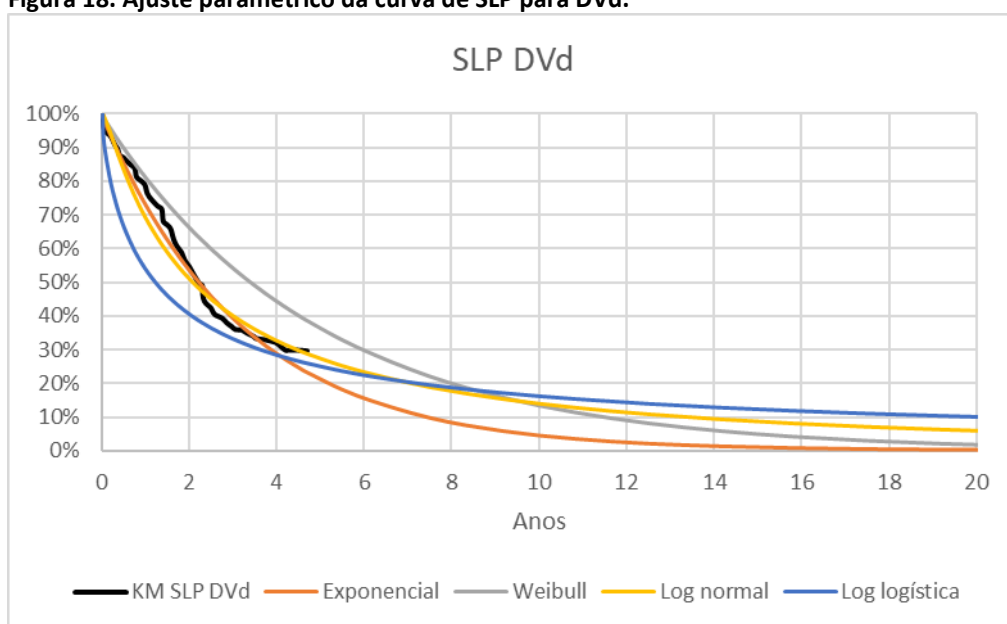


Figura 18. Ajuste paramétrico da curva de SLP para DVd.



Em relação à SLP, o modelo exponencial apresentou melhor ajuste visual e também baseado em AIC e BIC tanto para Vd quanto para DVd. Já para SG de Vd, o modelo de melhor ajuste foi log-normal. Sendo assim, a função exponencial foi usada nas curvas de SLP e a função log-normal foi aplicada na curva de SG de Vd.

Para determinação da curva de SG de DVd foi utilizado o valor de HR de Vd vs. DVd obtido do estudo CASTOR, que foi de 0,56 (IC 95% 0,39;0,80), pois a mediana de SG ainda não foi alcançada para DVd, o que poderia acarretar imprecisões significativas durante a extrapolação.

Além disso, foi incluída, nesta análise, a taxa de mortalidade geral da população brasileira por idade conforme dados do IBGE (107), para que fossem capturadas também as mortes não relacionadas com o MMRR no modelo. Para tanto, observou-se a cada ciclo qual seria a maior taxa de mortalidade entre as taxas de MMRR (obtida das curvas de SG) e a geral da população, que foi então aplicada a todos os pacientes ainda vivos e descontada dos pacientes que ainda não haviam progredido.

As Figura 19 e Figura 20 apresentam, respectivamente, as curvas de SLP e SG extrapoladas e ajustadas para ambos os tratamentos.

Figura 19. Curvas de SLP de DVd e Vd extrapoladas e ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira

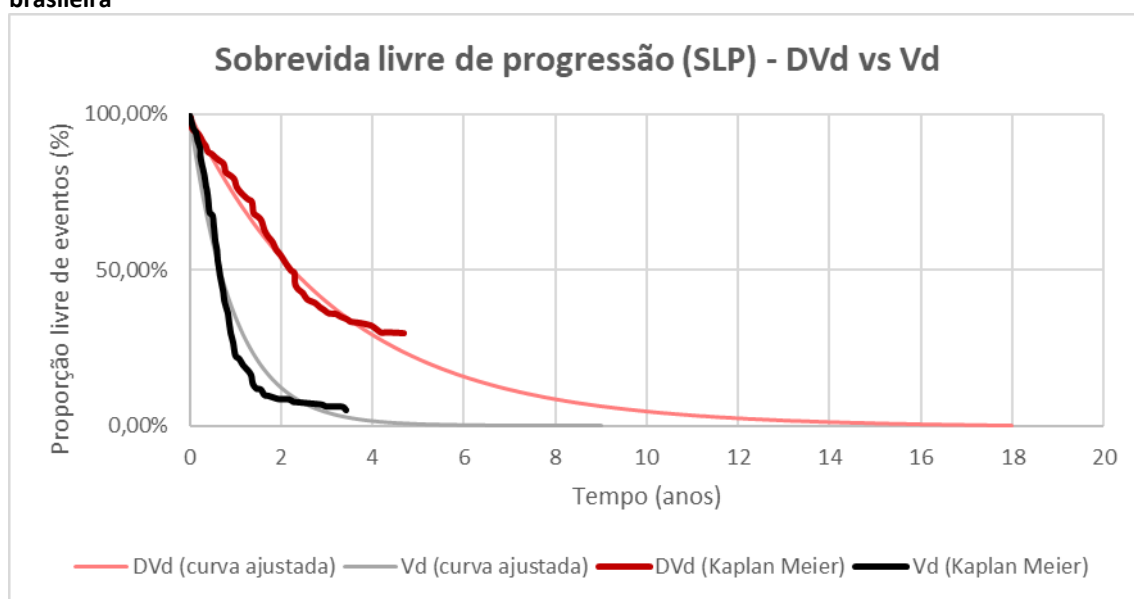
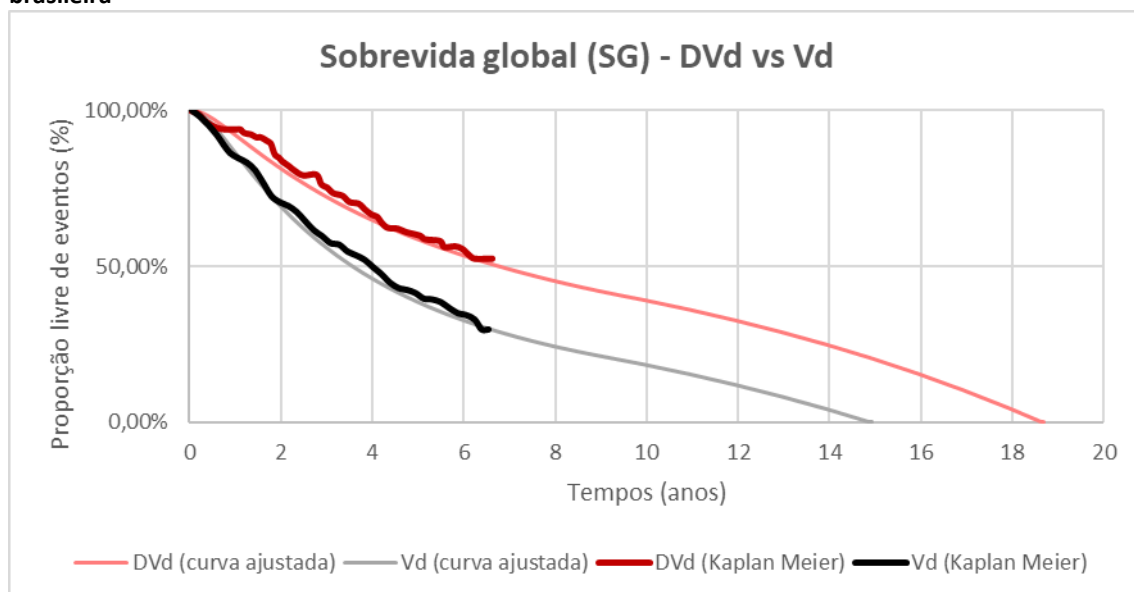


Figura 20. Curvas de SG de DVd e Vd extrapoladas e ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira



7.10.2 Utilidade

Como não existem dados de utilidade publicados com base nos estudos de qualidade de vida de CASTOR e nem de origem brasileira, optou-se por utilizar os valores da literatura internacional publicados por Cai e cols. (2019) (108) e Carlson e cols. (2018) (109) em análises de custo-efetividade para MMRR, as mesmas fontes utilizadas no Relatório de Recomendação nº 702 (101).

A Tabela 15 apresenta os dados usados para os estados de saúde no modelo, que independem do tratamento utilizado.

Tabela 15. Dados de utilidade.

Estado	Valor de utilidade médio (intervalo de confiança)
SLP	0,82 (0,78-0,88)
SPP	0,65 (0,62-0,74)

Fonte: Cai e cols., 2019 (108); Carlson e cols., 2018 (109).

7.11 Parâmetros de custos e uso de recursos

7.11.1 Custo dos tratamentos

Para os custos com bortezomibe e dexametasona, foi considerado o custo da APAC (110) de quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de mieloma múltiplo (03.04.03.026-0), cujo valor é de R\$ 5.224,65. Já no caso de daratumumabe, a tabela abaixo apresenta o preço proposto para incorporação com e sem incidência de impostos (ICMS e PIS/COFINS).

Tabela 16. Preço proposto para incorporação de daratumumabe.

Apresentação	Preço com ICMS e PIS/COFINS (R\$)	Preço sem ICMS e com PIS/COFINS (R\$)	Preço sem ICMS e PIS/COFINS (R\$)
1 frasco com 400 mg	R\$ 6.015,94	R\$ 4.785,41	R\$ 4.211,16

A distinção de preços de acordo com a incidência de impostos foi apresentada, pois, atualmente, o preço de daratumumabe inclui tanto ICMS quanto PIS/COFINS. Por outro lado, este medicamento foi incluído no Convênio ICMS 132/21, que entra em vigência a partir de 1º de janeiro de 2023. Portanto, nesta análise de custo-utilidade e custo-efetividade, não foi considerada a incidência de ICMS no custo de daratumumabe.

Além disso, optou-se por desconsiderar também o valor de PIS/COFINS, para que ambos os braços de tratamento analisados estejam em uma mesma base sem impostos, ou seja, em isonomia de carga tributária, visto que bortezomibe está incluído na lista positiva para medicamentos que concede isenção de PIS/COFINS. Entende-se que a incidência de impostos não deve ser fator de impacto na análise de valor das terapias (custo-efetividade). Sendo assim, o preço utilizado para a ampola de 400 mg de daratumumabe nesta análise foi de R\$ 4.293,19.

A tabela abaixo apresenta a posologia das medicações envolvidas na análise conforme apresentado em bula.

Tabela 17. Dosagens e formas de administração de cada medicamento em SLP.

Medicamento	Forma de administração	Dosagem	Frequência
Daratumumabe	IV	16 mg/kg	Semanal nas semanas 1-9; a cada três semanas entre as semanas 10 e 24; e a cada 4 semanas a partir da semana 25.
Bortezomibe	IV	1,3 mg/m ²	2 vezes por semana, seguido de um repouso de 10 dias; duração de tratamento máxima de 8 ciclos de 3 semanas.

Fonte: Bula dos medicamentos: Dalinvi™ e Velcade™ (111,112).

