



Brasília, DF | Junho de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS)

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Marco Legal

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	19
Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.	21
Tabela 3. Características dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados (CASTOR e LEPUS).	14
Tabela 4. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas, em ordem decrescente de publicação.	14
Tabela 5. Resultados para o desfecho sobrevida global	27
Tabela 6. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão	28
Tabela 7. Resultados para taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa	30
Tabela 8. Resultados dos desfechos de segurança reportados nos ensaios clínicos randomizados	32
Tabela 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.	35
Tabela 10 . Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.	36
Tabela 11. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal <i>lifetime</i>)	49
Tabela 12. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal 10 anos)	49
Tabela 13. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal <i>lifetime</i>) – custo Vd BPS	50
Tabela 14. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal 10 anos) – custo Vd BPS	50
Tabela 15. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 1)	55
Tabela 16. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 2)	55
Tabela 17. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 3)	55
Tabela 18. Resultado AIO (análise dos pareceristas; cenário 1) - custo Vd BPS	56
Tabela 19. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 2) - custo Vd BPS	56
Tabela 20. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 3) - custo Vd BPS	56
Tabela 21. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 1) – Market share agressivo	57
Tabela 22. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 2) – Market share agressivo	57
Tabela 23. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 3) – Market share agressivo	57

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Quadro 3. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.	33
Quadro 4. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.	38
Quadro 5. Certeza geral da evidência por meio do GRADE - resumo	40
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	41
Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	51
Quadro 8: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.	59

FIGURAS

Figura 1. Características dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e distúrbios relacionados tratados no SUS no período de 2008 a 2017	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	20
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats	22
Figura 4. Curvas de SG e SLP. Fonte: material do demandante	44
Figura 5. Dados de utilidade. Fonte: material do demandante	45
Figura 6. Preço proposto para incorporação de daratumumabe. Fonte: material do demandante	45

Figura 7. Preços e custos de tratamento e administração dos medicamentos em SLP. Fonte: material do demandante	45
Figura 8. Outros custos considerados no modelo. Fonte: material do demandante	46
Figura 9. Resultados de desfechos clínicos, custos e custo-efetividade no caso base. Fonte: material do demandante	46
Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística. Fonte: material do demandante	47
Figura 11. Plano de custo-efetividade entre DVd e Vd para o desfecho em AVAQs. Fonte: material do demandante ..	47
Figura 12. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share.	52
Figura 13. Pacientes elegíveis por ano.	53
Figura 14. Resultado de impacto orçamentário.	53
Figura 15. Curvas de market share usadas na análise de cenários.	53
Figura 16. Resultados da análise de situações de impacto orçamentário.	54

1. Sumário

2.	APRESENTAÇÃO.....	9
3.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
4.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
5.	INTRODUÇÃO.....	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
	4.2 Atenção e cuidados da condição clínica no SUS.....	14
	4.2.1 Diagnóstico.....	15
	4.2.2 Estratificação de risco e estadiamento.....	15
	4.2.3 Tratamento recomendado	16
	4.2.4 Comparador no SUS	16
	4.3 Histórico de recomendações da Conitec.....	17
6.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
	5.1 Preço proposto para incorporação	19
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
	6.2 Evidência Clínica	20
	6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	23
	6.2.2 Síntese dos resultados.....	27
	6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	27
	Sobrevida Global - SG.....	27
	Sobrevida livre de progressão - SLP.....	28
	Taxa de resposta geral (ORR), taxa de resposta completa (CR) e taxa de resposta parcial muito boa (VGPR)	29
	Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS).....	31
	6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	32
	6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR	34
	6.2.4 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas.....	36
	6.2.5 Certeza da evidência (GRADE).....	37
	6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	40
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	40
	7.1 Avaliação econômica	40
	7.2 Impacto orçamentário.....	51
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	58
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	63
13.	CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL.....	64
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	65
13.	REFERÊNCIAS.....	66
	ANEXOS.....	70

2. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 08/03/2023 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da combinação de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona para o mieloma múltiplo recidivado ou refratário de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona

Indicação: Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam apenas uma linha prévia de terapia.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna, caracterizada pela proliferação desregulada de plasmócitos (responsáveis pela produção de anticorpos), resultando principalmente em produção exacerbada de imunoglobulina não funcional. As manifestações clínicas mais comuns são dores ósseas e fraturas, anemia, insuficiência renal e infecções recorrentes. É a segunda neoplasia hematológica mais frequente (10-15% dos casos) e representa 1% de todos os tumores malignos, sendo considerada uma doença progressiva e sem cura, com a maioria dos pacientes apresentando múltiplas remissões e recidivas. O manejo terapêutico de MM recidivado e /ou refratário (MMRR) ainda é um desafio devido ao aumento da resistência às terapias, piora do prognóstico e declínio da qualidade de vida desses pacientes conforme progredirem nas linhas de tratamento.

Histórico de recomendações da Conitec: Em fevereiro de 2022 foi publicado o Relatório de Recomendação nº 702 analisando o uso de daratumumabe para o controle do MMRR. A recomendação da Conitec e decisão do Ministério da Saúde foi pela não incorporação no SUS, considerando os indicadores de eficiência apresentados e a estimativa elevada de impacto orçamentário. Diferente da demanda de 2022, a solicitação atual, propõe o uso de daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona apenas para pacientes com MMRR que receberam uma única terapia prévia.

Pergunta da 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?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS e busca manual, considerando ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de MMRR após uma única terapia prévia, comparado a opções disponíveis no SUS. Foram incluídos dez estudos, sendo oito revisões sistemáticas e dois ECR. O ECR CASTOR revelou superioridade de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona se comparado a bortezomibe + dexametasona nos pacientes que apresentaram refratariedade a uma única terapia prévia para sobrevida global (HR: 0,56 (IC 95% 0,39; 0,80) (qualidade da evidência alta) e sobrevida livre de progressão após 40 meses de acompanhamento (HR: 0,22 (IC 95%: 0,15-0,32) (qualidade da evidência alta), aliado a um perfil de segurança semelhante entre os grupos (qualidade da evidência baixa). O outro ECR incluído (LEPUS), realizado com pacientes chineses, identificou que a combinação de interesse foi superior ao bortezomibe + dexametasona para sobrevida livre de doença (HR: 0,42 (IC 95%: 0,27-0,65), associado também a um perfil de segurança semelhante entre os grupos. Contudo, em ambos os casos, os desfechos relacionados à segurança foram reportados para a população total, i.e, participantes com MMRR que receberam pelo menos uma terapia prévia. As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, incluíram diversos comparadores, dentre eles a dexametasona e a combinação desta com bortezomibe, ambos disponíveis no SUS para o tratamento de mieloma múltiplo. De maneira geral, as revisões identificaram que a combinação de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona esteve entre uma das opções mais eficazes para MMRR, ficando entre os cinco primeiros lugares no *ranqueamento* global para a maioria dos casos, porém associado a um perfil de segurança menos favorável em relação aos demais tratamentos testados. Apenas duas meta-análises trouxeram resultados referentes à população de interesse (i.e pacientes com MMRR que utilizaram apenas uma terapia prévia), sendo que em ambas, a intervenção se mostrou significativamente mais eficaz do que o comparador para o desfecho de sobrevida livre de progressão. Contudo, ressalta-se que o estudo que corrobora a maioria dos resultados destas revisões (n= 7/8) é o CASTOR, o qual também foi incluído neste relatório.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante foi desenvolvida tendo como base o modelo econômico desenvolvido pelo 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). A comparação

analisada na demanda atual foi: DVD versus Vd; e avaliou exclusivamente pacientes adultos com MMRR que receberam uma única terapia prévia. Foi considerado um horizonte temporal *lifetime*, feita sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde e aplicada uma taxa de desconto de 5%. Como desfechos de efetividade, foram considerados: anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG). O modelo desenvolvido considerou a metodologia da sobrevida particionada com três estados de saúde com base no ensaio clínico CASTOR: sobrevida livre de progressão, sobrevida pós-progressão e morte. Foram ainda considerados custos relacionados com tratamentos, consultas, exames, hospitalizações e eventos adversos. Os resultados da análise principal indicaram uma RCEI de 259 mil reais por AVAQ e de 209 mil reais por AVG. Tomando como base o limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e o limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, o medicamento não foi considerado custo-efetivo. Análises de sensibilidade realizadas pelo demandante e análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboraram com estes resultados.

Análise de impacto orçamentário: Esta análise considerou dois cenários: o atual, sem incorporação de daratumumabe, e o proposto, com incorporação de daratumumabe; para pacientes adultos com MMRR, considerando o subgrupo de indivíduos que receberam uma única terapia prévia. A população elegível foi obtida a partir de dados do DATASUS e foi de aproximadamente 1300-1500 pacientes por ano, em um horizonte temporal de cinco anos. O Market share da análise principal iniciou em 15% no primeiro ano, chegando a 35% ao final de cinco anos. A incorporação de daratumumabe estaria associada a um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 398 milhões (R\$ 24 milhões no primeiro ano; R\$ 137 milhões no quinto ano; média por ano de R\$ 79 milhões). Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboraram com estes resultados.

Recomendações internacionais: O daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para pacientes com MMRR submetidos apenas a uma única terapia prévia, foi recomendado pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), que levou em consideração a sobrevida livre de progressão significativamente maior nesse subgrupo de pacientes e um esquema de acesso ao paciente (*Patient Access Scheme* - PAS), que melhora a relação custo-benefício. Essa combinação também foi recomendada pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), como terapia de segunda linha para MMRR, se atendido um limiar de custo-efetividade incremental pré-estabelecido, concluindo que a adição do daratumumabe fornece, para esse subgrupo de pacientes, uma melhora significativa. Em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona foi recomendado para pacientes com MMRR submetidos a pelo menos uma terapia prévia, sendo considerado custo-efetivo mediante negociações específicas e, a depender de análises dos resultados de sobrevida global de longo prazo, dados ainda não disponíveis no momento dessas avaliações. Ainda para paciente com MMRR submetidos a pelo menos uma terapia prévia, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), o *Haute Autorité de Santé* (HAS) e o *German Federal Joint Committee* (G-BA), identificaram um benefício clínico adicional do daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona, sendo listado como reembolsável nesses países.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas doze tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo (MM) recidivados ou refratários. O belantamabe mafodotin, ciltacabtageno autoleucel e o idecabtagene vicleucel são moduladores do receptor APRIL; o elranatamabe, linvoseltamabe e teclistamabe, moduladores do receptor APRIL e de CD3; o isatuximabe, inibidor de CD-38; a iberdomida, inibidor da superprodução de TNF-alfa e da angiogênese; o mezigdomide, modulador da enzima cereblon 3; o selinexor, inibidor da exportina 1; o talquetamabe, modulador de CD3 e de C 5D do receptor acoplado à proteína G; o venetoclax, inibidor da proteína Bcl-2. Até o momento, o ciltacabtageno autoleucel, o isatuximabe e o teclistamabe possuem registro na Anvisa para a indicação.