Conforme já indicado anteriormente, segundo a posologia, bortezomibe é aplicado em ciclos de 3 semanas; já daratumumabe é administrado semanalmente até a semana 9, a cada 3 semanas até a semana 24 e a cada 4 semanas a partir da semana 25. Para fins de simplificação da análise de custo-efetividade, o modelo de *partitioned survival* foi estruturado em ciclos de 4 semanas.

Ressalta-se que, considerando-se a posologia de daratumumabe, para um paciente com 66,7kg, cada infusão requer uso de 3 ampolas de daratumumabe sem otimização de dose ou 2,65 ampolas com otimização de dose. A otimização dos frascos de daratumumabe é uma prática comum no SUS, reforçada por próprios gestores e médicos de CACONs e UNACONs. Por isso, nesta análise, foi considerada a otimização de dose.

Ainda, com base na posologia de daratumumabe, nota-se que os primeiros ciclos de tratamento exigem um maior número de frascos. Para um paciente com 66,7kg, considerando ciclos de 4 semanas, são necessários 12 frascos por ciclo nos 1º e 2º ciclos, seguido de 6 frascos por ciclo nos 3º e 4º ciclos e 3 frascos por ciclo a partir do 5º ciclo (sem otimização de dose, para fins de explicação). Isso pode gerar uma complexidade ao hospital sob o ponto de vista de gestão. Por isso, a Janssen propõe um Programa de Acesso Gerenciado, no qual a empresa irá fornecer

24 frascos de daratumumabe (400 mg cada) durante os 4 primeiros ciclos de tratamento (9 frascos no 1º ciclo, 9 frascos no 2º ciclo, 3 frascos no 3º ciclo e 3 frascos no 4º ciclo), de maneira que o CACON ou UNACON deverá arcar por um número fixo de frascos por ciclo (3 frascos) desde o início do tratamento. Mais informações sobre o Programa são apresentadas no ANEXO 8.

No caso de daratumumabe, foi considerada também a intensidade de dose relativa (IDR) de 99,2% do estudo CASTOR (63), que é a porcentagem correspondente à intensidade da dose real em relação à intensidade da dose planejada e cujo objetivo é capturar o impacto das reduções e interrupções no tratamento nos custos de tratamento. Os fatores considerados na IDR incluem: erros de dosagem em pacientes com sobrepeso ou comorbidades, cancelamentos de consultas médicas, dificuldade de acesso aos centros de infusão, entre outros.

A partir destes dados foi possível calcular o custo de tratamento para cada ciclo, conforme apresentado na tabela abaixo.

Tabela 18. Preços e custos de tratamento e administração dos medicamentos em SLP.

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Demais ciclos
Daratumumabe (R\$)	R\$ 11.145,49	R\$ 11.145,49	R\$ 11.145,49	R\$ 11.145,49	R\$ 11.145,49	R\$ 11.145,49
Vd (R\$)	R\$ 5.224,65	R\$ 5.224,65	R\$ 5.224,65	R\$ 5.224,65	R\$ 5.224,65	R\$ 0,00
Custo DVd (R\$)	R\$ 16.370,14	R\$ 16.370,14	R\$ 16.370,14	R\$ 16.370,14	R\$ 16.370,14	R\$ 11.145,49

7.11.2 Custos com consultas, exames e hospitalizações

Os dados de uso de recursos médicos com procedimentos médicos-laboratoriais e profiláticos e com hospitalizações são os mesmos adotados no Relatório de Recomendação nº 702 (101), referente a avaliação prévia de daratumumabe pela CONITEC.

A frequência de uso e quantidades de recursos médicos necessários para manejo da doença em SLP foram retirados de um estudo de mundo real a partir de bases de dados das Américas e da Europa (113); e de uma análise de custo-efetividade feita a partir de dados de Hospital de Clínicas de Porto Alegre (114). Já os custos correspondentes foram obtidos a partir do SIGTAP (110), conforme apresentado no ANEXO 4. A partir dos resultados, considerou-se que os custos com recursos médicos seriam os mesmos para os estados de SLP e SPP, que seriam de R\$ 10,53 por ciclo de quatro semanas.

Já com relação às internações, o número de hospitalizações por ciclo e por estado de saúde, bem como a média de dias de internação, foram retirados de estudos retrospectivos

baseados nos EUA (115) e na Itália (116), enquanto os custos são provenientes do SIGTAP (110) (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico). Tais resultados foram considerados para ambos os braços de tratamento e são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 19. Custos com hospitalização por estado de saúde.

Local da hospitalização	Estado de saúde	Número de hospitalizações por ciclo	Dias de internação	Custo por diária	Custo por ciclo
Ambulatório	SLP	0,067	1	R\$ 45,93	R\$ 3,07
	SPP	0,116	1		R\$ 5,33
Enfermaria	SLP	0,061	7,5	R\$ 354,00	R\$ 161,34
	SPP	0,094	10,5		R\$ 348,83

Fonte: Fonseca e cols., 2021 (115); Petrucci e cols., 2013 (116); SIGTAP (110).

7.11.3 Custos com manejo de eventos adversos

Por fim, a frequência de ocorrência de eventos adversos de graus 3 ou 4 (trombocitopenia, anemia, neutropenia e linfopenia) foi obtida através do estudo CASTOR (63) para ambos os braços de tratamento e ajustada para o ciclo de quatro semanas. Os custos de manejo foram considerados iguais para todos os eventos adversos e foram obtidos do SIGTAP (110) (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico). Os resultados são apresentados abaixo. Vale ressaltar que foram considerados apenas os custos com EAs, não tendo sido incluídos nesta simulação decrementos em utilidade.

Tabela 20. Custos com eventos adversos por braço de tratamento.

Eventos adversos	Frequência			
	40 meses		Por ciclo de 4 semanas	
	DVd	Vd	DVd	Vd
Trombocitopenia	0,46	0,33	0,015	0,010
Anemia	0,16	0,16	0,004	0,004
Neutropenia	0,14	0,05	0,004	0,001
Linfopenia	0,1	0,03	0,003	0,001
Total	0,860	0,570	0,048	0,021
Custos com EAs			R\$ 9,56	R\$ 6,01

Fonte: CASTOR, 2020 (63); SIGTAP (110).

7.12 Resultados

7.12.1 Caso base

Inicialmente, a análise sem taxa de desconto permite avaliação dos resultados de desfechos clínicos (AVAQs e AVs ganhos) no longo prazo, visto que estes são parâmetros não-monetários. A tabela abaixo apresenta os AVAQs e AVs totais e incrementais com DVd e Vd. Observa-se que daratumumabe proporcionou um incremento de 3,10 AVs e 2,40 AVAQs durante o horizonte temporal, que representa um ganho de 61,3% e 69,3%, respectivamente.

Tabela 21. Resultados de desfechos clínicos no caso base (sem taxa de desconto)

Desfecho	AVAQs	AVs
Vd	3,47	5,08
DVd	5,87	8,18
Incremental	2,40	3,10

Para avaliação de custo-efetividade, aplicou-se a taxa de desconto. Os resultados para ambos os desfechos clínicos e para os custos são apresentados na tabela abaixo. A partir desses valores foi possível calcular as razões de custo-efetividade para ambos os desfechos, conforme mostrado na tabela abaixo. Daratumumabe esteve associado a custos de R\$ 259.160,48 por AVAQ incremental e R\$ 209.760,55 por AV incremental.

Tabela 22. Resultados de desfechos clínicos, custos e custo-efetividade no caso base (com taxa de desconto)

Desfecho	Custos	AVAQs	AVs
Vd	R\$ 260.291,08	2,86	4,17
DVd	R\$ 680.607,48	4,48	6,17
Incremental	R\$ 420.316,40	1,62	2,00
RCEI		R\$ 259.160,48	R\$ 209.760,55

Análises alternativas são apresentadas no ANEXO 6.

7.12.2 Análise de sensibilidade

- **Análise determinística (ASD)**

Para determinar quais parâmetros tem maior influência no resultado de RCEI do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística. Os valores de cada parâmetro foram variados em 20% para mais e para menos, respeitando-se os limites no caso de porcentagens,

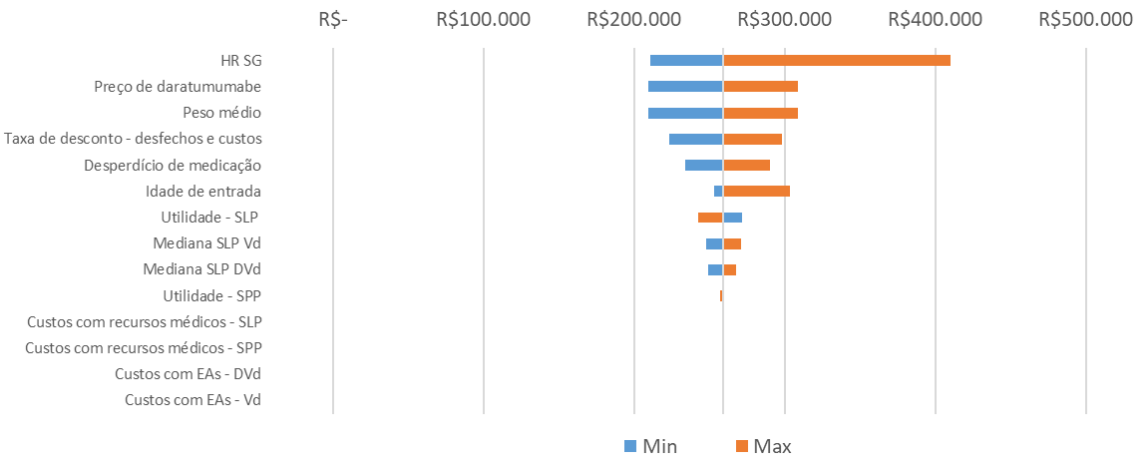
exceto para a taxa de desconto, que foi variada de 0% a 10%, e para os dados cujas fontes apresentavam intervalos de confiança, como foi o caso do HR e das utilidades.

Os resultados são apresentados no gráfico de tornado da Figura 21.

Tabela 23. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística - ACE.

Parâmetros	Min	Base	Max	Variação
Mediana SLP Vd	6,32	7,9	9,48	20%
Mediana SLP DVd	21,60	27,0	32,40	20%
HR SG	0,39	0,56	0,80	IC
Utilidade - SLP	0,78	0,8	0,88	IC
Utilidade - SPP	0,62	0,65	0,74	IC
Preço de daratumumabe	R\$ 3368,93	R\$ 4.211,16	R\$ 5053,39	20%
Custo da APAC - Vd	R\$ 4.179,72	R\$ 5.224,65	R\$ 6.269,58	20%
Custos com EAs - DVd	R\$ 7,65	R\$ 9,56	R\$ 11,48	20%
Custos com EAs - Vd	R\$ 4,81	R\$ 6,01	R\$ 7,21	20%
Custos com recursos médicos - SLP	R\$ 139,96	R\$ 174,95	R\$ 209,94	20%
Custos com recursos médicos - SPP	R\$ 291,76	R\$ 364,69	R\$ 437,63	20%
Desperdício de medicação (número de ampolas)	2	2,65	3	-
Peso médio	53	67	80	20%
Taxa de desconto - desfechos e custos	0%	5%	10%	-
Idade de entrada	50	63	76	20%

Figura 21. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.



A partir do gráfico acima observa-se que os parâmetros de maior impacto sobre os resultados foram o HR para SG, o preço de daratumumabe e o peso médio do paciente.

Como o dado de HR foi retirado do estudo CASTOR (63), que conduziu uma comparação direta entre DVd e Vd para a indicação de MMRR com subgrupo que recebeu uma linha prévia de terapia, tal valor pode ser admitido com certo grau de certeza. Além disso, a estrutura utilizada no modelo de custo-utilidade, de sobrevida particionada, com extrapolação dos dados da curva Kaplan Meier e uso do HR para as curvas dos comparadores, é amplamente utilizada em análises econômicas, principalmente para doenças como o câncer.

Já com relação ao peso do paciente, este tem um impacto direto na dose necessária de daratumumabe. Porém, como não existem dados nacionais publicados para o peso médio do paciente com MMRR, foi utilizado nesta análise o peso médio da população brasileira em geral. Desta maneira, os resultados apresentados são conservadores, uma vez que cerca de um quarto dos pacientes com mieloma múltiplo tendem a apresentar perda de peso logo após o diagnóstico (117).

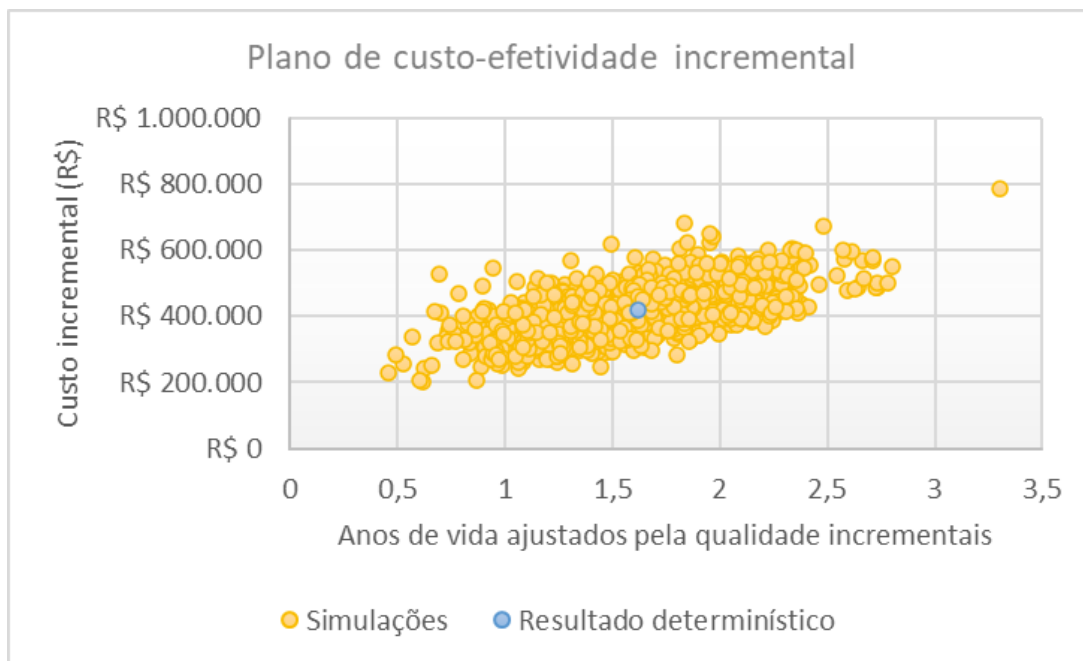
- ***Análise probabilística (ASP)***

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de daratumumabe ser custo-efetivo para o desfecho em AVAQ quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizou-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade.

Com relação às distribuições estatísticas, foram usadas as distribuições lognormal para o HR; gama para as medianas de SLP e SG, as características dos pacientes (peso e idade) e os custos com medicamentos e com recursos médicos; e beta para as utilidades e a taxa de desconto.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza.

Figura 22. Plano de custo-efetividade entre DVd e Vd para o desfecho em AVAQs.



7.13 Discussão sobre análise de custo-utilidade

Conforme mencionado anteriormente, o modelo de custo-utilidade apresentado nesta submissão foi desenvolvido tendo como base o modelo preparado pelo NATS/UFPR para o Relatório de Recomendação nº 702 de fevereiro de 2022 (101).

Entretanto, a presente análise contempla modificações importantes: os dados atualizados de SG do estudo CASTOR e uma nova proposta de preço para incorporação de daratumumabe. Nesse sentido, as curvas de SLP e SG adotadas correspondem apenas à população do estudo CASTOR que havia recebido apenas uma linha de tratamento prévia.

Os resultados foram de aproximadamente R\$ 259.160,48 por AVAQ incremental e R\$ 209.760,55 por AV incremental. Estes valores de RCEI se mostram em linha ou até mesmo inferior a resultados de outras terapias incorporadas em oncologia e onco-hematologia, como, por exemplo, bretuximabe vedotina para linfoma de Hodgkin (RCEI = R\$ 312.927,02/QALY) e palbociclibe com inibidor de aromatase para câncer de mama em primeira linha de tratamento e pós-menopausa (RCEI = R\$ 437.124,32/QALY), dentre outros.

Conforme descrito anteriormente, o MM recidivado/refratário se trata de uma condição grave, com importante impacto em sobrevida e qualidade de vida, e rara. Considerando as discussões de uso de limiares de custo-efetividade conduzidas pela CONITEC (118), tal condição já seria passível de uma flexibilização do limiar para 3 vezes o produto interno

bruto (PIB) per capita para cada AVAQ ganho. No entanto, a CONITEC também determina que o custo-efetividade não deve ser um fator isolado na tomada de decisão e que outros fatores podem e devem ser considerados. Sendo assim, é importante destacar que:

- Segundo descrito anteriormente, a história natural do MM mostra que os pacientes inevitavelmente progridem e a evolução clonal acarreta em resistência aos medicamentos, sendo essencial o uso de diferentes mecanismos de ação, especialmente em pacientes que já fizeram uso de terapia prévia. O tratamento do MM é composto por três principais pilares terapêuticos: os IMiDs, IPs e anti-corpos monoclonais, sendo que somente os dois primeiros estão incorporados no SUS (119). Há uma evidente necessidade médica não atendida que poderia ser endereçada com a incorporação de daratumumabe, um anti-corpo monoclonal anti-CD38.
- CASTOR, conforme já enunciado, é um estudo clínico de fase 3 randomizado (padrão-ouro da evidência científica) que apresentou alta qualidade metodológica e os resultados demonstraram uma grande magnitude de efeito de daratumumabe tanto para SLP quanto SG.

Ainda, nota-se que 100% das simulações na análise de sensibilidade probabilística apresentaram um incremento de AVAQs com o uso DVd na comparação com Vd, o que corrobora o resultado determinístico apresentado anteriormente e mostra que há pouca incerteza sobre o ganho terapêutico com daratumumabe.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

Avaliar o impacto orçamentário referente à incorporação de DVd ao SUS.

8.2 População alvo

O tamanho da população alvo foi obtido através de demanda aferida com base em informações do DATASUS, conforme descrito na Seção 7.9. A tabela abaixo apresenta os resultados para pacientes incidentes por ano entre 2015 e 2019.

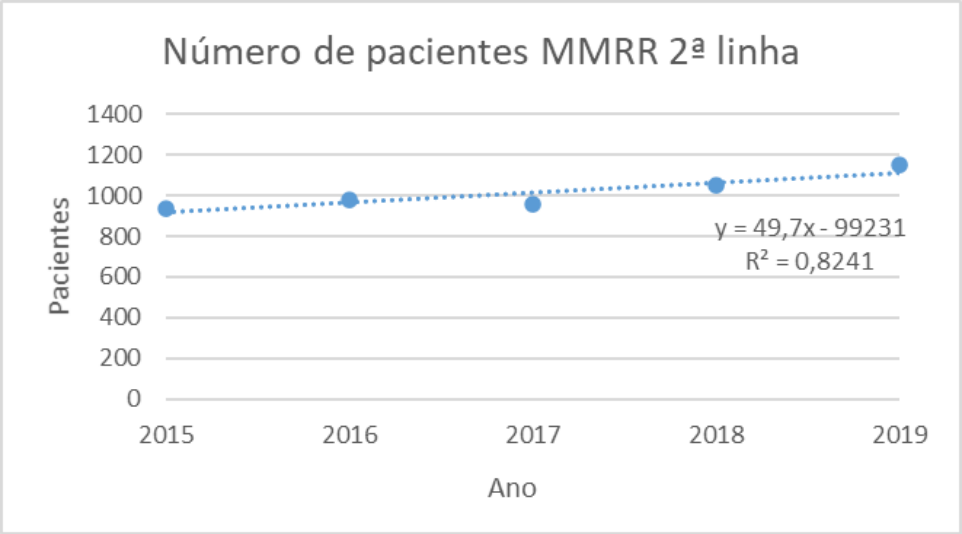
Tabela 24. Pacientes incidentes por ano de acordo com o DATASUS.

2015	2016	2017	2018	2019
------	------	------	------	------

Número de novos pacientes MMRR 2ª linha	937	977	959	1048	1150
--	-----	-----	-----	------	------

A partir desses valores foi possível observar uma tendência de crescimento linear, conforme mostrado no gráfico abaixo, que foi usada para calcular os valores de incidência nos anos de 2023 a 2027.

Figura 23. Número de pacientes com MMRR em segunda linha de tratamento por ano, segundo DATASUS.



Não foi considerado um valor de prevalência nesta análise, uma vez que se assumiu que pacientes que já estivessem em segunda linha no início da análise de impacto orçamentário já estariam recebendo tratamento e seguiriam com a medicação até a progressão para terceira linha.

Vale ressaltar que, apesar de não se considerar diretamente uma taxa de mortalidade ou de progressão para a população alvo, os custos usados no cálculo do impacto orçamentário são provenientes da análise de custo-efetividade e, portanto, já consideram as curvas de SG e SLP para cada medicamento.

A partir de tais dados foi possível calcular o número de pacientes incidentes e prevalentes a serem considerados na análise, que são mostrados na Tabela 25.

Tabela 25. Pacientes elegíveis por ano.

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes incidentes	1.312	1.362	1.412	1.461	1.511
Pacientes elegíveis por ano	1.312	1.362	1.412	1.461	1.511

8.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (120).

8.4 Cenários

Foram considerados dois cenários para análise: o atual, sem incorporação de daratumumabe, e o proposto, com incorporação de daratumumabe.

8.5 Comparadores

Seguindo o modelo de custo-utilidade, o comparador no impacto orçamentário é Vd.

8.6 Participação de mercado

As participações de mercado estimadas para DVd nos cenários atual e proposto são as mesmas utilizadas no Relatório de Recomendação nº 702 (101) e estão apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 26. Participação de mercado.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
DVd	0%	0%	0%	0%	0%
Vd	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
DVd	15%	20%	25%	30%	35%
Vd	85%	80%	75%	70%	65%

8.7 Custo de tratamento e uso de recursos

Conforme mencionado anteriormente, a análise de custo-utilidade visa avaliar diretamente o valor de cada terapia e compará-las, portanto é importante que seja feita numa base de isonomia de impostos, de forma a não ser fator de impacto no resultado e influenciar sua interpretação.