Considerações finais: Foi identificada evidência de benefício clínico para os desfechos de eficácia (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) de daratumumabe combinado a bortezomibe e dexametasona para o controle de MMRR de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, sem prejuízo aparente da qualidade de vida ou da segurança. Tais conclusões foram extrapoladas, principalmente, com base em dois ECR disponíveis (CASTOR e LEPUS) e em duas meta-análises, uma vez que os demais estudos incluídos não refletem exatamente a população de interesse. Evidências adicionais são necessárias para conhecer o impacto clínico do daratumumabe comparado à demais alternativas terapêuticas também disponíveis no SUS. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar

alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o daratumumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de 79 milhões de reais por ano. Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboraram com estes resultados.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública nº 17/2023, para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema, ficou aberta entre 05 e 15 de junho de 2023 e recebeu 67 inscrições. A indicação dos representantes para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, disponibilizado em tempo real. O relato foi apresentado pela representante titular, de 55 anos e diagnosticada há 5 anos com mieloma múltiplo, junto com sua filha e cuidadora. As participantes descreveram o uso de diferentes medicamentos, que com o tempo foram perdendo a capacidade de conter a doença. Há três meses a representante titular vem fazendo uso do daratumumabe, obtido por via judicial, relatando melhoras na condição geral de saúde. Entretanto, a prescrição orientava a utilização do daratumumabe em conjunto com dexametasona (que o SUS já fornece) e lenalidomida, que por não estar disponível no SUS também teve de ser objeto de judicialização. Como não conseguiram obter a lenalidomida ao mesmo tempo que o daratumumabe, para fazer o protocolo completo, não sabem se isso influenciará no prazo do tratamento, previsto inicialmente para 6 meses.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, na 120ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do daratumumabe associado ao bortezomibe e dexametasona para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, após uma única terapia prévia. Para essa recomendação, os membros do Comitê de Medicamentos reconheceram a necessidade em saúde não atendida, e que se trata de uma alternativa terapêutica para o tratamento de MM, reconheceram que as evidências científicas são de boa qualidade, as quais apresentaram uma magnitude importante nos principais desfechos primários avaliados, como sobrevida livre de progressão e sobrevida global. No entanto, concluíram que a possível incorporação é altamente onerosa, que a RCEI é alta e desfavorável considerando os limiares que a Conitec tem adotado, que há uma perspectiva de redução de preço por parte dos fabricantes, além disso, entenderam que o Market share poderia ser mais agressivo que no caso base, o que resultaria em um impacto orçamentário ainda maior que o apresentado.

5. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematopoiética, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos (responsáveis pela produção de anticorpos) na medula óssea (1) e, na maioria dos pacientes, resulta na produção aumentada de imunoglobulina não funcional, conhecida como proteína M ou proteína monoclonal. Além da medula óssea, os plasmócitos malignos também podem migrar para o sangue periférico e outras regiões extramedulares como tecidos moles e órgãos (2).

O acúmulo de células malignas bem como a secreção exacerbada de proteína monoclonal e citocinas por todo o corpo, determinam a sintomatologia dos pacientes, incluindo sinais de danos nos órgãos-alvo como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou doença óssea com lesões líticas ou fraturas patológicas, denominados como características “CRAB” (da sigla em inglês em que: C = *Calcium*; R = *Renal*; A = *Anemia*; B = *Bones*). Assim, as principais manifestações clínicas dos pacientes com MM são dores ósseas e fraturas, anemia, infecções recorrentes, insuficiência renal, sangramento anormal, síndrome da hiperviscosidade (podendo causar isquemia, insuficiência cardíaca e problemas neurológicos) e doença amilóide (como síndrome do túnel do carpo) (2).

O MM é uma doença progressiva e quase todos os pacientes, eventualmente, terão uma recidiva, podendo apresentar múltiplas remissões e recidivas. Assim, ao longo dos anos, muitos pacientes podem receber várias linhas terapêuticas sequenciais, com redução progressiva do tempo de remissão, a cada linha de tratamento (3). Essa resistência pode ser decorrente da evolução clonal dos plasmócitos malignos no período de progressão, surgindo tanto clones pré-existentes como novos clones e formando subclones com novas mutações (4).

Os pacientes podem apresentar MM recidivado (quando ocorre uma recidiva da doença após resposta ao tratamento anterior) e/ou refratário (quando não responde à terapia de resgate ou o paciente progride dentro de 60 dias após a última terapia). Se antes da progressão foi alcançado, em algum momento do curso da doença, uma resposta mínima ou melhor, então é classificado com MM recidivado e/ou refratário (MMRR) (5).

Dados sobre pacientes com MMRR são escassos. Geralmente as recidivas estão associadas a um prognóstico desfavorável, conferindo características de alto risco, resistência ao tratamento e consequentes morbidades (4). Um estudo mostrou declínio na taxa de resposta para 58% dos pacientes em segunda linha de tratamento, 45%, 30% e 15%, na terceira, quarta e quinta linha, respectivamente (6). Também há evidência de maior prejuízo na qualidade de vida desses pacientes, que aumenta conforme progridem nas linhas de tratamento (7).

Essa é segunda neoplasia hematológica mais comum (10-15% dos casos), representando cerca de 1% de todos os tumores malignos, sendo considerada uma doença de idoso e com maior prevalência em homens (8). A estimativa global para 2020 foi de 176.404 novos casos, com taxa de incidência de 2,2 para homens e 1,5 para mulheres, por 100 mil

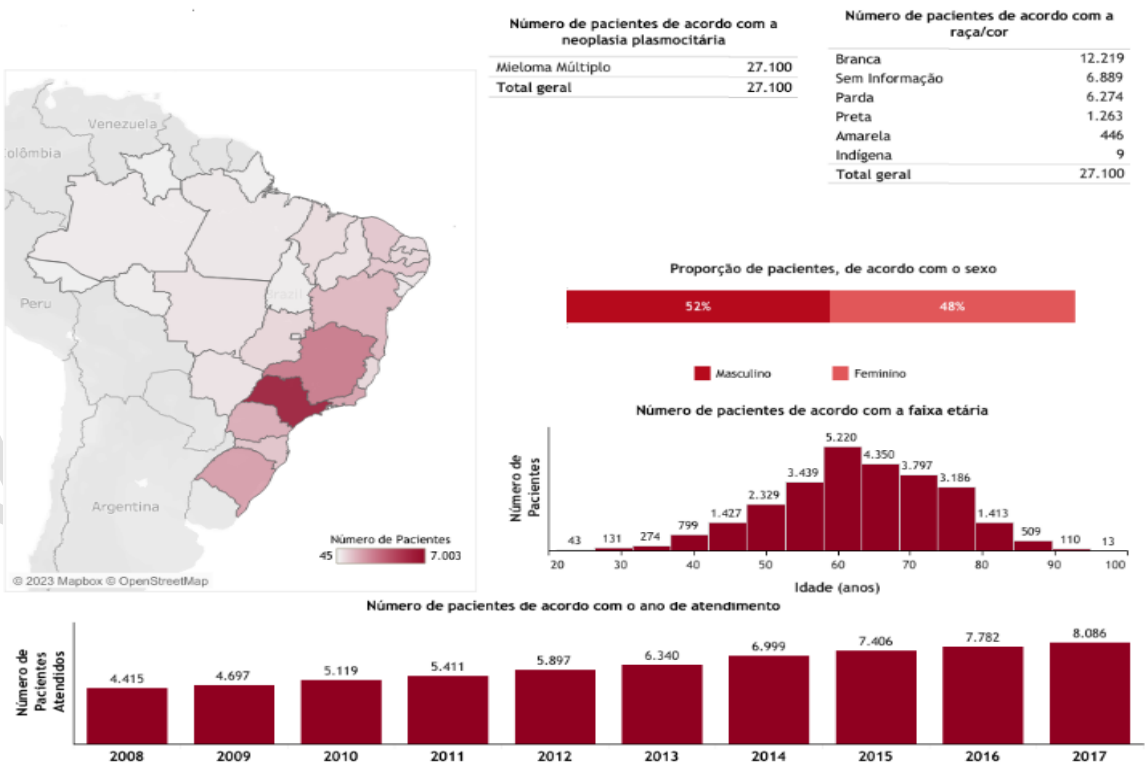
habitantes. A mortalidade foi estimada em 117.077 mortes por MM para o mesmo ano, com taxa de 1,8 e 1,1 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente (9).

No Brasil, há poucos dados epidemiológicos. A nível regional, foi encontrado uma taxa de prevalência e incidência, em 6 meses, de 5,7 e 0,7 por 100 mil habitantes, respectivamente, no Vale do Paraíba em São Paulo, entre 2009 e 2010 (10) Dados de 1.112 pacientes diagnosticados com MM entre 1998 e 2004, mostraram uma proporção maior de pacientes do sexo masculino (50,3%) e uma mediana de idade no diagnóstico de 60,5 anos (11). Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), a taxa de incidência da doença ajustada por idade, no Brasil, é de 3,3 casos para homens e de 2,3 casos para mulheres, por 100.000 habitantes. Em relação a mortalidade, entre 1996 e 2013, foi identificada uma taxa de 1,2 por 100 mil habitantes no Brasil, sendo 1,4 para homens e 0,9 para mulheres (12). Informações do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que em 2020 a mortalidade total por MM representou 0,22% das mortes no país (13).

4.2 Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

Até 2017, 27.100 pacientes foram diagnosticados com MM e atendidos pelo SUS no Brasil, conforme dados publicados em 2019, pelo Observatório de Oncologia no Brasil. Condizentes com os dados epidemiológicos da literatura, a mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos, com a maioria reportando ser do sexo masculino (52%, n=14.064), sendo observado um aumento gradual e significativo de pessoas diagnosticadas com MM no SUS entre 2008 e 2017 (14).

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



FONTE: Observatório de Oncologia – 2019(14)

O diagnóstico, estadiamento e tratamento dos pacientes com MM no SUS são norteados pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs). No momento (05/2023) a versão atualizada das DDTs para essa condição está aguardando publicação pelo Ministério da Saúde. Nesta revisão foi utilizada as recomendações das DDTs em vigor, publicada em 2015, destinada ao manejo de pacientes com MM atendidos em hospitais habilitados como, preferentemente, Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com Serviço de Hematologia ou UNACON Exclusiva de Hematologia (15).

4.2.1 Diagnóstico

Para o diagnóstico de MM no SUS é recomendado a avaliação do quadro clínico do paciente em busca de sintomas e sinais sugestivos de MM; a avaliação clínica, como histórico clínico, antecedentes, exames físicos e neurológicos e a realização de exames, como exame de sangue, radiológico, mielograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e citogenética para identificação de lesões de órgãos alvo como hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto, presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea.

Também é recomendado utilizar os critérios de diagnósticos adaptados do *International Myeloma Working Group* (IMWG) que incluem: detecção da proteína monoclonal no soro ou urina; infiltração medular igual ou superior a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles e; pelo menos, uma lesão de órgão alvo (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, doença óssea) ou, pelo menos, uma característica biológica de agressividade (infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou superior a 60%, razão de cadeias leves séricas envolvidas/não envolvidas igual ou superior a 100 ou duas lesões focais maiores que 5mm em exame de ressonância magnética) (15).