Por outro lado, na análise de impacto orçamentário, entende-se que o objetivo é avaliar o impacto financeiro da incorporação ao sistema de saúde e, portanto, é importante considerar o

cenário com incidência de impostos, visto que serão parte das negociações considerando-se a situação atual. Por isso, nesta análise de impacto orçamentário, o preço de daratumumabe considerado inclui PIS/COFINS, pois o medicamento está incluído no regime de lista negativa, e exclui ICMS, visto a inclusão do medicamento no Convênio ICMS 132/21; portanto, o valor adotado nesta análise foi de R\$ 4.785,41 por ampola de 400mg.

O Programa de Acesso Gerenciado, descrito na Seção 7.11 e no ANEXO 8, foi mantido igual para esta análise de impacto orçamentário. Demais custos referentes a uso de recursos médicos também foram mantidos iguais aos utilizados na análise de custo-utilidade.

8.8 Resultados

8.8.1 Caso base

A partir da análise de pacientes com MM que receberam uma terapia prévia, com base no DataSUS, e da participação de mercado projetado, foi possível estimar o número de pacientes a serem tratados com daratumumabe a cada ano no cenário proposto. No primeiro ano, 197 pacientes iniciariam tratamento com daratumumabe, chegando a 529 novos pacientes no quinto ano após incorporação (Tabela 27).

Tabela 27. Número de pacientes iniciando tratamento com DVd e Vd a cada ano

Ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes iniciando tratamento com Vd	1115	1089	1059	1023	982
Pacientes iniciando tratamento com DVd	197	272	353	438	529

Os resultados de impacto orçamentário no cenário atual e no cenário proposto, assim como o impacto incremental, são apresentados na Tabela 28. A incorporação de daratumumabe estaria associado a um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 398 milhões.

Tabela 28. Resultado de impacto orçamentário.

Ano	Impacto orçamentário no cenário atual (R\$)	Impacto orçamentário no cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário incremental (R\$)
Ano 1	R\$ 57.670.086,92	R\$ 82.521.281,59	R\$ 24.851.194,67
Ano 2	R\$ 109.160.366,37	R\$ 158.993.625,25	R\$ 49.833.258,89
Ano 3	R\$ 162.431.114,69	R\$ 239.785.341,03	R\$ 77.354.226,34
Ano 4	R\$ 212.453.149,19	R\$ 320.354.557,69	R\$ 107.901.408,50

Ano 5	R\$ 258.327.008,85	R\$ 396.098.542,56	R\$ 137.771.533,71
Total acumulado	R\$ 800.041.726,02	R\$ 1.197.753.348,12	R\$ 397.711.622,11

Apesar de apresentar um valor de impacto orçamentário positivo, conforme mostrado na análise de custo-efetividade anteriormente, DVd apresenta melhores resultados em ambos os desfechos considerados: AVAQs e anos de vida ganhos. Análises alternativas também foram também conduzidas e são apresentadas no ANEXO 6.

8.8.2 Análise de cenários

Como os parâmetros usados diretamente nesta análise possuem baixa incerteza (preço de daratumumabe e incidência de pacientes de acordo com demanda aferida), ao invés de uma análise de sensibilidade determinística foi conduzida uma análise de situações com diferentes curvas de participação de mercado ao longo do tempo para o cenário proposto (Tabela 29). A situação 1 apresenta uma curva com crescimento mais agressivo ao longo dos anos, enquanto a situação 2 tem crescimento mais conservador.

Tabela 29. Curvas de *market share* usadas na análise de cenários.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Situação base					
DVd	15%	20%	25%	30%	35%
Vd	85%	80%	75%	70%	65%
Situação 1: cenário agressivo					
DVd	15%	25%	35%	45%	50%
Vd	85%	75%	65%	55%	50%
Situação 2: cenário conservador					
DVd	5%	10%	15%	20%	25%
Vd	95%	90%	85%	80%	75%

Os resultados da análise de situações são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 30. Resultados da análise de situações de impacto orçamentário

Impacto orçamentário incremental acumulado	
Situação Base	R\$ 397.711.622,11
Situação 1: cenário agressivo	R\$ 529.318.661,08
Situação 2: cenário conservador	R\$ 226.667.782,19

8.9 Discussão sobre análise de impacto orçamentário

Da mesma forma que a análise de custo-utilidade, esta análise de impacto orçamentário foi desenvolvida tendo como base o modelo preparado pelo NATS/UFPR para o Relatório de Recomendação nº 702 de fevereiro de 2022 (101).

A análise projeta 529 novos pacientes anuais iniciando tratamento com daratumumabe no quinto ano após incorporação, o que resultaria num impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 398 milhões. Destaca-se que, embora represente um aumento nos gastos públicos, o resultado é inferior ao de outros medicamentos oncológicos incorporados pela CONITEC ao longo dos últimos anos. Por exemplo, abiraterona para câncer de próstata (R\$ 939 milhões em cinco anos), trastuzumabe entasina para câncer de mama HER2-positivo (entre R\$ 787 milhões e R\$ 882 milhões em cinco anos), nivolumabe e pembrolizumabe para melanoma metastático (R\$ 1,4 bilhão e R\$ 1,3 bilhão em cinco anos, respectivamente).

Até o presente momento, a CONITEC não estabeleceu um limiar de impacto orçamentário. Ainda sim, ressalta-se que a alta necessidade médica não atendida em pacientes com MM que receberam um terapia prévia e os resultados clínicos significativos de daratumumabe para esta população reforçam sua importância para a linha de cuidado no SUS.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona (DVd) para o tratamento de pacientes com MM recidivado/refratário que receberam pelo menos uma linha de tratamento é recomendado pelas seguintes agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS):

- **National Health Institute for Health and Care Excellence (NICE)**, da Inglaterra (2019) (2) recomenda DVd para pacientes com MMRR que receberam um tratamento prévio. 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.
 - No momento da avaliação do NICE, resultados de sobrevida global de longo prazo ainda não estavam publicados. Os dados de SG com acompanhamento de seis anos foram publicados recentemente e confirmaram o benefício estatisticamente significativo (HR: 0,56; IC 95%, 0,39 – 0,80; $p = 0,0013$) e a relevância clínica (NNT=5) do tratamento com DVd (64).
- O **Scottish Medicines Consortium (SMC)**, da Escócia (2019) (4) recomenda o uso de DVd em pacientes com MMRR, com a restrição para pacientes que receberam apenas uma linha de tratamento prévia. Foi considerado que o daratumumabe preenche uma necessidade não satisfeita nesta área terapêutica, uma vez que esta é uma doença incurável e os pacientes podem necessitar de tratamento em longo prazo. Daratumumabe atende aos critérios de medicamento órfãos da SMC para esta indicação. O braço controle da comparação (Vd) foi considerado relevante e o HR da SLP indicou um benefício significativo e clinicamente relevante.
- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)**, da Austrália (2020) (5) considerou que um horizonte temporal de 15 anos poderia ser razoável para pacientes tratados no cenário de segunda linha. O PBAC considerou que existem benefícios

clínicos importantes associados a DVd e que as evidências suportam a superioridade de DVd na comparação com Vd em termos de eficácia.

- **Haute Autorité de Santé (HAS)**, da França (2017) (6); **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)**, do Canadá (2017) (3); Para ambas as agências, a decisão de incorporação de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona levou em conta os resultados de eficácia (SLP e TRG) e os dados de SG e QVRS ficaram pendentes no momento da decisão.
 - Os dados de QVRS foram publicados em 2021 (81) e os SG foram publicados recentemente (64).
- Na Alemanha, a combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona é listada como reembolsável pelo **German Federal Joint Committee (G-BA)** (2018) (7).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi identificada evidência de alta qualidade metodológica sobre o benefício clínico para todos os desfechos de eficácia reportados (SG, SLP e TRG) de daratumumabe combinado à terapia antineoplásica disponível no SUS (bortezomibe + dexametasona) para controle de MMRR em pacientes tratados com uma linha prévia de terapia, sem prejuízo da qualidade de vida ou da segurança. Os dados de SG com acompanhamento de seis anos confirmaram o benefício estatisticamente significativo (HR: 0,56; IC 95%, 0,39 – 0,80; $p = 0,0013$) e a relevância clínica (NNT=5) do tratamento com DVd (64,82).

Tomando como base o modelo econômico desenvolvido no processo de avaliação de daratumumabe por demanda da SCTIE em 2021/2022 e as novas evidências disponíveis, realizou-se uma revisão das análises de custo-efetividade e impacto orçamentário. Com o preço proposto nesta submissão, há uma redução de 68% em relação a RCEI para o desfecho de QALY, apresentadas no relatório de recomendação de daratumumabe (1) de fevereiro de 2022. Em relação ao impacto orçamentário, foi proposta uma redução de 83%.

Considerando os novos dados clínicos e econômicos apresentados, solicita-se a incorporação de daratumumabe no SUS. Atualmente as principais agências de ATS (2–7) no mundo emitiram pareceres positivos para reembolso total de daratumumabe na indicação proposta, o que endossa seus benefícios supracitados.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Relatório de recomendação: Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. 2021.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. 2019. p. 20.
3. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex). 2017. p. 18.
4. Scottish Medicines Consortium. daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). 2019. p. 16.
5. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). DARATUMUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion, 100 mg/5mL vial, 400 mg/20 mL vial, Darzalex®, Janssen-Cilag Pty Ltd. 2020. p. 40.
6. Haute Autorité de Santé. DARZALEX (daratumumab), anticorps monoclonal [Internet]. 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2808583/en/darzalex-daratumumab-anticorps-monoclonal
7. German Federal Joint Committee (G-BA). Daratumumab (new therapeutic indication; re-evaluation of an orphan drug after exceeding the 50-million-euro mark). 2018. p. 18.
8. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psychooncology*. 2011 Jan;20(1):88–97.
9. Kurtin S, Lilleby K, Spong J. Caregivers of multiple myeloma survivors. *Clin J Oncol Nurs*. 2013 Dec;17 Suppl:25–32.
10. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015 May;385(9983):2197–208.
11. Baptista BT, Luis E, Dias O, Pinella JC, Barros LP, Barbosa MR, et al. MIELOMA MÚLTIPLO : CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS , LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES JOVENS – REVISÃO. *Rev UNILUS Ensino e Pesqui*. 2015;12(28):128.
12. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):3–9.
13. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Jul;3:17046.
14. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Aug;8(8):479–91.
15. 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.
16. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent results cancer Res *Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer*. 2011;183:25–35.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global

Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.

18. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120–5.
19. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GWB, Coelho EODM, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008 May;93(5):791–2.
20. Observatório de Oncologia. Epidemiologia do mieloma múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. 2019.
21. 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.
22. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med*. 2018 Mar;7(5):2101–8.
23. Instituto Nacional do Câncer. Atlas On-line de Mortalidade - Mieloma Múltiplo e neoplasia maligna de plasmócito. 2020. p. 1.
24. Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Feb;14(2):100–13.
25. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Feb;18(2):71–84.
26. Kurtin SE. Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Pract*. 2013;4(6):10.
27. Weinhold N, Ashby C, Rasche L, Chavan SS, Stein C, Stephens OW, et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood*. 2016 Sep;128(13):1735–44.
28. Melchor L, Brioli A, Wardell CP, Murison A, Potter NE, Kaiser MF, et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1705–15.
29. Corre J, Cleynen A, Robiou du Pont S, Buisson L, Bolli N, Attal M, et al. Multiple myeloma clonal evolution in homogeneously treated patients. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2636–47.
30. Salomon-Perzyński A, Jamroziak K, Głodkowska-Mrówka E. Clonal Evolution of Multiple Myeloma—Clinical and Diagnostic Implications. *Diagnostics*. 2021 Aug;11(9):1534.
31. 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. *J Clin Oncol*. 2019 Apr;37(14):1228–63.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple Myeloma v5. 2022. 107 p.
33. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309–22.

34. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, Ukropec J, Lam A, et al. Characterization of Frontline Treatment Patterns and Attrition Rates According to Subsequent Lines of Therapy in Non-Transplant Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*. 2018 Nov;132(Supplement 1):3291.
35. 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.
36. Suzuki K, Nishiwaki K, Yano S. Treatment Strategies Considering Micro-Environment and Clonal Evolution in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan;13(2):215.
37. Madduri D, Hagiwara M, Parikh K, Pelletier C, Delea TE, Kee A, et al. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. *Futur Oncol*. 2021 Feb;17(5):503–15.
38. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*. 2017 Aug;59:75–84.
39. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer*. 2016 Dec;16(1):427.
40. Mehra M, Crivera C, Valluri S, Nair S, Vogel M, Nesheiwat T, et al. Medical resource utilization among multiple myeloma (MM) patients who were triple-exposed to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and daratumumab. *J Clin Oncol*. 2020 May;38(15_suppl):e20539–e20539.
41. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014 Feb;22(2):417–26.
42. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol*. 2009 Aug;83(2):139–48.
43. Despiéglé N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, et al. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jan;19(1):e13–28.
44. Kamal M, Wang XS, Shi Q, Zyczynski TM, Davis C, Williams LA, et al. Symptom burden and its functional impact in patients with “symptomatic” relapsed or refractory multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2021 Jan;29(1):467–75.
45. Quinn C, Hirji I, Shingler S, Davis C. Mapping Health State Utility Values From Eortc Data Collected From A Clinical Trial Population With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Value Heal*. 2015 Nov;18(7):A468.
46. Rizzo M, Xu Y, Panjabi S, Iheanacho I. A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of Multiple Myeloma. *Value Heal*. 2014 Nov;17(7):A537.
47. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2013 Feb;21(2):599–607.

48. Armoiry X, Fagnani F, Benboubker L, Facon T, Fermand JP, Hulin C, et al. Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs: a multi-centre retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Feb;36(1):19–26.
49. Gaultney JG, Franken MG, Tan SS, Redekop WK, Huijgens PC, Sonneveld P, et al. Real-world health care costs of relapsed/refractory multiple myeloma during the era of novel cancer agents. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Feb;38(1):41–7.
50. Ghatnekar O, Alvegård T, Conradi N, Lenhoff S, Mellqvist U-H, Persson U, et al. Direct hospital resource utilization and costs of treating patients with multiple myeloma in Southwest Sweden: A 5-year retrospective analysis. *Clin Ther.* 2008 Sep;30(9):1704–13.
51. Gonzalez-McQuire S, Yong K, Leleu H, Mennini FS, Flinois A, Gazzola C, et al. Healthcare resource utilization among patients with relapsed multiple myeloma in the UK, France, and Italy. *J Med Econ.* 2018 May;21(5):450–67.
52. Hagiwara M, Panjabi S, Sharma A, Delea TE. Healthcare utilization and costs among relapsed or refractory multiple myeloma patients on carfilzomib or pomalidomide as monotherapy or in combination with dexamethasone. *J Med Econ.* 2019 Aug;22(8):818–29.
53. Hari P, Lin HM, Zhu Y, Berg D, Richardson PG, Moreau P. Healthcare resource utilization with ixazomib or placebo plus lenalidomide-dexamethasone in the randomized, double-blind, phase 3 TOURMALINE-MM1 study in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Med Econ.* 2018 Aug;21(8):793–8.
54. MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, et al. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2018 Apr;59(4):941–9.
55. MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, et al. Economic Impact of Disease Progression in Medicare Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Blood.* 2015 Dec;126(23):2116–2116.
56. Robinson D, Orlowski RZ, Stokes M, He J, Huse S, Chitnis A, et al. Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. *Eur J Haematol.* 2017 Aug;99(2):119–32.
57. Terpos E, Katodritou E, de la Rubia J, Hungria V, Hulin C, Roussou M, et al. Bortezomib-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma in real-world medical practice. *Eur J Haematol.* 2018 Oct;101(4):556–65.
58. Hagiwara M, Panjabi S, Delea T, Yucel E, Fonseca R. Burden of disease progression in patients with multiple myeloma in the US. *Leuk Lymphoma.* 2020 Jan;61(1):47–55.
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Relatório de Recomendação - Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas. 2022. p. 136.
60. Annamaria Gulla, Kenneth C. Anderson. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future. *Haematologica.* 2020 Jul;105(10):2358–67.
61. 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.

62. 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*. 2021 Feb;106(2):148–57.
63. 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.
64. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. P04: Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone in patients with previously treated multiple myeloma: overall survival results from the phase 3 CASTOR trial. *HemaSphere*. 2022 Apr;6(Suppl):12.
65. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Solução. Dalinvi (daratumumabe) [Bula do produto]. 2020. p. 66.
66. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul;128(1):37–44.
67. Food and Drug Administration. Daratumumab (DARZALEX). 2016.
68. European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). 2020. p. 4.
69. Brasil. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. 2021;1ª edição.
70. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6.3, 2022 (updated February 2022). Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Wiley;
71. Chari A. Unmet needs and the future of myeloma. 2020.
72. Mühlbacher AC, Lincke H-J, Nübling M. Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment. *Psychosoc Med*. 2008 Dec;5:Doc10.
73. Mühlbacher AC, Nübling M. Analysis of physicians' perspectives versus patients' preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma. *Eur J Heal Econ*. 2011 Jun;12(3):193–203.
74. Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, McKillop C, Hicks LK, Chan O. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2019 Dec;19(1):264.
75. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z EA. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. 2016;5(1):210.
76. Brasil. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;1ª edição:124.
77. Cochrane. Revised Cochrane risk - of - bias for randomized trial (RoB 2). 2019;72.
78. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DAShea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E H DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;Sep 21;358.

79. 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 Aug;13(1):115.
80. 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.
81. V. H, M. B, K.C. W, A.K. N, T. M, I. S, et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol*. 2021 May;193(3):561–9.
82. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Nov;JCO2102734.
83. 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;10:2817–23.
84. 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.
85. 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.
86. L.J. A, Americo A.D. AO - Arcuri LJO <http://orcid.org/000.-0002-9673-1945>, Arcuri LJ, Americo AD, L.J. A, Americo A.D. AO - Arcuri LJO <http://orcid.org/000.-0002-9673-1945>. 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.
87. G.R. M, J. H, M. A, S. K, S. M, B. M, et al. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Jul;21(7):489–96.
88. E.M. M, C. A, J.-G. LM, O. A, J. B, Maiese EM, et al. 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.
89. 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.
90. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cuce M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017 Feb;1(7):455–66.

91. van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CAU. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. *BMC Cancer*. 2022 May;22(1):591.
92. Minakata D, Fujiwara S-I, Yokoyama D, Noguchi A, Aoe S, Oyama T, et al. Relapsed and refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. *Br J Haematol*. 2023 Jan;
93. 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 Mar;372:n71.
94. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–46.
95. Paiva B, Corchete LA, Vidriales M-B, Puig N, Maiso P, Rodriguez I, et al. Phenotypic and genomic analysis of multiple myeloma minimal residual disease tumor cells: a new model to understand chemoresistance. *Blood*. 2016 Apr;127(15):1896–906.
96. 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;11:643490.
97. 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;2018:7646913.
98. 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.
99. 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 Jun;18(1):66.
100. GRADE. Guidance Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation.
101. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Relatório de recomendação nº 702: Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. 2022.
102. (Brasil). M da S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de avaliação econômica. 2014.
103. Brasil M da S. Portal da Saúde DATASUS - Base de dados AQ. 2022.
104. York; York Health Economics Consortium. Partitioned Survival Model [online]. 2016.
105. Estatística. IIB de G e. Pesquisa de Orçamentos Familiares: Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008.
106. Estatística. IIB de G e. Conheça o Brasil - População: Quantidade de homens e mulheres. 2019.

107. Estatística. IIB de G e. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [: análises e tabelas]. 2017.
108. 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 Oct;60(12):2951–9.
109. 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 Jan;24(1):29–38.
110. Ministério da Saúde. Brasil. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2016.
111. Ltda J-CF. Dalinvi® (daratumumabe) [Bula do medicamento]. 2021.
112. LTDA J-CF. Velcade® (bortezomibe) [Bula do medicamento]. 2021.
113. Ailawadhi S, DerSarkissian M, Duh MS, Lafeuille M-H, Posner G, Ralston S, et al. Cost Offsets in the Treatment Journeys of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Ther*. 2019 Mar;41(3):477-493.e7.
114. Saccilotto IC. Análise Da Efetividade Do Centro De Referência Estadual Do Hospital De Clínicas De Porto Alegre Para Tratamento Do Mieloma Múltiplo. 2014.
115. 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.
116. 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.
117. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
118. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. 2022;
119. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Brasil; 2015 p. 38.
120. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. 2014.
121. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrowszky F, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2021 Nov;11(1):21916.
122. Boudreault J-S, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol*. 2017 Mar;10(3):207–15.
123. W. A, A. A, D.I. S, M. H, A.M. P, A.A. K, et al. MM-082 Addition of Daratumumab to Drug Regimens in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-

Analysis of Randomized Clinical Trials. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2022;22(Supplement 2):S405.

124. Zhi Y, Bao S, Mao J, Chai G, Zhu J, Liu C, et al. Efficacy of maintenance treatment in patients with multiple myeloma: a systematic review and network meta-analysis. Hematology. 2022 Dec;27(1):1069–88.
125. Zhang Y-H, Xu F, Xu C-Q, Zhang Z-T, Jiao Z-J. Effect of Daratumumab combined with Chemotherapy on Immune Function in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Observation of its Clinical Efficacy. Pakistan J Med Sci. 2023;39(1):248–52.
126. Ministério da Saúde., Secretaria de Atenção à Saúde., Complexidade D de AE e TCG de M e A. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde - SUS. 2014. p. 41.
127. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Levin MD, Ahmadi T, Qin X, Garvin Mayo W, Gai X, Carey J, Carson R SA. P04: Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone Alone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Overall Survival Results From the Phase 3 CASTOR Trial. 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; 2022.
128. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. Circulation. 2013 Jun;127(22):2222–30.

ANEXO 1

Tabela 31. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.