4.2.2 Estratificação de risco e estadiamento

Ainda de acordo com as DDTs do MM (15), a estratificação de risco e estadiamento da doença pode ser realizada com base no sistema Durie-Salmon (SDS), que considera fatores relacionados ao volume tumoral (16) ou no sistema de estadiamento internacional (ISS) (17), que considera os níveis de microglobulina beta-2 ($\beta 2$) e albumina. O sistema ISS foi atualizado em 2015, incluindo também o risco genético (mutações t (4;14), t(14;16) e del (17p)), e nível sérico de desidrogenase láctica (DHL) como fatores prognósticos adicionais. A classificação de risco usando o sistema ISS pode ser preferível para avaliação do MM, por demonstrar o prognóstico para todas as formas de terapia e manter o valor de prognóstico para sobrevida geral em casos de recidivas (18), e inclui três categorias:

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

- Estágio III: $\beta 2$ -microglobulina sérica > 5,5 mg/L; citogenética de alto risco, t (4;14), ou t (14;16), ou del (17p); ou lactato desidrogenase sérica elevada

4.2.3 Tratamento recomendado

Em relação ao tratamento farmacológico dos pacientes diagnosticados com MM, a finalidade é o rápido controle da doença visando minimizar a toxicidade, reverter as complicações e reduzir a mortalidade precoce. O arsenal terapêutico para MM mudou muito na última década com a introdução de diversos novos agentes, estando disponíveis, atualmente, inibidores do proteassoma (IPs), agentes imunomoduladores (IMiDs) e anticorpos monoclonais (mAbs), além do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Essas terapias podem ser utilizadas em monoterapia ou combinadas em regimes duplos ou triplos, aumentando a complexidade do manejo dessas pacientes (19). No entanto mesmo diante dos avanços, o controle eficiente da progressão em pacientes com MMRR ainda é um desafio, em que regimes triplos, incluindo anticorpos monoclonais podem ser uma evolução significativa (20)

No SUS, considerando as DDTs em vigor, os esquemas quimioterápicos recomendados como opções de primeira linha incluem: agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatina e melfalano), inibidores de proteassoma (bortezomibe), esteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido), alcaloides da vinca (vincristina) e imunomoduladores (talidomida), que podem ser utilizados em diferentes combinações. Pacientes recidivados ou refratários à primeira linha de tratamento podem ser submetidos a um novo TCTH autólogo, ou repetição de agentes quimioterápicos utilizados previamente ou o uso de outros medicamentos não utilizados anteriormente. A escolha das linhas de tratamento subsequentes deve levar em consideração o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios, não sendo estabelecido ainda qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado (15).

4.2.4 Comparador no SUS

O comparador escolhido pelo demandante nesta submissão foi a combinação de bortezomibe com dexametasona. Bortezomibe pode aumentar o efeito anti-mieloma de mAbs anti-CD38, como daratumumabe, atuando de forma sinérgica, via inibição da adesão entre células do mieloma e células estromais da medula óssea. Ele foi recentemente incorporado no SUS, pela Portaria SCTIE/MS nº 44/2020, sendo o primeiro de sua classe (inibidor de proteassoma) e, reconhecido, quando em associação, como terapia eficaz e custo-efetiva no controle de pacientes com MMRR (21), portanto pode ser considerado um comparador adequado nessa perspectiva

4.3 Histórico de recomendações da Conitec

Em fevereiro de 2022 foi publicado o Relatório de Recomendação nº 702, avaliando a eficácia, efetividade, segurança, eficiência e impacto orçamentário do anticorpo monoclonal daratumumabe, para o controle do MMRR, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), devido a necessidade de atualização das DDTs do MM. Por unanimidade foi recomendada a não incorporação, no Plenário da Conitec, na 105ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de fevereiro de 2022. Para essa recomendação, a Conitec considerou os indicadores de eficiência apresentados e a estimativa elevada de impacto orçamentário em uma possível incorporação do daratumumabe. A decisão de não incorporação no SUS pela secretaria SCTIE/MS, foi publicada em 14 de março de 2022.

A análise no relatório de 2022, abrangeu uma pergunta de pesquisa ampla, avaliando o uso de daratumumabe, seja em monoterapia ou em associação à alguma terapia antineoplásica disponível no SUS, na população geral com MMRR, que tinha recebido pelo menos uma terapia prévia. Nesta demanda atual, realizada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), a proposta é o uso de daratumumabe apenas em combinação com bortezomibe e dexametasona, e somente para pacientes com MMRR que receberam uma única terapia prévia.

6. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Daratumumabe é o primeiro anticorpo monoclonal que tem como alvo a proteína CD38. Essa proteína é altamente expressa na superfície de células tumorais do MM e outras células hematopoiéticas malignas. O daratumumabe apresenta atividade antitumoral direta e indireta por meio de vários mecanismos como indução de apoptose, citotoxicidade imunomediada e funções imunomoduladoras (22). Esse medicamento foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em de janeiro de 2017 para controle de MM em pacientes adultos.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Daratumumabe
Nome comercial	DALINVI
Apresentação	Solução para diluição para infusão de 20 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL ou 1 frasco-ampola de 20 mL. Cada frasco ampola contém 100 mg de daratumumabe em 5,0 mL de solução ou 400 mg de daratumumabe em 20,0 mL de solução.
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Cilag A.G.Schaffhausen (Suíça) ou Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Ravensburg (Alemanha)
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para pacientes adultos diagnosticados com mieloma múltiplo:

	• em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para pacientes recém-diagnosticados e elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco; • em combinação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomibe, melfalano e prednisona para pacientes recém-diagnosticados e inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco; • em combinação com lenalidomida e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes que receberam pelo menos um tratamento prévio; • em combinação com carfilzomibe e dexametasona para pacientes que receberam de um a três tratamentos prévios; • em monoterapia, para pacientes 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 para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratária que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS)
Posologia e Forma de Administração	Na terapia combinada de regimes de ciclos de 3 semanas (por exemplo, bortezomibe) para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário, é recomendada a dose de daratumumabe de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico: • Semanas 1 a 9 - 1 dose semanal (total de 9 doses) • Semanas 10 a 24ª - 1 dose a cada três semanas (total de 5 doses) • Da Semana 25 em diante, até progressão da doença - 1 dose a cada 4 semanas.
Patente	PI0608927-5

FONTE: Bula do medicamento DALINVI®, Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA (23). Aprovada pela Anvisa

Contraindicações: Daratumumabe é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade severa ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: Os principais cuidados e precauções no uso do daratumumabe abrange o monitor os pacientes durante e após a infusão para identificação de reações relacionadas a infusão; monitora a contagem de células sanguíneas totais periodicamente durante o tratamento; monitorar os pacientes com neutropenia para sinais de infecção; considerar a apresentação de febre ou sinais de hematomas ou hemorragias como possíveis indicativos de neutropenia/trombocitopenia; realizar triagem do vírus da hepatite B em todos os pacientes antes do início do tratamento; estar em alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, como tuberculose, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes (> 20%) são reações relacionadas à infusão, fadiga, náusea, diarreia, espasmo muscular, febre, tosse, falta de ar, neutropenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos), trombocitopenia (diminuição na contagem de plaquetas) e infecção do trato respiratório superior. Na combinação com bortezomibe, foram frequentemente relatados edema periférico e neuropatia sensorial periférica. As reações adversas graves foram pneumonia, infecção do trato respiratório superior, influenza, febre, diarreia e arritmia (fibrilação atrial).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - 0% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Daratumumabe 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	R\$ 4.785,41 por unidade	R\$ 6.120,24	R\$ 5.226,48

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (sem ICMS, com PIS/COFINS);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED; mês de referência junho de 2023);

³ Menor preço identificado nos últimos 18 meses, data da busca 18 de maio de 2023, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da combinação de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona, para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com mieloma múltiplo recaído ou refratário que receberam apenas uma terapia prévia
Intervenção (tecnologia)	Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona
Comparador	Esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS (bortezomibe, dexametasona, ciclofosfamida, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida)
Desfechos (Outcomes)	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.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III

Pergunta: 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?

Os estudos foram buscados nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Lilacs em 15 de fevereiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no Anexo 1. Na Figura 2 está apresentado o fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante. Um total de oito revisões sistemática (20,24–30) e seis registros referentes a um ensaio clínico randomizado (CASTOR) atenderam aos critérios de elegibilidade (22,31–35).

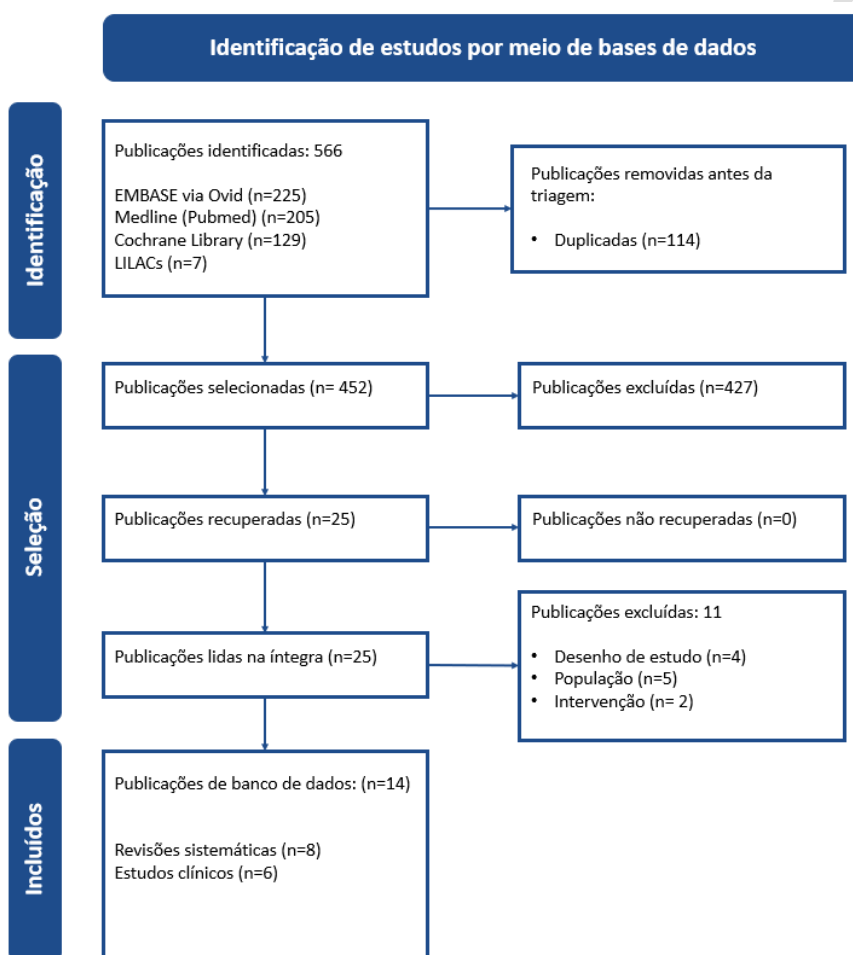


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

6.2 Evidência Clínica

Com o intuito de certificar se algum estudo relevante não foi identificado pelo demandante, uma nova busca foi conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) em 25 de abril de 2023, conforme o PICOS descrito na **Tabela 2**. A busca foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-

Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando estratégias de busca mais sensíveis e menos específicas. Para tanto, tais estratégias foram constituídas por termos relacionados à doença (mieloma múltiplo) e ao medicamento daratumumabe, os quais foram agrupados com seus respectivos sinônimos pelo operador booleano OR e combinados entre si pelo operador AND (vide Anexo 2). Não houve restrição por data ou tipo de publicação. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos. Reitera-se também que a pergunta de pesquisa foi a mesma utilizada pelo demandante, porém em uma busca prévia, detectou-se que não havia estudos desenhados somente para a população que recebeu apenas uma terapia prévia. Portanto, na elegibilidade e extração dos dados, incluímos estudos conduzidos em indivíduos que receberam pelo menos uma terapia prévia (inclusive mais de uma), destacando as análises de subgrupo dos estudos para a população que recebeu somente uma terapia prévia.

Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.

População*	Pacientes adultos com mieloma múltiplo recaído ou refratário que receberam apenas uma terapia prévia*
Intervenção (tecnologia)	Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona
Comparador	Esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS (bortezomibe, dexametasona, ciclofosfamida, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida)
Desfechos (Outcomes)*	Primários: sobrevida livre de progressão e sobrevida global Secundários: taxa de resposta global, taxa de resposta completa, taxa de resposta parcial muito boa, qualidade de vida, descontinuação por evento adverso, pacientes com qualquer evento adverso e eventos adversos grau 3/4 ou graves.
Tipo de estudo*	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

* A fim de evitar que estudos potenciais pudessem ser equivocadamente excluídos, optou-se durante a seleção dos estudos por não restringir a população para aquelas que receberam apenas uma terapia prévia, uma vez que muitos trazem resultados por subgrupo conforme o número de terapias anteriores.

Os critérios de exclusão considerados pelo Nats foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos;
- Resumos de congresso;
- *Pooled analyses* de ensaios clínicos randomizados.
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações, bem como a avaliação do risco de viés, foram realizados por dois revisores de forma independente. Um terceiro revisor foi contatado em casos de discordância. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no Anexo 3. A seguir, é mostrado o fluxograma do processo de seleção dos estudos realizado pelos pareceristas do Nats (Figura 3).

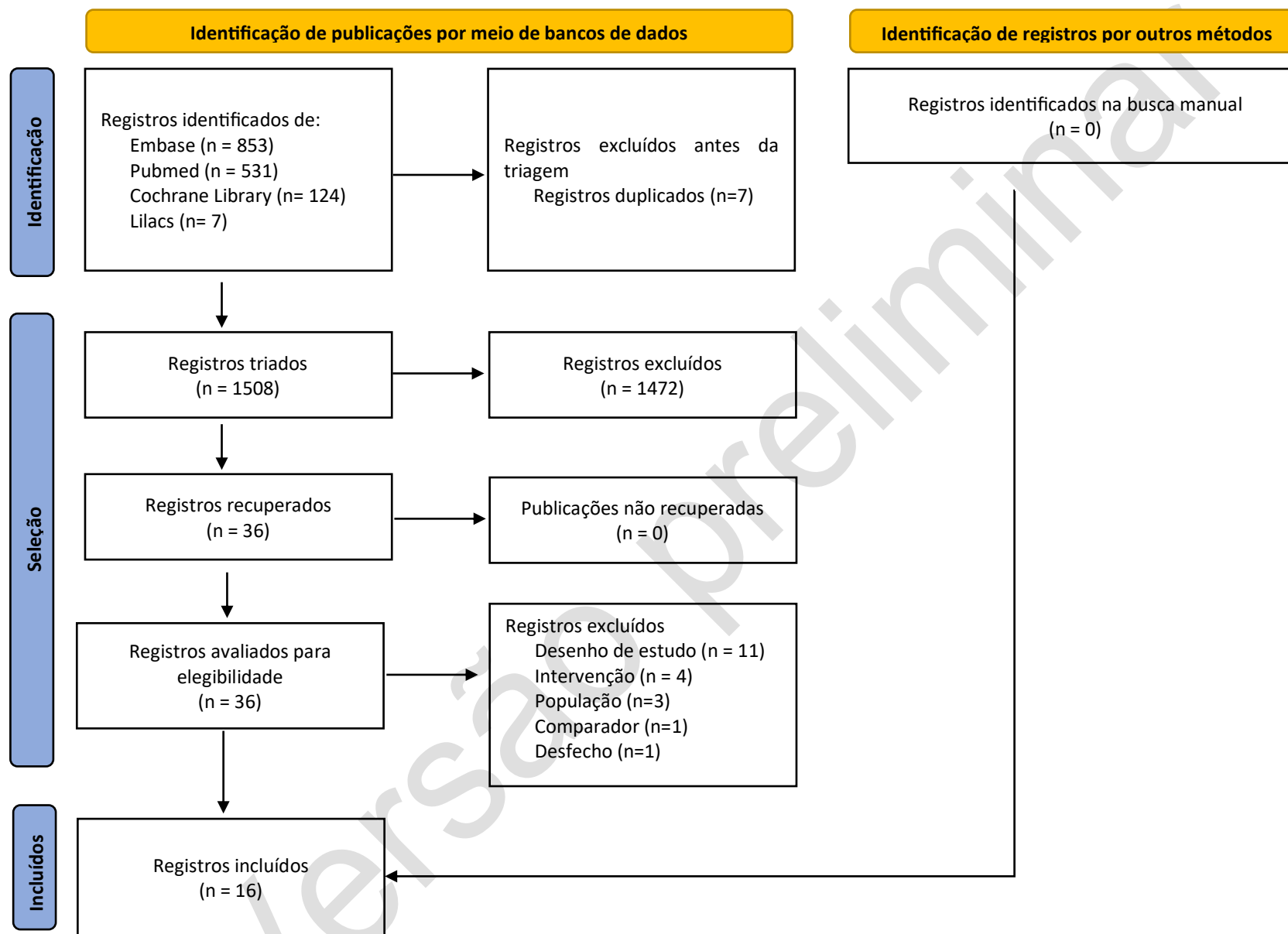


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, foram incluídos 16 registros (20,22,24–37), provenientes de 10 estudos, sendo 8 revisões sistemáticas e 2 ensaios clínicos randomizados (ECR). Ressalta-se que dois registros incluídos pelo Nats, ambos referentes ao ECR LEPUS, não haviam sido incluídos pelo demandante, por motivos não esclarecidos (36,37).

O ECR CASTOR (NCT02136134) se trata de um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico (115 centros, em 16 países), financiado pela empresa *Janssen Research and Development*, que incluiu participantes adultos com MMRR e avaliou os seguintes grupos (22):

- 1) Grupo intervenção (com daratumumabe): daratumumabe (16 mg por kg, intravenoso, 1 vez por semana dos ciclos 1 a 3 (dias 1, 8 e 15), uma vez a cada 3 semanas dos ciclos 4 a 8 (dia 1) e uma vez a cada 4 semanas) + bortezomibe (subcutâneo 1,3 mg por m² nos dias 1, 4, 8 e 11 nos ciclos 1 a 8) + dexametasona (via oral ou intravenosa, 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12).
- 2) Grupo controle (sem daratumumabe): 1) bortezomibe + dexametasona nos mesmos regimes posológicos do grupo intervenção.

Medicamentos pré-infusão foram realizados em ambos os grupos, porém não foram especificados no estudo. Quanto à duração do tratamento, foi definido um limite de oito ciclos (21 dias cada) ou progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento (22). Um total de seis publicações incluídas neste parecer são referentes a este ECR (22,31–35).

Paralelamente, o ECR LEPUS (NCT03234972) é um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico realizado na China, também financiado pela *Janssen Research and Development*, que incluiu participantes adultos com MMRR. Os grupos intervenção e controle foram os mesmos descritos no estudo CASTOR, inclusive em termos de regime posológico e duração de tratamento (36,37). Na Tabela 3 estão apresentadas as características dos participantes incluídos em ambos os ECR, tanto para a população total quanto para o subgrupo que recebeu apenas um tratamento prévio para a doença.

Com relação às revisões sistemáticas incluídas neste parecer (n=8), todas apresentaram síntese quantitativa por meta-análise. Foram identificadas revisões que incluíram entre 4 e 37 estudos, justificadas por diferenças nos critérios de elegibilidade e pelas datas de buscas, sendo que a revisão sistemática mais atualizada (busca até fevereiro de 2020) incluiu 37 ECR, conforme descrito na Tabela 4. Reitera-se ainda que os resultados das meta-análises incluídas foram atribuídos aos estudos CASTOR (n=8) e LEPUS (n=1). Adicionalmente, todas as revisões sistemáticas incluídas neste parecer foram as mesmas consideradas pelo demandante.

Tabela 3. Características dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados (CASTOR e LEPUS).

[illegible]

Legenda: BORT = bortezomibe, DARA = daratumumabe, DEXA = dexametasona, IIQ = intervalo interquartil, MM: mieloma múltiplo, N = número, NA – não se aplica, NR = não reportado. a – O perfil citogenético representado no quadro considera o reportado em Palumbo 2016, entretanto, em Spencer 2018 são reportados números diferentes descritos a seguir, b – 123, c – 44, d – 84, e – 135, f – 51, g – 61. *Grupo: Total – população total incluída no estudo, independentemente do número de terapias prévias recebidas / Um tratamento prévio – subgrupo que recebeu uma única terapia prévia.

Versão preliminar

Tabela 4. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas, em ordem decrescente de publicação

Estudo	Tipo de meta-análise	Abrangência da busca	Estudos primários incluídos que continham os comparadores de interesse*	N de estudos incluídos
Botta, 2017(24)	Direta e em Rede	Inserção - Jun 2016	CASTOR	Direta = 10 / Rede = 18
van Beurden-Tan, 2017(29)	Rede	Jan 1999 - Mar 2016	CASTOR	16
Maiese, 2018(27)	Rede	Inserção - Set 2016	CASTOR	27
Luo 2018(26)	Rede	Jan 2000 - Jun 2017	CASTOR	24
Weisel 2019(30)	Rede	Jan 1995 - Nov 2016	CASTOR	4 (+3 em análise de sensibilidade)
Dhakai 2020(25)	Rede	Jan 1999 - Jul 2018	CASTOR	15
van Beurden-Tan 2022(28)	Rede	Jan 1999 - Abr 2020	CASTOR	17
Minakata 2023(20)	Rede	Jan 2002 - Fev 2022	CASTOR, LEPUS	37

*daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs comparadores disponíveis no SUS (em todos os casos foram: bortezomibe + dexametasona).

6.2.2 Síntese dos resultados

Os resultados deste parecer estão sintetizados de forma descritiva, separadamente de acordo com o desenho de estudo, iniciando-se pelos ensaios clínicos randomizados e finalizando com as revisões sistemáticas.

Ensaio clínico randomizado

A síntese dos resultados para os desfechos de eficácia, segurança e humanísticos estão apresentados a seguir. Reitera-se que para cada estudo, tanto para o grupo intervenção quanto controle, estão reportados os resultados da população total incluída (i.e pacientes com MMRR que receberam pelo menos um tratamento anterior) e, quando disponível, os resultados dos participantes pertencentes ao subgrupo de interesse, ou seja, aqueles com MMRR que receberam apenas uma terapia prévia. Adicionalmente, as definições dos desfechos foram apresentadas apenas pelo estudo CASTOR, enquanto o estudo LEPUS infere apenas que a resposta e a progressão da doença foram avaliadas por um algoritmo de computador validado de acordo com os critérios do IMWG (*International Myeloma Workshop Group*).