PUBMED

((("Multiple Myeloma"[Mesh] OR Multiple Myelomas [TIAB] OR Myelomas, Multiple [TIAB] OR Myeloma, Multiple [TIAB] OR Myeloma, Plasma-Cell [TIAB] OR Myeloma, Plasma Cell [TIAB] OR Myelomas, Plasma-Cell [TIAB] OR Plasma-Cell Myeloma [TIAB] OR Plasma-Cell Myelomas [TIAB] OR Myelomatosis Myelomatoses [TIAB] OR Plasma Cell Myeloma [TIAB] OR Cell Myeloma, Plasma [TIAB] OR Cell Myelomas, Plasma [TIAB] OR Myelomas, Plasma Cell [TIAB] OR Plasma Cell Myelomas [TIAB] OR Kahler Disease [TIAB] OR Disease, Kahler [TIAB] OR Myeloma-Multiple [TIAB] OR Myeloma Multiple [TIAB] OR Myeloma-Multiples[TIAB])) AND ("daratumumab" [Supplementary Concept] OR humax-CD38 OR humax-CD 38 OR "Darzalex" OR "Dalinvi")) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab] OR systematic review[pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))))

Resultados: 205

COCHRANE

1. MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees/2095
2. Daratumumab/545
3. humax-CD38/22
4. humax-CD 38/0
5. Darzalex/24
5. #2 OR #3 OR #4 OR #5/545
6. #1 AND #6/129

Cochrane Reviews: 129

LILACS

("mieloma múltiplo" OR "multiple myeloma" OR "mieloma múltiple") AND ("darzalex" OR "daratumumab" OR "dalinvi")

Resultados: 7

EMBASE via Ovid

Embase <1996 to 2023 February 23>

- 1 Multiple myeloma/ (84216)
- 2 Multiple Myeloma.mp. (92945)
- 3 Daratumumab/ (5820)
- 4 daratumumab.mp. (6064)
- 5 darzalex.mp. (185)
- 6 exp "randomized controlled trial"/ (727823)
- 7 exp "systematic review"/ (421365)
- 8 meta-analy:.mp. (430818)
- 9 1 or 2 (92945)
- 10 3 or 4 or 5 (6065)
- 11 6 or 7 or 8 (1352831)
- 12 9 and 10 and 11 (720)
- 13 Limit 12 to embase (225)

Resultados: 225

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2

Tabela 32. Lista de exclusão dos estudos da revisão sistemática.

Primeiro Autor	Ano	Motivo de Exclusão
1. Arcuri (86)	2021	Excluído por apresentar resultados de daratumumabe agrupados por diversas indicações
2. Botta (96)	2021	Excluído por ter como escopo a exposição a lenalidomida, medicamento não dispensado pelo SUS
3. Zheng (97)	2018	Excluído por apresentar resultados de intervenções agrupados por classe de medicamentos
4. Zhang (98)	2017	Excluído por apresentar dados agrupados por classes de medicamentos além de incluir estudos fase I e II
5. Schmitz (99)	2018	Excluído por apresentar uma meta-análise de estudos clínicos randomizados e estudos observacionais.
6. Kiss (121)	2021	Excluído por apresentar resultados agrupados de diversas indicações
7. Boudreault (122)	2017	Revisão sistemática não contém meta-análise
8. Mohyuddin (87)	2021	Excluído por ter como escopo a exposição a lenalidomida, medicamento não dispensado pelo SUS
9. Aiman (123)	2022	Excluído por ser um abstract de conferência
10. Zhi (124)	2022	Excluído por apresentar dados de monoterapia com daratumumabe
11. Zhang (125)	2023	Excluído por apresentar resultados de daratumumabe combinado com bortezomibe, doxorubicina e dexametasona

ANEXO 3

Avaliação do Risco de Viés RoB 2.0 – Estudo CASTOR

Tabela 33. Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG*	Análise da QVRS	Análise de EAs	Comentários
1.1. A sequência de alocação dos participantes foi aleatória	Sim	Sim	Sim	Sim	A randomização foi balanceada usando blocos permutados aleatoriamente e foi estratificada por ISS (I, II ou III) na triagem, número de linhas de terapias prévias (1 <i>versus</i> 2 ou 3 <i>versus</i> >3) e tratamento prévio com bortezomibe (não <i>versus</i> sim).
1.2. Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	Sim	Sim	Sim	Sim	A randomização central foi usada. Os indivíduos foram aleatoriamente designados para 1 de 2 grupos de tratamento com base em um cronograma de randomização gerado por computador preparado antes do estudo pelo ou sob a supervisão do patrocinador. O Sistema de Randomização Integrado (IWRS) atribuiu um código de tratamento exclusivo, que ditou a atribuição de tratamento e o kit de tratamento do estudo correspondente para o participante.
1.3 As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não	Não	Não	Não	Os dados demográficos e características clínicas foram bem balanceadas entre os dois grupos de estudo
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

Tabela 34. Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise da QVRS	Análise de EAs	Comentários
2.1. Os participantes tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas a eles durante o estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Os participantes possuíam conhecimento da intervenção fornecida

2.2. Os cuidadores ou pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Estudo aberto, então participantes, cuidadores e investigadores sabiam as intervenções fornecidas
2.3. Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como Sim, parcialmente ou nenhuma informação: Os desvios da intervenção pretendida surgiu devido ao contexto de estudo?	Não	Parcialmente sim	Não	Não	Não houve desvio de intervenção durante o estudo para os desfechos de SLP, QVRS e EAS. Para o desfecho de SG, conforme estabelecido no protocolo, após a segunda análise interina, se o Comitê Independente de Monitoramento de Dados recomendar o <i>crossover</i> , os indivíduos recebendo Vd e que tiveram progressão da doença confirmada pelo patrocinador receberão tratamento com daratumumabe.
2.4. Se a pergunta 2.3 foi respondida como Sim/ Parcialmente Sim: Os desvios provavelmente afetaram o desfecho?	-	Sim	-	-	Esse tipo de <i>crossover</i> por protocolo de estudo pode confundir os resultados de SG. É importante ressaltar que o benefício de SG foi observado apesar do <i>crossover</i> no braço Vd para a terapia subsequente com daratumumabe.
2.5. Se a pergunta 2.4 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim: Os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?	-	Sim	-	-	Na análise final de SG, podem ser realizadas análises exploratórias que ajustam o efeito do cruzamento na SG, como a análise baseada no modelo de tempo de falha acelerado com método iterativo de estimativa de parâmetros descrito por Branson e Whitehead. Se muitos pacientes forem censurados, o modelo de tempo de falha de preservação de classificação descrito por Robins e Tsiatis também pode ser considerado na avaliação geral do desfecho de sobrevida.

2.6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Foram reportados os resultados da população ITT garantindo a randomização e consequentemente o equilíbrio entre os grupos
2.7. Se a pergunta 2.6 foi respondida como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Existiu potencial para um impacto substancial no resultado da falha de analisar os participantes no grupo em que foram randomizados?	-	-	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Tabela 35. Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise da QVRS	Análise de EAs	Comentários
3.1. Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Foram reportados os resultados da população ITT randomizados (n=498)
3.2. Se a pergunta 3.1 foi respondida como Não/Parcialmente não/Nenhuma informação: Existe evidência que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?	-	-	-	-	-
3.3. Se a pergunta 3.2 foi respondida como Não/Parcialmente não: A perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?	-	-	-	-	-

3.4. Se a pergunta 3.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim ou Nenhuma informação: É provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?	-	-	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Tabela 36. Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise da QVRS	Análise de EAs	Comentários
4.1. O método de mensuração do desfecho foi inadequado?	Não	Não	Não	Não	Os desfechos de interesses foram pré planejados e medidos de forma adequada com avaliação da progressão por imagem – tomografia computadorizada ou ressonância magnética. SG foi avaliado pelo tempo desde a randomização até morte por qualquer causa.
4.2. A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Não	Parcialmente sim	Parcialmente não	Para QVRS os pacientes responderam questionários e para EAs hematológicos foram medidas clínicas, porém outros EAs poderiam ser subjetivos.

4.3. Se as respostas 4.1. e 4.2 foram respondidas como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	-	Sim	
4.4. Se a resposta 4.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não	Não	-	Parcialmente sim	Para SLP e SG, a mensuração foi tempo desde a randomização até morte por qualquer causa, logo é improvável que o conhecimento da intervenção recebida tenha influenciado o resultado. Porém para QVRS e alguns EAs, podem ter sido influenciados pelo não cegamento do estudo.
4.5. Se a pergunta 4.4. foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não	Não	-	Parcialmente sim	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Alto risco	

Tabela 37. Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise da QVRS	Análise de EAs	Comentários
----------	----------------	---------------	-----------------	----------------	-------------

5.1. Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré – especificado, o qual foi finalizado antes dos dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Não	Sim	Os desfechos foram pré especificados no protocolo e os resultados apresentados no reporte. O desfecho de QVRS foi um desfecho exploratório.
O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de...					
5.2. ...múltiplas mensurações elegíveis (ex. escalas, definições, pontos do seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?	Não	Não	Sim	Não	
5.3. ...múltiplas análises elegíveis do dado?	Não	Não	Sim	Não	
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

AMSTAR – 2: Avaliação do Risco de Viés (78)

Tabela 38. Avaliação do risco de viés das meta-análises incluídas.

Estudo	Dhakai 2020 (89)	Weisel 2019 (84)	Luo 2018 (83)	Maiese 2018 (88)	Botta 2017 (90)	Van Beurden- Tan 2017 (85)	Van Beurden- Tan 2022 (91)	Minakata 2023 (92)
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	Parcial	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Parcial	Parcial	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Estudo	Dhakai 2020 (89)	Weisel 2019 (84)	Luo 2018 (83)	Maiese 2018 (88)	Botta 2017 (90)	Van Beurden- Tan 2017 (85)	Van Beurden- Tan 2022 (91)	Minakata 2023 (92)
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcial	Parcial	Parcial	Sim	Parcial	Sim	Sim	Parcial
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Estudo	Dhakai 2020 (89)	Weisel 2019 (84)	Luo 2018 (83)	Maiese 2018 (88)	Botta 2017 (90)	Van Beurden- Tan 2017 (85)	Van Beurden- Tan 2022 (91)	Minakata 2023 (92)
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
13.Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
14.Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não

Estudo	Dhakai 2020 (89)	Weisel 2019 (84)	Luo 2018 (83)	Maiese 2018 (88)	Botta 2017 (90)	Van Beurden- Tan 2017 (85)	Van Beurden- Tan 2022 (91)	Minakata 2023 (92)
15. Se eles realizaram síntese qualitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Confiabilidade Geral	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

Adaptado de Shea, 2017 (78)

ANEXO 4

Tabela 39. Procedimentos médicos-laboratoriais e profiláticos - SLP e SPP.

Procedimentos medicos-laboratoriais e profiláticos	Qtde/paciente	Custo unitário (SIGTAP)	Custo total
	ao ano	(R\$)	(R\$)
03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	3	10	30
02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	2	4,11	8,22
02.02.01.050-3 – DOSAGEM DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA	1	7,86	7,86
02.02.01.029-5 - DOSAGEM DE COLESTEROL TOTAL	1	1,85	1,85
02.02.01.028-7 - DOSAGEM DE COLESTEROL LDL	1	3,51	3,51
02.02.01.027-9 - DOSAGEM DE COLESTEROL HDL	1	3,51	3,51
02.02.03.022-9 - IMUNOELETOFORESE DE PROTEÍNAS	1	17,16	17,16
02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEÍNAS	1	4,42	4,42

02.02.01.031-7 – DOSAGEM DE CREATININA	1	1,85	1,85
02.02.03.011-3 - DOSAGEM DE BETA-2-MICROGLOBULINA	1	13,55	13,55
02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE DESIDROGENASE LÁTICA	1	3,68	3,68
02.02.01.021-0 – DOSAGEM DE CÁLCIO	1	1,85	1,85
02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SÓDIO	1	1,85	1,85
02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTÁSSIO	1	1,85	1,85
02.02.01.026-0 - DOSAGEM DE CLORETO	1	1,85	1,85
02.02.05.001-7 - ANÁLISE DE CARACTERES FÍSICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA	1	3,7	3,7
02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)	1	9,5	9,5

02.04.02.011-5 - RADIOGRAFIA DE COLUNA TORACO-LOMBAR DINAMICA	1	15,58	15,58
02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA	1	5,15	5,15
Total (anual)	R\$	136,94	
Total (por ciclo)	R\$	10,53	

Fonte: Ailawadhi e cols., 2019 (113); Saccilotto, 2014 (114).

ANEXO 5

Avaliação do perfil demografico de pacientes com MM

Nessa avaliação, serão incluídos os pacientes que tiveram diagnóstico de MM (CID-10 C900), que possuíam 18 anos ou mais no primeiro claim de segunda linha, dentro do período de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2019

Importando o banco de dados e as bibliotecas

Comentários sobre o banco de dados

- O banco de dados AQ foi pré preparado a partir do Tabwin, transformando os arquivos .dbc em csv
- No Tabwin, foram selecionados os claims de pacientes com CID C90X de Janeiro de 2010 a Abril de 2022
- Após extração no Tabwin, foi realizada a transformação em .csv e .xlsx.

```
In [80]: #Importar bibliotecas aplicáveis
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib as mpl
```

```
In [102]: #Importar o banco de dados
AQMM = pd.read_excel('C:/Users/rwatan10/Documents/SIA/AQ/Projeto_MM 2.0/AQMM_201001_202204.xlsx', engine='openpyxl', dtype=str)
```

```
In [4]: #Avaliação das variáveis contidas no banco:
#n de linhas e colunas: 627156, 21
#n de pacientes únicos: 38596
#Variáveis com valores nulos: AP_UNISOL, AP_DTSOLIC, AP_DTAUT, AP_ESQU_P2

#AQMM.dtypes #Tipos de dados
#AQMM.isnull().sum() #Contagem de valores nulos
#AQMM['AP_CNSPCN'].nunique() #Contagem de pacientes únicos
#display(AQMM) #Confirmação de número de colunas e linhas
#AQMM.info #Confirmação de número de colunas e linhas
#AQMM['AP_PRIAPL'].describe() #Procedimentos
#AQMM.describe() #Descrição geral
```

Out[4]: 38596

Limpeza geral e formatação da base

Nessa etapa, foram realizados processos de formatação da base e limpeza de aspectos gerais:

- Transformação das variáveis no formato de trabalho
- Exclusão de claims fora do período de interesse (a variável AP_CMP pode ter datas diferentes do intervalo)
- Exclusão de claims com duplicidade de sexo
- Exclusão de pacientes que possuem CIDs discrepantes

Transformação das variáveis

```
In [103]: #Transformação de variáveis
AQMM['AP_NUIDADE'] = AQMM['AP_NUIDADE'].astype(float)
AQMM['AP_CMP'] = AQMM['AP_CMP'].str.strip()
AQMM['AP_CMP'] = pd.to_datetime(AQMM['AP_CMP'], format='%Y%m')
```

```
In [ ]: #AQMM.dtypes
#AQMM['AP_CMP'].describe
```

Exclusão de claims fora do período de interesse (a variável AP_CMP pode ter datas diferentes do intervalo)

```
In [105]: #Pelo loc, selecionar claims que possuem AP_CMP de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2019
AQMM1 = AQMM[AQMM['AP_CMP'].between('2010-01', '2019-12')]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes únicos: 30650
#Linhas, colunas: 473220, 21
#AQMM1.describe
#AQMM1['AP_CMP'].describe()
#AQMM1['AP_CNSPCN'].nunique()
```

Exclusão de claims com duplicidade de sexo

```
In [107]: #Selecionar pacientes únicos e fazer count de valores únicos em uma nova coluna da tabela.
#Selecionar pacientes que tiveram apenas 1 valor de sexo reportado
Sexo_disc = AQMM1.groupby('AP_CNSPCN').agg({'AP_SEXO':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_SEXO':'AP_SEX01'})
AQMM1 = AQMM1.merge(Sexo_disc, on='AP_CNSPCN', how='left')
```

```
In [108]: AQMM1 = AQMM1.loc[(AQMM1['AP_SEX01'] == 1)]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes únicos: 30470
#Linhas, colunas: 468755, 22
#display(AQMM1)
#AQMM1['AP_CNSPCN'].nunique()
#AQMM1['AP_SEX01'].value_counts()
```

Exclusão de pacientes que possuem CIDs discrepantes

```
In [110]: #Identificou-se primeiro se existem pacientes que possuem mais de um CID reportado. Com isso, o primeiro passo
# foi agrupar pacientes pelo CNS e adicionar uma coluna com o número de CIDs reportados.
CID_Dupli = AQMM1.groupby('AP_CNSPCN').agg({'AP_CIDPRI':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CIDPRI':'AP_CIDPRI2'})
AQMM1 = AQMM1.merge(CID_Dupli, on='AP_CNSPCN', how='left')
```

```
In [112]: #Criar Dfs para cada grupo de n de CIDs para entender qual o número e perfil desses pacientes
CID_3 = AQMM1.loc[AQMM1['AP_CIDPRI2'] == 3, :]
CID_2 = AQMM1.loc[AQMM1['AP_CIDPRI2'] == 2, :]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#display(CID_2)
#CID_2['AP_CNSPCN'].nunique()
#CID_2['AP_'].value_counts()
#CID_2['AP_CNSPCN'].unique()
#CID_2_PCN = CID_2.loc[CID_2['AP_CNSPCN'] == 'é{â{ü\æ7fç{-û}ü', :]}
#CID_2_PCN.sort_values('AP_CMP')
#19 pacientes (471 linhas) possuem os 3 CIDs reportados.
#636 pacientes (15348 linhas) possuem os 2 CIDs reportados
#Após explorar o perfil de alguns pacientes, observou-se uma certa aleatoriedade na seleção do CID, ex. as vezes
# com os claims variando CIDs, mas com a mesma terapia. Porém, como os outros CIDs possuem um perfil clínico
# diferente do mieloma múltiplo (ex. C901 possui um perfil mais agressivo), optou-se por remover esses pacientes
# para evitar vies na análise.
```

```
In [113]: #Assim, selecionou-se apenas pacientes que tinham um CID reportado.
AQMM1 = AQMM1.loc[AQMM1['AP_CIDPRI2'] == 1, :]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes únicos: 29928
#Linhas, colunas: 456461, 23
#AQMM1
#AQMM1['AP_CNSPCN'].nunique()
#AQMM1['AP_CIDPRI2'].value_counts()
```


Seleção da coorte e limpeza específica

Nessa etapa, foram aplicados os seguintes filtros: Coorte 1:

- Exclusão de pacientes com outros CIDs
- Exclusão de pacientes que não possuem claim de terapia de segunda linha
- Exclusão de pacientes que receberam terapia de segunda linha pela primeira vez antes de Janeiro de 2015
- Exclusão de pacientes que receberam primeira linha depois da segunda linha
- Exclusão de pacientes com menos de 18 anos

Exclusão de pacientes com outros CIDs

```
In [115..] #Após selecionar apenas pacientes que tinham 1 CID, selecionou-se apenas pacientes que tinham CID C900
AQM2 = AQM1.loc[AQM1['AP_CIDPRI'] == 'C900', :]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 29223
#Linhas, colunas: 449199, 23
#AQM2
#AQM2['AP_CNSCP'].nunique()
#AQM2['AP_CIDPRI'].value_counts()
```

Exclusão de pacientes que não possuem claim de terapia de segunda linha

```
In [118..] #Fazer uma lista de pacientes unicos que possuem 2L e selecionar apenas esses no DF principal
SegundaLinha = AQM2.loc[(AQM2['AP_PRIPAL'] == '0304030198') | (AQM2['AP_PRIPAL'] == '0304030260'), :]
AQM2 = AQM2.loc[AQM2['AP_CNSCP'].isin(SegundaLinha['AP_CNSCP'])]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 9583
#Linhas, colunas: 211388, 23
#AQM2
#SegundaLinha['AP_PRIPAL'].nunique()
#SegundaLinha['AP_CNSCP'].nunique()
#AQM2['AP_PRIPAL'].nunique()
#AQM2['AP_CNSCP'].nunique()
```

Exclusão de pacientes que receberam terapia de segunda linha pela primeira vez antes de Janeiro de 2015

```
In [124..] #Após isso, selecionar os pacientes que tiveram sua segunda linha de terapia a partir de Janeiro de 2015.
#Fazer um groupby de unicos e criar uma coluna com a data do primeiro claim de segunda linha
SegundaLinha_CMPmin = SegundaLinha.groupby('AP_CNSCP').agg({'AP_CHP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP2min'})
AQM2 = AQM2.merge(SegundaLinha_CMPmin, on='AP_CNSCP', how='left')
```

```
In [125..] SegundaLinha_CMPmax = SegundaLinha.groupby('AP_CNSCP').agg({'AP_CHP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP2max'})
AQM2 = AQM2.merge(SegundaLinha_CMPmax, on='AP_CNSCP', how='left')
```

```
In [127..] #Selecionar pacientes que possuem a data do primeiro claim a partir de Janeiro de 2015
SegundaLinha_DT = AQM2.loc[AQM2['AP_CHP2min'] >= '2015-01-01'].reset_index()
AQM2 = AQM2.loc[AQM2['AP_CNSCP'].isin(SegundaLinha_DT['AP_CNSCP'])]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 5358
#Linhas, colunas: 110164, 25
#AQM2
#AQM2['AP_CNSCP'].nunique()
#AQM2['AP_CHP'].min()
```

Exclusão de pacientes que receberam primeira linha depois da segunda linha

```
In [131..] #Na DF total, selecionar pacientes que fizeram 1 linha
PrimeiraLinha = AQM2.loc[(AQM2['AP_PRIPAL'] == '0304030189') | (AQM2['AP_PRIPAL'] == '0304030252')]
```

```
In [132..] PrimeiraLinha_CMPmin = PrimeiraLinha.groupby('AP_CNSCP').agg({'AP_CHP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP1min'})
AQM2 = AQM2.merge(PrimeiraLinha_CMPmin, on='AP_CNSCP', how='left')
```

```
In [133..] PrimeiraLinha_CMPmax = PrimeiraLinha.groupby('AP_CNSCP').agg({'AP_CHP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP1max'})
AQM2 = AQM2.merge(PrimeiraLinha_CMPmax, on='AP_CNSCP', how='left')
```

```
In [136..] AQM2['AP_CHP1max2min'] = AQM2.apply(lambda x: True if x.AP_CHP1max > x.AP_CHP2min else False, axis=1)
```

```
In [137..] PrimeiraLinhaSegundaLinha = AQM2.groupby('AP_CHP1max2min').agg({'AP_CNSCP':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNSCP':'AP_CNSCP1'})
```

```
In [138..] AQM2 = AQM2.loc[(AQM2['AP_CHP1max2min'] == False)]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 5071
#Linhas, colunas: 101319, 28
#AQM2
#AQM2['AP_CNSCP'].nunique()
#AQM2['AP_CHP1max2min'].describe()
```