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida Global - SG

A sobrevida global (SG) é medida a partir da data da randomização até a data da morte do sujeito (22). Trata-se de um desfecho muitas vezes não alcançável a depender do tempo de acompanhamento. Dessa forma, apenas a publicação de Sonneveld, 2022(33), referente ao estudo CASTOR, apontou tal resultado para o subgrupo de interesse, revelando um HR 0,56 (IC 95%: 0,39-0,80). Por sua vez, o estudo LEPUS reportou a SG apenas para a população total, conforme detalhado na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados para o desfecho sobrevida global

Estudo	Publicação	Grupo*	Momento de avaliação, em meses - mediana (SD ou intervalo)	Média (IC 95%) meses no grupo DARA	Taxa estimada em 12 meses no grupo DARA (%)	Média (IC 95%) meses no grupo NÃO DARA	Taxa estimada em 12 meses no grupo NÃO DARA (%)	HR (IC 95%)
CASTOR	Sonneveld, 2022(33)	Total	72,6 (NR)	49,6 (42,2; 62,3)	NR	38,5 (31,2; 46,2)	NR	0,74 (0,59; 0,92)
		Um tratamento prévio	72,6 (NR)	NA	NR	47 (NR)	NR	0,56 (0,39; 0,80)

LEPUS	Lu, 2021(36)	Total	8,2 (0-20,5)	NA	87,8	NA	68,2	0,34 (0,16; 0,68)
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Fu, 2023(37)	Total	25,1 (0-42,1)	NR	78,8	14,8 (NR)	65,8	0,35 (0,24; 0,51)
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR	NR	NR

DARA: daratumumabe, **HR:** hazard ratio, **IC:** intervalo de confiança, **n:** número livre de evento; **N:** número total; **NA:** não alcançado; **NR:** não reportado. *Grupo: Total – população total incluída no estudo, independentemente do número de terapias prévias recebidas / Um tratamento prévio – subgrupo que recebeu uma única terapia prévia.

Sobrevida livre de progressão - SLP

A sobrevida livre de progressão (SLP) é definida como o tempo desde a data de randomização até a data de progressão da doença ou morte, o que ocorrer primeiro (22). Em todas as publicações foi observada uma SLP superior no grupo intervenção em relação ao grupo controle, tanto para a população total, quanto para o subgrupo que recebeu uma única terapia prévia, quando disponível. No estudo de Mateos 2020 (32) foi identificada superioridade de 19,1 meses nos participantes do grupo intervenção (HR: 0,22; IC95%:0,15-0,32), enquanto Weisel 2020 (35) mostrou uma SLP de 22,3 meses superior para os participantes com risco citogenético padrão pertencentes ao grupo intervenção, com um HR de 0,25 (IC 95%: 0,15 a 0,42). Demais detalhes de outros reportes estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão

Estudo	Publicação	Grupo*	Momento de avaliação, em meses - mediana (SD ou intervalo)	N livre de evento/N no grupo DARA	Média (IC 95%), em meses	n livre de evento/N no grupo NÃO DARA	Média (IC 95%), em meses	HR (IC 95%)
CASTOR	Palumbo 2016(22)	Total	12,0 (7,4)	152 /251	NA (12,3 – NA)	66/247	7,2 (6,2 – 7,9)	0,39 (0,28; 0,53)
		Um tratamento prévio	12,0 (7,4)	94/122	NA	33/113	7,5 (NR)	0,31 (0,18-0,52)
	Spencer 2018(34)	Total	18,0 (19,4)	120/251	16,7 (NR)	20/247	7,1 (NR)	0,31 (0,24; 0,39)
		Um tratamento prévio	18,0 (19,4)	42/122	NA	90/113	7,9 (NR)	0,19 (0,12; 0,29)
	Mateos 2020(32)	Total	40,0 (NR)	NR	16,7 (NR)	NR	7,1 (NR)	0,31 (0,25; 0,40)

LEPUS	Weisel 2020(35)	Um tratamento prévio	40,0 (NR)	76/122	27,0 (NR)	98/113	7,9 (NR)	0,22 (0,15; 0,32)
		Total	48,0 (40,0)	NR	16,6 (NR) ^a 12,6 (NR) ^b	NR	6,6 ^a (NR) 6,2 (NR) ^b	0,26 (0,19; 0,37) ^a 0,41 (0,21; 0,83) ^b
		Um tratamento prévio	48,0 (40,0)	NR	29,8 (NR) ^a 20,1 (NR) ^b	NR	7,5 (NR) ^a 8,4 (NR) ^b	0,25 (0,15; 0,42) ^a 0,20 (0,06; 0,62) ^b
		Total	72,6 (NR)	NR	37,7 (NR)	NR	19,9 (NR)	0,43 (0,34; 0,54)
	Sonneveld, 2022(33)	Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Total	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Lu, 2021(36)	Total	8,2 (0-20,5)	NR	NA	NR	6,3 (NR)	0,28 (0,17- 0,47)
		Um tratamento prévio	8,2 (0-20,5)	NR	NA	NR	6,3 (NR)	0,16 (0,06; 0,47)
	Fu, 2023(37)	Total	25,1 (0-42,1)	NR	14,8 (NR)	NR	6,3 (NR)	0,35 (0,24; 0,51)
		Um tratamento prévio	25,1 (0-42,1)	NR	14,9 (NR)	NR	6,3 (NR)	0,42 (0,27; 0,65)

DARA: daratumumabe, **HR:** hazard ratio, **IC:** intervalo de confiança, **n:** número livre de evento; **N:** número total; **NA:** não alcançado; **NR:** não reportado; **a** - risco citogenético padrão; **b** - alto risco citogenético. *Grupo: Total – população total incluída no estudo, independentemente do número de terapias prévias recebidas / Um tratamento prévio – subgrupo que recebeu uma única terapia prévia.

Taxa de resposta geral (ORR), taxa de resposta completa (CR) e taxa de resposta parcial muito boa (VGPR)

Taxa de resposta geral (ORR), taxa de resposta completa (CR) e taxa de resposta parcial muito boa (VGPR) apresentaram resultados favoráveis no grupo de participantes que recebeu daratumumabe, independente do tempo de acompanhamento e do perfil citogenético, tanto para a população total quanto para o subgrupo de interesse. Detalhes podem ser consultados na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados para taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa

Estudo	Publicação	Grupo*	Momento de avaliação, em meses -mediana (SD ou intervalo)	n/N no grupo DARA	n/N no grupo NÃO DARA	Medida de efeito
Taxa de resposta geral (ORR)						
CASTOR	Palumbo, 2016(22)	Total	12,0 (7,4)	199/240 (82,9%)	148/234 (63,2%)	p<0,001
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
	Spencer, 2018(34)	Total	18,0 (19,4)	201/240 (83,8%)	148/234 (63,2%)	p<0,0001
		Um tratamento prévio	18,0 (19,4)	108/119 (90,8%)	81/109 (74,3%)	p=0,0014
	Mateos, 2020(32)	Total	40 (NR)	203 (85%)	148 (63%)	p<0,0001
		Um tratamento prévio	40 (NR)	109 (92%)	81 (74%)	p=0,0007
	Weisel 2020(35)	Total	48,0 (40,0)	146/174 (83,9%) 113/135 (84,0%) ^a 33/39 (85,0%) ^b	102/168 (60,7%) 83/134 (62,0%) ^a 19/34 (56,0%) ^b	p<0,0001
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
LEPUS	Lu, 2021 (36)	Total	8,2 (0-20,5)	113/137 (82,5%)	41/63 (65,1%)	p =0,00527
		Um tratamento prévio	8,2 (0-20,5)	37/41 (90,2%)	12/19 (66,7%)	OR 4,63 (1,11; 19,19)
	Fu, 2023(37)	Total	25,1 (0-42,1)	116 (84,7%)	42 (66,7%)	p=0,00314
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
Taxa de resposta completa (CR)						
CASTOR	Palumbo, 2016 (22)	Total	12,0 (7,4)	35/240 (14,6%)	16/234 (6,8%)	p=0,001
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
	Mateos, 2020(32)	Total	40 (NR)	72 (30%)	23 (10%)	p<0,0001
		Um tratamento prévio	40 (NR)	51 (43%)	16 (15%)	p<0,0001
	Weisel 2020(35)	Total	48,0 (40,0)	49/174 (28,2%) 38/135 (28,0%) ^a 11/39 (10,0%) ^b	15/168 (8,9%) 13/134 (28,0%) ^a 2/34 (6,0%) ^b	p<0,0001
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
LEPUS	Lu, 2021(36)	Total	8,2 (0-20,5)	45/137 (32,8%)	7/63 (11,1%)	p=0,00079
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
	Fu, 2023 (37)	Total	25,1 (0-42,1)	22 (16,1%)	5 (7,9%)	NR
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR

Taxa de resposta parcial muito boa (VGPR)						
CASTOR	Palumbo, 2016(22)	Total	12,0 (7,4)	96/240 (40,0%)	47/234 (20,1%)	p<0,001
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
	Mateos, 2020 (32)	Total	40 (NR)	151 (63%)	68 (29%)	p<0,0001
		Um tratamento prévio	40 (NR)	91 (77%)	46 (42%)	p<0,0001
	Weisel 2020(35)	Total	48,0 (40,0)	106/174 (60,9%) 83/135 (62,0%) ^a 23/39 (59,0%) ^b	49/168 (29,2%) 38/134 (28,0%) ^a 11/34 (32,0%) ^b	p<0,0001
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
LEPUS	Lu, 2021(36)	Total	8,2 (0-20,5)	89/137 (65%)	21/63 (33,33%)	p=0,00002
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR
	Fu, 2023(37)	Total	25,1 (0-42,1)	43 (31,4%)	13 (20,6%)	NR
		Um tratamento prévio	NR	NR	NR	NR

DARA: daratumumabe; **OR:** odds ratio; **n:** número com evento; **N:** número total; **a** - risco citogenético padrão; **b** - alto risco citogenético. *Grupo: Total – população total incluída no estudo, independentemente do número de terapias prévias recebidas / Um tratamento prévio – subgrupo que recebeu uma única terapia prévia.

NOTA: **ORR** - Proporção de indivíduos que alcançaram resposta completa ou parcial de acordo com os critérios do IMWG, durante ou após o tratamento do estudo. **CR** - Os indivíduos que atendem a todos os critérios para resposta completa do IMWG são considerados respondedores completos, ou seja, imunofixação negativa de soro e urina, desaparecimento de qualquer plasmocitoma de tecidos moles e < 5% de células plasmáticas na medula óssea. **VGPR** - Requer atendimento a um dos seguintes fatores: i) componente M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese; ou ii) ≥ 90% de redução na proteína M sérica mais proteína M na urina < 100 mg/24 horas; ou iii) se a proteína M sérica e urinária não forem mensuráveis, uma redução de > 90% na diferença entre os níveis de cadeias leves livres séricas envolvidos e não envolvidos; e iv) além dos critérios acima, se presentes na linha de base, também é necessária uma redução ≥ 50% no tamanho dos plasmocitomas de tecidos moles(22).

Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)

As publicações de Spencer 2018(34) e Hungria 2021(31), ambos referentes ao estudo CASTOR, trouxeram desfechos relacionados à qualidade de vida, contudo os resultados foram reportados **apenas para a população total**, ou seja, pacientes com MMRR que receberam uma ou mais linhas de tratamentos anteriores. A primeira não identificou diferença significativa no tempo médio de melhora para o EQ-5D-5L Utility Score (7,7 vs 3,5 meses; HR = 0,82; IC 95%: 0,62 a 1,08; p = 0,1469) ou o escore da escala visual analógica (5,0 vs 5,0 meses; HR = 1,03; IC 95%: 0,79 a 1,35; p = 0,8072) (13). Por sua vez, a segunda publicação apontou melhora da qualidade de vida de maneira significativa no grupo intervenção em relação ao controle, ao comparar as diferenças entre os escores médios da escala visual analógica (EQ-5D-5L VAS) referentes ao oitavo ciclo em relação ao *baseline* (1,4 (IC 95%: -1 a 3,7) vs -2,5 (IC 95%: -5,6 a 0,7), p=0,0047), diferentemente para o escore EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item*) (2,2 (IC 95% -0,5 a 5,0) vs - 0,9 (IC 95%: -4,6 a 2,8) p=0,1565). Contudo, não é possível inferir que tais resultados se mantêm semelhantes para o subgrupo de participantes que receberam apenas uma terapia prévia.

6.6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis relacionados à tecnologia em questão, este relatório focou na descontinuação por evento adverso, pacientes com qualquer evento adverso e com eventos adversos grau 3/4 ou graves. Para a maioria dos desfechos, o perfil de segurança foi aparentemente semelhante em ambos os grupos, revelando que o daratumumabe possa ser um medicamento seguro. Entretanto, ressalta-se que valores de p ou outras medidas de efeito não foram reportadas nos estudos, comprometendo a interpretação destes resultados. Os eventos adversos mais comuns foram hematológicos, especialmente trombocitopenia e anemia, ambos identificados em mais de 30% dos participantes em ambos os grupos em todas as publicações. Ademais, apesar da ausência de parâmetros estatísticos, Sonneveld 2020 evidenciou uma prevalência superior de eventos adversos graves no grupo que recebeu daratumumabe (55,1% vs 34,2%), atribuído principalmente à pneumonia (10,7% vs 10,1%) (33). Reitera-se ainda que **os desfechos de segurança foram reportados para a população total**, não sendo conhecidos os dados referentes ao subgrupo que recebeu apenas uma terapia prévia, conforme detalhado na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados dos desfechos de segurança reportados nos ensaios clínicos randomizados

Estudo	Publicação	Momento de avaliação, em meses -mediana (SD ou intervalo)	n/N no grupo DARA	n/N no grupo NÃO DARA	Medida de efeito
Descontinuação por evento adverso					
CASTOR	Palumbo, 2016(22)	12,0 (7,4)	178/234 (76,1%)	178/234 (76,1%)	NR
	Spencer, 2018(34)	18,0 (19,4)	23/243 (9,5%)	22/237 (9,3%)	NR
	Mateos, 2020(32)	40 (NR)	24/243 (10%)	22/237 (9%)	NR
	Weisel, 2020(35)	48,0 (40,0)	11/137 (8%)	14/100 (10)	NR
	Sonneveld, 2022(33)	72,6	27/251 (10,7%)	23/247 (9,3%)	NR
LEPUS	Lu, 2021(36)	8,2 (0-20,5)	6/140 (4,3%)	2/70 (2,9%)	NR
	Fu, 2023(37))	25,1 (0-42,1)	7/140 (5%)	2/70 (2,9%)	NR
Pacientes com qualquer evento adverso					
CASTOR	Palumbo, 2016(22)	12,0 (7,4)	231/234 (98,8%)	226/237 (95,4%)	NR
LEPUS	Lu, 2021(36)	8,2 (0-20,5)	140 (100%)	68 (100%)	NR
	Fu, 2023(37)	25,1 (0-42,1)	140 (100%)	68 (100%)	NR
Pacientes com eventos grau 3/4 ou graves					
CASTOR	Palumbo, 2016(22)*	12,0 (7,4)	178/234 (76,1%)	148/237 (62,4%)	NR
	Sonneveld, 2022(33)	72,6	134/243 (55,1)	81/237 (34,2%)	NR

LEPUS	Lu, 2021(36)	8,2 (0-20,5)	68/140 (48,6%)	26/70 (38,2%)	NR
	Fu, 2023(37)	25,1 (0-42,1)	NR (54,3%)	NR (41,2)	NR

DARA: daratumumabe; **n:** número com evento; **N:** número total. * Outras publicações referentes ao estudo CASTOR não apontam os valores exatos de eventos adversos grau 3/4, reportando que a prevalência foi de pelo menos 5% em ambos os grupos.

Revisões sistemáticas

Todas as revisões sistemáticas selecionadas incluíram múltiplos estudos não elegíveis para este relatório, principalmente pelo fato de considerarem intervenções que não atendiam à pergunta de pesquisa. Apenas duas meta-análises reportaram os resultados de eficácia referentes ao subgrupo de interesse (participantes com RRMM que receberam apenas uma terapia prévia) (27,30), enquanto os demais apontaram os resultados apenas para a população geral. Ademais, apenas duas revisões sistemáticas consideraram em suas análises desfechos relacionados à segurança (24,25). Ressalta-se ainda que os estudos que corroboraram com os resultados trazidos nas revisões sistemáticas foram o de CASTOR (n= 8/8) e o de LEPUS (n=1/8), condições que comprometem a robustez dos achados para a presente demanda. Apenas a meta-análise de Minakata 2023(20) incluiu ambos os ECR, provavelmente devido à data de publicação do estudo LEPUS e ao período da busca das revisões.

De maneira geral, as meta-análises identificaram que esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes em relação à bortezomibe + dexametasona, ficando entre as cinco melhores terapias para a maioria dos casos. Esquemas contendo lenalidomida foram significativamente melhores em relação às demais terapias em várias meta-análises, opção atualmente não disponível no SUS. Com relação aos desfechos de segurança, percebe-se que a combinação de interesse não esteve entre as melhores opções, ficando em décimo lugar no *ranqueamento* global reportado na meta-análise de Botta 2017(24) e em décimo quinto na de Dhakal 2020(25). Contudo, apesar destas impressões gerais, o demandante concluiu que a combinação de interesse foi a melhor opção dentro das demais testadas. Mais detalhes sobre os resultados das meta-análises estão descritos no quadro abaixo.

Quadro 3. Caracterização das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Síntese dos resultados
Botta 2017(24)	As descobertas sugerem que a combinação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona ficou em segundo lugar no <i>ranqueamento</i> para o desfecho SLP (SUCRA: 0,834; HR 0,39; IC 95% 0,128-0,53), em sétimo lugar para o SG (SUCRA 0,537; HR 0,77; IC 95% 0,47-1,26), segundo lugar para ORR (SUCRA: 0,691; OR NR) e em décimo lugar para eventos adversos (SUCRA: 0,381; OR NR). A combinação de daratumumabe + lenalidomida + dexametasona ficou em primeiro lugar em termos de eficácia geral e segurança (média ponderada de SUCRA: 0,7198).

Dhakal 2020(25)	A combinação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona ficou em quarto lugar no <i>ranqueamento</i> para o desfecho SLP (SUCRA: 0,78; HR 0,25; IC 95% 0,17-0,38), e em penúltimo lugar (15º de 16) para eventos adversos (SUCRA: 0,2; OR NR). Ponderando eficácia e segurança, o <i>ranqueamento</i> global mostrou que tal combinação ficou em oitavo lugar (média ponderada de SUCRA: 0,49). O esquema carfilzomibe + dexametasona foi considerado como vencedor em termos de eficácia e segurança (média ponderada de SUCRA: 0,61). O estudo concluiu que a combinação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona ficou em quinto lugar no <i>ranqueamento</i> para o desfecho SLP (SUCRA: 0,812; HR 0,31; IC 95% 0,18-0,52) e em décimo lugar para o SG (SUCRA 0,539; HR 0,66; IC 95% 0,38-1,1). No <i>ranqueamento</i> geral, esta intervenção ficou em quinto lugar em termos de eficácia geral (média ponderada de SUCRA: 0,689), sendo que a combinação vencedora foi daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (média ponderada de SUCRA: 0,920). A análise de SLP revelou que esquemas terapêuticos contendo em daratumumabe tinham uma probabilidade maior de serem os melhores tratamentos (probabilidade de 0,999 para daratumumabe + bortezomibe + dexametasona) e tinham o menor risco de progressão ou morte em relação a outros tratamentos aprovados para mieloma múltiplo. Esquemas baseados em daratumumabe também mostraram melhor ORR em comparação com outros tratamentos. Adicionalmente, para a população que recebeu uma única terapia prévia, a SLP foi superior no grupo daratumumabe + bortezomibe + dexametasona em relação ao grupo bortezomibe + dexametasona (HR 0,19; IC 95% 0,12-0,29), sendo considerado o melhor esquema terapêutico frente às demais opções (SUCRA: 0,999). A meta-análise revelou que a combinação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona representou a quarta melhor opção para o desfecho SLP, se comparada à dexametasona isoladamente (HR 0,22; IC 95% 0,14-0,35). A combinação de daratumumabe + lenalidomida + dexametasona foi considerada como a melhor opção. O estudo identificou que a combinação daratumumabe + bortezomibe + dexametasona representou a quarta melhor opção para o desfecho SLP, se comparada à dexametasona isoladamente (HR 0,27; IC 95% 0,18-0,38). A combinação de daratumumabe + lenalidomida + dexametasona foi identificada como a melhor opção. A NMA mostrou que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona esteve em quarto lugar no <i>ranqueamento</i> global para taxa de resposta completa (SUCRA 76%; HR 27%; IC 95% 10-53%). A opção pomalidomida + bortezomibe + dexametasona representou a melhor opção de tratamento para este desfecho. A NMA mostrou que daratumumabe + bortezomibe + dexametasona forneceu uma vantagem significativa no prolongamento da SLP, tanto para a população total quanto para o subgrupo que recebeu uma única terapia prévia (HR 0,21; IC 95% 0,15-0,30), representando a terapia com 100% de probabilidade de ser a melhor opção se comparada à bortezomibe + dexametasona. Tendências semelhantes foram observadas para a sobrevida global e resposta global; contudo, apenas os resultados para a amostra total foram apresentados para tais desfechos. Em todos os resultados, daratumumabe + bortezomibe + dexametasona teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento.
Luo 2018(26)	
Maiese 2018(27)	
Minakata 2023(20)	
van Beurden-Tan 2017(29)	
van Beurden-Tan 2022(28)	
Weisel 2019(30)	

Legenda: ECR: ensaios clínicos randomizados, HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança, OR: *odds ratio*, ORR: taxa de resposta geral, RR: risco relativo, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão, SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

A avaliação global do risco de viés foi considerada de ‘alto risco’ para o desfecho de participantes com qualquer evento adverso e qualidade de vida e de ‘algumas preocupações’ para os demais desfechos, tanto para o estudo CASTOR quanto LEPUS. O domínio 2 (D2) foi considerado como de ‘algumas preocupações’ devido ao potencial impacto de desvios

da intervenção pretendida, uma vez que em ambos os estudos não houve cegamento dos participantes e profissionais de saúde envolvidos e não foi reportada informação sobre presença ou ausência de desvios de intervenção. Além disso, para os desfechos de eficácia ORR, CR e VGPR uma análise ‘por protocolo - PP’ foi considerada, ao invés de ‘por intenção de tratar - ITT’. Paralelamente, o domínio 4 (D4) foi considerado ‘alto risco de viés’ para a avaliação do desfecho de pacientes com qualquer evento adverso e qualidade de vida relacionada à saúde, pois a ausência de cegamento pode influenciar o resultado devido ao conhecimento da intervenção, ainda que um comitê independente tenha revisado os dados de segurança. Detalhes são sumarizados na Tabela 9 a seguir.