Exclusão de pacientes com menos de 18 anos

```
In [141..] #Selecionar pacientes com 18 anos ou mais.
SegundaLinhaLimo = AQM2.loc[(AQM2['AP_PRIPAL'] == '0304030198') | (AQM2['AP_PRIPAL'] == '0304030260'), :]
```

```
In [142..] Menor18 = SegundaLinhaLimo.groupby('AP_CNSCP').agg({'AP_NUIDADE':min}).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE':'AP_NUIDADEmin'})
AQM2 = AQM2.merge(Menor18, on='AP_CNSCP', how='left')
```

```
In [143..] AQM2 = AQM2.loc[AQM2['AP_NUIDADEmin'] >= 18]
```

```
In [ ]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 5071
#Linhas, colunas: 101319, 29
#AQM2
#AQM2['AP_CNSCP'].nunique()
#AQM2['AP_NUIDADEmin'].describe()
```

Análise

Nesta etapa, serão feitas as seguinte análises:

- Contagem e proporção de pacientes que fizeram primeira e segunda linha
- Distribuição de sexo
- Distribuição de raça
- Distribuição de idade na primeira linha
- Distribuição de idade na segunda linha
- Distribuição de pacientes por UF
- Distribuição de pacientes por instituição

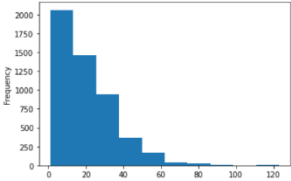
```

In [ ]: #Counts dos pacientes
#Número de pacientes únicos: 5071
#Número de claims por paciente: media=19,98(15,24), mediana=17, min=1, max=123

In [146]: #AQWQ2['AP_CNСПCN'].describe()
#AQWQ2['AP_CNСПCN'].value_counts().describe()
AQWQ2['AP_CNСПCN'].value_counts().plot(kind='hist')

Out[146]: <AxesSubplot:ylabel='Frequency'>

```



```

In [147]: #Seleção de população primeiro claim da segunda linha
SegundaLinhaLimpIndex = AQWQ2.loc[(AQWQ2['AP_PRIPAL'] == '0304030198') | (AQWQ2['AP_PRIPAL'] == '0304030260')]

In [ ]: #SegundaLinhaLimpIndex['AP_CNСПCN'].nunique()
#SegundaLinhaLimpIndex['AP_PRIPAL'].nunique()

In [148]: #Distribuição de sexo
SegundaLinhaLimpIndex_Sex = SegundaLinhaLimpIndex[['AP_CNСПCN', 'AP_SEXO']].groupby('AP_CNСПCN').min('AP_SEXO')
display(SegundaLinhaLimpIndex_Sex['AP_SEXO'].value_counts())

H    2688
F    2383
Name: AP_SEXO, dtype: int64

In [149]: #Distribuição de raça
SegundaLinhaLimpIndex_Race = SegundaLinhaLimpIndex[['AP_CNСПCN', 'AP_RACACOR']].groupby('AP_CNСПCN').min('AP_RACACOR')
display(SegundaLinhaLimpIndex_Race['AP_RACACOR'].value_counts())

01    2479
03    1358
99     821
02     294
04     119
Name: AP_RACACOR, dtype: int64

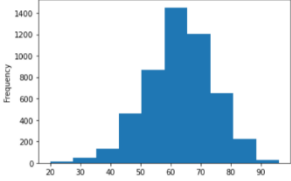
In [150]: #Distribuição de idade na segunda linha
SegundaLinhaLimpIndex_age2L = SegundaLinhaLimpIndex.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_NUIDADE':min}).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE':'AP_NUIDADE1'})
SegundaLinhaLimpIndex_age2L['AP_NUIDADE1'].describe()

Out[150]: count    5071.000000
          mean     62.918951
          std      11.034978
          min      20.000000
          25%      56.000000
          50%      63.000000
          75%      71.000000
          max      96.000000
          Name: AP_NUIDADE1, dtype: float64

In [151]: SegundaLinhaLimpIndex_age2L['AP_NUIDADE1'].plot(kind='hist')

Out[151]: <AxesSubplot:ylabel='Frequency'>

```

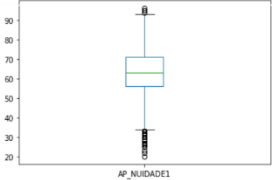


```

In [152]: SegundaLinhaLimpIndex_age2L['AP_NUIDADE1'].plot(kind='box')

Out[152]: <AxesSubplot:>

```



```

In [ ]: #Distribuição de pacientes por UF

In [153]: Lista_MUN_UF = pd.read_excel("C:/Users/rwatan10/Documents/SIA/AQ/Projeto_MW/Lista_UF/MUN_BR.xlsx", engine='openpyxl')

In [154]: Lista_MUN_UF['AP_UFMUN'] = Lista_MUN_UF['AP_UFMUN'].astype('str')
#Lista_MUN_UF.dtypes

In [155]: SegundaLinhaLimpIndex_UF = SegundaLinhaLimpIndex.merge(Lista_MUN_UF, on='AP_UFMUN', how='left')

In [156]: SegundaLinhaLimpIndex_UF = SegundaLinhaLimpIndex_UF.groupby('UF').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCN1'})

In [157]: SegundaLinhaLimpIndex_UF.to_excel('AQWQ2_So2ndLinha15a19_UF_2Linha.xlsx', index=False)

In [158]: #Distribuição de pacientes por instituição
SegundaLinhaLimpIndex_Inst = SegundaLinhaLimpIndex.groupby('AP_COOUNI').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCNInst'})

In [159]: SegundaLinhaLimpIndex_Inst.to_excel('AQWQ2_So2ndLinha15a19_Inst_2Linha.xlsx', index=True)

In [ ]: #novos pacientes em segunda linha por ano
SegundaLinhaLimpIndex['AP_CMP2minANO'] = SegundaLinhaLimpIndex['AP_CMP2min'].dt.year

In [161]: SegundaLinhaLimpIndex_ano = SegundaLinhaLimpIndex.groupby('AP_CMP2minANO').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCNANO'})

In [163]: SegundaLinhaLimpIndex_ano

Out[163]:
  AP_CMP2minANO  AP_CNСПCNANO
0             2015           937
1             2016           977
2             2017           959
3             2018          1048
4             2019          1150

In [1]: !jupyter nbconvert --to html AQWQ2_So2ndLinha15a19_2.ipynb
[NbConvertApp] Converting notebook AQWQ2_So2ndLinha15a19_2.ipynb to html
[NbConvertApp] Writing 689370 bytes to AQWQ2_So2ndLinha15a19_2.html

```

ANEXO 6

Tabela 40. Resultados incrementais e ICERs para o preço de daratumumabe sem ICMS e com PIS/COFINS.

RCEIs	
Custo incremental	R\$ 475.343,45
Custo/Anos de vida incremental (R\$)	R\$ 237.222,02
Custo/AVAQ incremental (R\$)	R\$ 293.089,29

Tabela 41. Resultados incrementais e ICERs para o preço de daratumumabe com ICMS e PIS/COFINS.

RCEIs	
Custo incremental	R\$ 593.258,56
Custo/Anos de vida incremental (R\$/AV)	R\$ 296.068,02
Custo/AVAQ incremental (R\$/AVAQ)	R\$ 365.793,89

Tabela 42. Resultado de impacto orçamentário para o preço de daratumumabe sem impostos.

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2023	R\$ 57.670.086,92	R\$ 79.397.084,85	R\$ 21.726.997,94
2024	R\$ 109.160.366,37	R\$ 152.319.146,65	R\$ 43.158.780,28
2025	R\$ 162.431.114,69	R\$ 229.161.169,25	R\$ 66.730.054,56
2026	R\$ 212.453.149,19	R\$ 305.401.242,88	R\$ 92.948.093,68
2027	R\$ 258.327.008,85	R\$ 376.916.996,06	R\$ 118.589.987,21
TOTAL	R\$ 800.041.726,02	R\$ 1.143.195.639,69	R\$ 343.153.913,67

Tabela 43. Resultado de impacto orçamentário para o preço de daratumumabe com ICMS e PIS/COFINS.

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2023	R\$ 57.670.086,92	R\$ 89.215.988,86	R\$ 31.545.901,95
2024	R\$ 109.160.366,37	R\$ 173.296.079,41	R\$ 64.135.713,05
2025	R\$ 162.431.114,69	R\$ 262.551.423,43	R\$ 100.120.308,74
2026	R\$ 212.453.149,19	R\$ 352.397.375,16	R\$ 139.944.225,97
2027	R\$ 258.327.008,85	R\$ 437.201.856,48	R\$ 178.874.847,62
TOTAL	R\$ 800.041.726,02	R\$ 1.314.662.723,34	R\$ 514.620.997,32

ANEXO 7

Cópia da bula de DALINVI® (daratumumabe) aprovada pela ANVISA abaixo.

janssen

DALINVI®
(daratumumabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Solução para diluição para infusão
20 mg/mL

ANEXO 8

Carta da Janssen sobre Programa de Acesso Gerenciado abaixo.



SÃO PAULO, 08 DE MARÇO DE 2023

AO
COMITÊ DE ACESSO GERENCIADO DA CONITEC

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA., pessoa jurídica de direito privado, com escritório situado à Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, bairro Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, devidamente inscrita no CNPJ sob o nº 51.780.468/0001-87, doravante denominada ("JANSSEN"), vem, através de seus representantes legais, expor o que segue.

Considerando (i) o financiamento descentralizado do mieloma múltiplo no SUS, (ii) o valor fixo da APAC atual e (iii) a posologia referente ao início de tratamento da combinação DvD (daratumumabe+bortezomibe+dexametasona) e, por fim, a preocupação com o compromisso da futura implementação desse pleito.

A Janssen vem por meio deste ofício, apresentar-lhes a proposta de Programa de Acesso Gerenciado, que tem como objetivo colaborar com a gestão financeira dos cacons na fase de início de tratamento com daratumumabe e contribuir com a celeridade do tratamento, tendo em vista a gravidade da doença.

É importante ressaltar que, na fase de tratamento mencionada, há um despendimento maior de recurso orçamentário devido ao maior consumo de ampolas e, a presente proposta visa ofertar gratuitamente 24 frascos por paciente, que representa 67% do volume de frascos dos primeiros 4 meses de tratamento, ficando para o Cacon/Unacon à responsabilidade de adquirir um único quantitativo fixo de ampolas por mês em todas as fases de tratamento até a progressão da doença de acordo com critério médico. Esse cálculo de doses foi baseado no peso médio de 66,7Kg conforme estudo Castor (3 frascos por dose).

Consta abaixo tabela demonstrativa da dinâmica de fornecimento:

Fase	Meses	Quantitativo de frascos total por mês	Frascos fornecidos pela Janssen	Frascos adquiridos pelo Cacon
Início de tratamento	1	12 frascos	8 frascos	4 frascos
Início de tratamento	2	12 frascos	9 frascos	3 frascos
Início de tratamento	3	6 frascos	5 frascos	1 frascos
Início de tratamento	4	6 frascos	2 frascos	4 frascos
Tratamento	5	4 frascos	0 frascos	4 frascos
Tratamento	6	4 frascos	0 frascos	4 frascos
Tratamento	7	4 frascos	0 frascos	4 frascos

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Vila Nova Conceição
São Paulo, SP - CEP: 04543-011 SAC: 0800 7011851