Tabela 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.

Estudo	Desfecho	Análise ideal/análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
CASTOR	SLP, SG	ITT/ITT	+	!	+	+	+	!
	ORR, CR, VGPR	ITT/PP	+	!	+	+	+	!
	QVRS	ITT/ITT	+	!	+	-	+	-
	DEA	PP/PP	+	!	+	+	+	!
	PEA	PP/PP	+	!	+	-	+	-
LEPUS	SLP, SG	ITT/ITT	+	!	+	+	+	!
	ORR, CR, VGPR	ITT/PP	+	!	+	+	+	!
	DEA	PP/PP	+	!	+	+	+	!
	PEA	PP/PP	+	!	+	-	+	-

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

Diferentemente dos resultados apresentados neste relatório, o dossiê considerou que os estudos, para todos os desfechos, com exceção da qualidade de vida, foram considerados como baixo risco de viés, alegando que a ausência de cegamento não seria uma preocupação para desfechos como mortalidade e dados laboratoriais, como os eventos adversos hematológicos. De fato, resultados objetivos são menos influenciáveis pelo cegamento, ao contrário de desfechos subjetivos como eventos adversos gerais. Adicionalmente, análises ITT permitem inferências mais robustas em relação às PP para alguns desfechos, conforme supracitado.

6.2.4 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

Todos os estudos apresentaram qualidade geral 'criticamente baixa', principalmente por não apresentar um protocolo *a priori* (n = 7), não apresentar uma lista dos estudos excluídos pela leitura na íntegra com as razões (n = 8), não descrever técnicas adequadas de avaliação da heterogeneidade estatística (n = 8), não considerar o risco de viés dos estudos incluídos na interpretação dos resultados (n = 6) e não apresentar uma avaliação do viés de publicação (n = 7). Ademais, apesar de alguns domínios terem sido avaliados de maneira divergente entre os pareceristas do Nats e o dossiê, a qualidade geral também foi considerada 'criticamente baixa' por este. Detalhes podem ser consultados na Tabela 10, a seguir.

Tabela 10 . Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Botta 2017(24)	S	N	S	P	S	S	N	P	P	N	S	N	N	S	S	S	Criticamente baixa
Dhakal 2020(25)	S	P	S	P	N	N	N	P	S	S	N	N	N	S	N	S	Criticamente baixa
Luo 2018(26)	S	N	S	N	S	S	N	P	N	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Maiese 2018(27)	S	N	S	P	N	N	N	S	S	N	S	S	S	N	N	S	Criticamente baixa
Minakata 2023(20)	S	N	S	P	S	S	N	P	S	N	S	N	N	N	S	S	Criticamente baixa
van Beurden-Tan 2017(29)	S	N	S	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
van Beurden-Tan 2022(28)	S	N	S	P	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Weisel 2019(30)	S	N	S	P	S	S	N	P	S	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa

LEGENDA: S – Sim, N – Não, P – Parcial.

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

impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

6.2.5 Certeza da evidência (GRADE)

A ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(38) foi utilizada para avaliar a qualidade ou a confiança na evidência analisada, sendo consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos: sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de resposta geral; taxa de resposta completa; taxa de resposta parcial muito boa; descontinuação por eventos adversos; incidência de eventos adversos graves. Dessa forma, a pergunta definida foi: Deve-se usar daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona para controle de mieloma múltiplo recidivado ou refratário em pacientes que receberam apenas uma terapia prévia?

Para responder a essa pergunta, foram considerados os ECR CASTOR e LEPUS, uma vez que as revisões sistemáticas identificadas não respondem adequadamente à pergunta de pesquisa proposta, visto que a maioria não traz os resultados referentes à população que recebeu apenas uma terapia prévia, além de terem sido avaliadas como de qualidade criticamente baixa.

Dessa forma, a confiança foi ALTA para sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa, uma vez que não foram identificados motivos graves para rebaixamento da qualidade da evidência. Paralelamente, para os desfechos relacionados à segurança, a confiança foi considerada BAIXA devido ao risco de viés, considerando o resultado obtido na avaliação do *Rob. 2.0*, e ao domínio evidência indireta, uma vez que os resultados obtidos não foram da população de interesse (i.e aqueles que receberam apenas uma terapia prévia). Pelos mesmos motivos, aliado à imprecisão dos resultados, a confiança do desfecho de qualidade de vida foi considerada MUITO BAIXA. Adicionalmente, o domínio *imprecisão* foi julgado como *não grave* para todos os desfechos avaliados, considerando a amplitude dos intervalos de confiança dos resultados dos desfechos de eficácia e a similaridade de eventos entre os grupos testados para os desfechos de segurança; porém, ressalta-se que, como os estudos não foram desenhados especificamente para a população de interesse, o número amostral deste subgrupo foi relativamente pequeno nos estudos. Destalhes sobre esta avaliação estão descritas nos Quadros 4 e 5.

Quadro 4. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança#	Desfecho
COMPARAÇÃO: daratumumabe + bortezomibe + dexametasona vs. bortezomibe + dexametasona											
Sobrevida global											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	-	a) 122	a) 113	a) HR 0,56 (IC 95% 0,39; 0,80)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida livre de doença											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	-	a) 122 b) 41	a) 113 b) 19	a) HR 0,22 (IC 95% 0,15; 0,32) b) HR 0,42 (IC 95% 0,27; 0,65)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Taxa de resposta geral											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	-	a) 119 b) 41	a) 109 b) 19	a) 109 (92%) vs 81 (74%) (p=0,0007) b) OR 4,63 (1,11; 19,19)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NÃO CRÍTICO
Taxa de resposta completa											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	-	a) 122	a) 113	51 (43%) vs 16 (15%) (p<0,0001)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NÃO CRÍTICO
Taxa de resposta parcial muito boa											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	-	a) 122	a) 113	91 (77%) vs 46 (42%) (p<0,0001)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NÃO CRÍTICO
Qualidade de vida											

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança#	Desfecho
1	ECR	grave ¹	não grave	grave ²	grave ³	-	a) 122	a) 113	EQ-5D-5L VAS: 1,4 (IC 95%: -1 a 3,7) vs -2,5 (IC 95%: -5,6 a 0,7) EORTC QLQ-C30: 2,2 (IC 95%: -0,5 a 5,0) vs -0,9 (IC 95%: -4,6 a 2,8)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Descontinuação por eventos adversos											
2	ECR	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	-	a) 251 b) 140	a) 247 b) 70	a) 27 (10,7%) vs 23 (9,3%) b) 7 (5%) vs 2 (2,9%)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Incidência de eventos adversos											
2	ECR	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	-	a) 234 b) 140	a) 237 b) 68	a) 231 (98,8%) vs 226 (95,4%) b) 140 (100%) vs 68 (100%)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

LEGENDA: a) resultados referentes ao estudo CASTOR; b) resultados referentes ao estudo LEPUS; ECR: ensaio clínico randomizado; EQ-5D-5L VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version visual analogue scale*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado; OR: *odds ratio*.

Explicações:

1 = a ausência de cegamento pode comprometer os resultados relacionados à segurança.

2 = a população do estudo não representa adequadamente a população de interesse.

3 = a amplitude do IC compromete a precisão do resultado.

Para o desfecho de sobrevida global, apenas o estudo CASTOR trouxe o resultado para o subgrupo de interesse, enquanto o estudo LEPUS trouxe para a população total. Para o desfecho de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, considerou-se a publicação de Mateos 2020 (32) do estudo CASTOR, por conter os resultados do maior tempo de acompanhamento para a população de interesse. Para incidência de eventos adversos do estudo CASTOR, considerou-se a publicação de Palumbo 2016(22) única com os resultados de interesse) e para descontinuação por evento adverso o artigo de Sonneveld 2022(33), por apresentar o maior tempo de seguimento. Por sua vez, para o desfecho qualidade de vida, considerou-se o estudo Hungria, 2021(31). Por fim, para o ECR LEPUS, considerou-se a publicação de Fu, 2023(37), também por apresentar maior tempo de seguimento, com exceção do desfecho taxa de resposta geral, pois este não estava disponível para a população de interesse (neste caso, considerou o estudo pivotal – Lu, 2021(36)).

Quadro 5. Certeza geral da evidência por meio do GRADE - resumo

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida global	235 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sobrevida livre de progressão	295 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Taxa de resposta geral	295 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Taxa de resposta completa	235 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Taxa de resposta parcial muito boa	235 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Qualidade de vida	235 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Descontinuação por evento adverso	708 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Incidência de eventos adversos	679 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Considerando as evidências identificadas, é possível inferir que o daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona é superior à bortezomibe + dexametasona para os desfechos de eficácia (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) em pacientes com MMRR que receberam apenas uma terapia prévia, considerando especialmente os resultados dos ECR incluídos (CASTOR e LEPUS) e duas meta-análises. Adicionalmente, provavelmente não há prejuízo da qualidade de vida e da segurança, a partir da extrapolação dos resultados de pacientes que receberam pelo menos um tratamento prévio para o controle do MMRR. Contudo, a ausência de parâmetros estatísticos e a falta de dados para o subgrupo de interesse comprometem que conclusões mais assertivas sejam feitas acerca do perfil de segurança.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 6 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (39).

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	DVd versus Vd	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com MMRR, considerando o subgrupo de indivíduos que receberam uma única terapia prévia.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs).	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	<i>“...buscou-se um valor de horizonte temporal que fosse compatível com “vida toda” para pacientes que entrariam no modelo com MMRR em segunda linha”.</i> <i>“...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”</i>	Adequado. Conduzimos também uma análise adicional considerando o horizonte temporal de 10 anos.
Taxa de desconto	<i>“Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos”.</i>	Adequado.
Perspectiva da análise	<i>“A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde público brasileiro. Sendo assim, foram incluídos os custos diretos cobertos pelo SUS”</i>	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	<i>“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)”.</i>	Adequado.
Medidas da efetividade	1) <i>“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).”</i> 2) <i>“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.”</i>	1) Parcialmente adequado. A referência de nº 63 se refere ao estudo Mateos, 2020 (32) (ensaio clínico CASTOR após acompanhamento de aproximadamente 3 anos). Entretanto, para população com apenas um tratamento prévio, apenas os dados de sobrevida livre de progressão estão apresentados neste estudo e em gráficos Kaplan–Meier. Nesse estudo, a mediana de sobrevida global não havia sido alcançada por nenhuma das alternativas avaliadas. O estudo Sonneveld et al. 2022 (33) (ensaio clínico CASTOR após acompanhamento de aproximadamente 6 anos) apresenta os dados de sobrevida global para todos os pacientes. Para a população de pacientes com apenas um tratamento prévio, o estudo apresenta apenas a mediana de sobrevida global de Vd (mediana de DVd não havia sido alcançada). Porém, o estudo não apresentou gráfico Kaplan–Meier, de modo

		que não ficou claro como e qual curva de sobrevida de Vd foi obtida, e qual método para extrapolação foi utilizado (para este subgrupo populacional).
		2) Parcialmente adequado. De acordo com o protocolo do estudo CASTOR: "Overall survival is measured from the date of randomization to the date of death due to any cause." Desse modo, os dados de sobrevida global do estudo CASTOR já incluem as mortes não relacionadas com o MMRR, de modo que a inclusão de outra taxa, como a disponibilizada pelo IBGE, pode superestimar o número de óbitos.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<i>"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."</i> <i>"Já no caso de daratumumabe, ..., 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".</i> <i>"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, esta análise, foi considerada a otimização de dose".</i>	Parcialmente adequado. 1) Na proposta de preço encaminhada pelo demandante, o valor unitário considerado de daratumumabe na análise de custo-efetividade foi de R\$ 4.211,16, considerando a isenção de imposto sem ICMS e PIS/CONFINS. Entretanto, o preço considerado sem ICMS, e sugerido no programa pelo demandante, foi de R\$ 4.785,41. O preço com todos impostos, ICMS e PIS/COFINS, foi de R\$ 6.015,94. De acordo com o relatório do demandante, este medicamento foi incluído no Convênio ICMS 132/21, que entraria em vigência a partir de 1º de janeiro de 2023. A fim de explorar estes diferentes cenários, novas análises poderiam ter sido realizadas. 2) Em relação a otimização de dose, embora possível, em muitas situações, por diferentes razões, pode não ser realizada pelas instituições. Adicionalmente, não foi descrito quais critérios seriam utilizados para o reaproveitamento; ou se seriam aqueles apresentados na bula do medicamento. 3) Não ficou claro se foram considerados custos relacionados a novos tratamentos terapêuticos após a progressão, os quais também poderiam gerar impacto no modelo.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	<i>"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."</i> <i>"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</i>	Parcialmente adequada. Entende-se que para SLP, a curva exponencial tenha sido a mais adequada para DVd e Vd. Em relação a curva de sobrevida global de Vd apresentada pelo demandante, nota-se uma maior diferença, em termos de mediana, ao se comparar a curva original versus a estimada na função log-normal (47 meses versus ~42 meses, respectivamente).

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, para a obtenção da curva de SG de DVd foi utilizado o valor de HR de Vd vs. DVd obtido do estudo CASTOR. Entende-se que esse mecanismo tenha sido utilizado devido a mediana ainda não estimada de Vd no estudo Sonneveld et al., publicado no ano de 2022, porém o mesmo está atrelado a maiores incertezas, como demonstrado pelo amplo intervalo de confiança da medida de efeito. A utilização de dados originais e atualizados, se disponíveis em publicações ou pelo fabricante, poderia mitigar as incertezas atreladas a curva de sobrevida global, extrapoladas para ambas alternativas.

Pressupostos do modelo Não apresentado em seção específica.

Parcialmente adequado. Ainda que várias informações foram descritas ao longo do texto, não foi apresentada uma seção específica e clara descrevendo todos os pressupostos estruturais requeridos para validação do modelo de análise de decisão.

Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio

“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”.

“De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística”.

Adequado.

DVd = Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona; Vd = bortezomibe combinado com dexametasona; MMRR = mieloma múltiplo recidivado ou refratário; AIC = Akaike Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RCEI = razão custo-efetividade incremental; HR = Hazard Ratio.

A seguir, estão apresentados os principais aspectos metodológicos e resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante.

Esta análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante foi desenvolvida tendo como base o modelo econômico elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde 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).

A comparação analisada foi a mesma apresentada no Relatório de Recomendação nº 702: DVd versus Vd. No entanto, a análise atualizada pelo demandante avaliou exclusivamente pacientes adultos com MMRR que receberam uma única terapia prévia. Foi considerado um horizonte temporal *lifetime*, a análise foi feita sob a perspectiva do Sistema

Único de Saúde, e foi aplicado uma taxa de desconto de 5%. Como desfechos de efetividade, foram considerados: anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG).

O modelo desenvolvido considerou a metodologia da sobrevida particionada. Os estados de saúde considerados foram: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós-progressão (SPP) e morte. Foi considerado um peso médio de 66,7 kg (a partir de dados obtidos do IBGE) e idade média de 63 anos (a partir de dados obtidos do DATASUS).

Os dados das curvas de sobrevida do estudo CASTOR foram utilizados para calcular o número de pacientes em cada estado de saúde por ciclo. De acordo com o demandante, em relação à SLP, o modelo exponencial apresentou melhor ajuste visual e também valores de AIC (Akaike Information Criterion) e BIC (Bayesian Information Criterion), para ambas as alternativas. Para SG de Vd, foi escolhida a curva log-normal. 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.

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

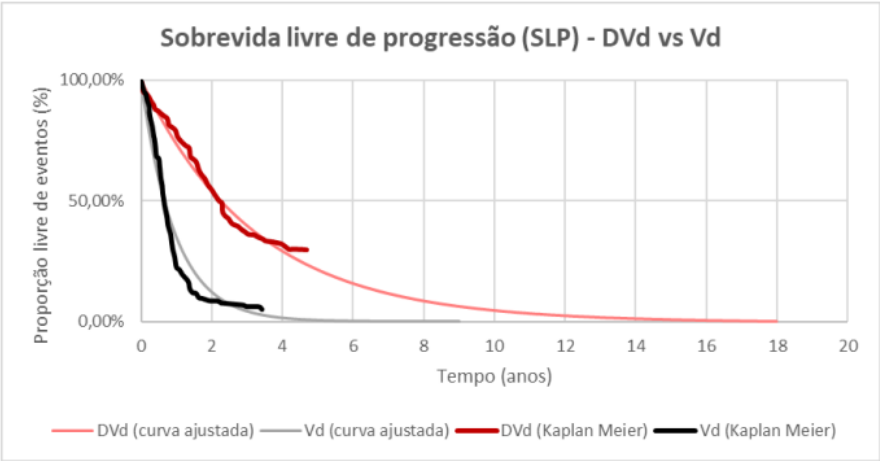


Figura 20. Curvas de SG de DVd e Vd extrapoladas e ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira

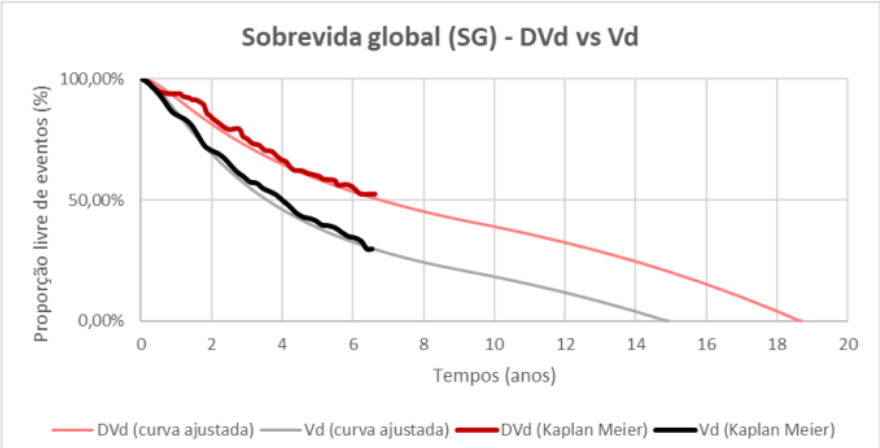


Figura 4. Curvas de SG e SLP. Fonte: material do demandante

Os dados de utilidade foram similares aos utilizados no Relatório de Recomendação nº 702, conforme apresentado na figura abaixo.

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).

Figura 5. Dados de utilidade. Fonte: material do demandante

Para os custos com bortezomibe e dexametasona, foi considerado o custo da APAC 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 figura abaixo apresenta o preço proposto para incorporação com e sem incidência de impostos (ICMS e PIS/COFINS).

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

Figura 6. Preço proposto para incorporação de daratumumabe. Fonte: material do demandante

O preço utilizado para a ampola de 400 mg de daratumumabe nesta análise foi de R\$ 4.293,19, sendo este o preço considerando a insenção de ICMS e PIS/COFINS. 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 qual foi considerada na análise). No caso de daratumumabe, foi considerada também a intensidade de dose relativa de 99,2% do estudo CASTOR. A figura abaixo apresenta os valores para cada alternativa por ciclo para o estado 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

Figura 7. Preços e custos de tratamento e administração dos medicamentos em SLP. Fonte: material do demandante

Foram ainda considerados custos relacionados com consultas, exames, hospitalizações e eventos adversos, conforme apresentado abaixo.

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).

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).

Figura 8. Outros custos considerados no modelo. Fonte: material do demandante

O demandante realizou análise de sensibilidade para avaliar a influência das variáveis no modelo. Os resultados dessas análises foram apresentados como gráfico de tornado e de dispersão. Os valores de cada parâmetro foram variados em $\pm 20\%$, 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 da análise principal e análises de sensibilidade do demandante estão expostos nas figuras abaixo.

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

Figura 9. Resultados de desfechos clínicos, custos e custo-efetividade no caso base. Fonte: material do demandante

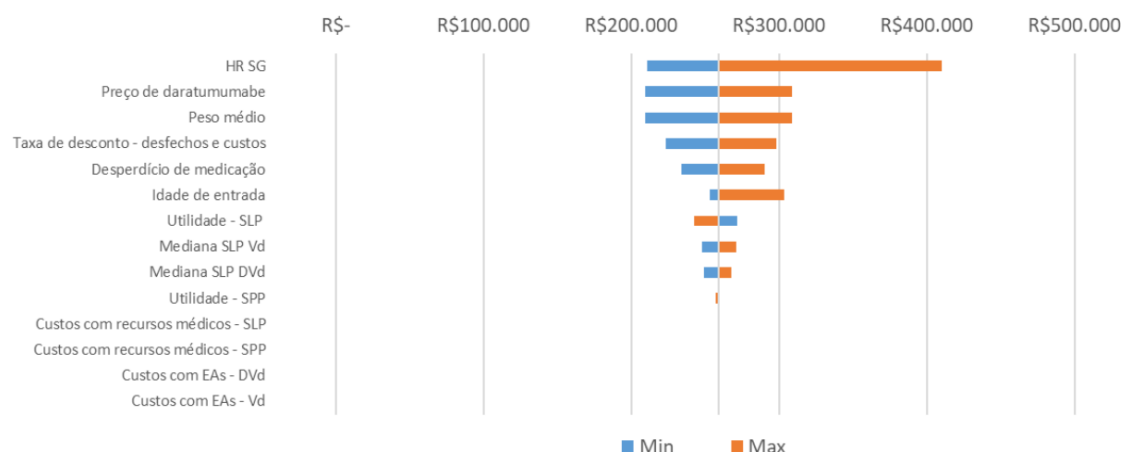


Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística. Fonte: material do demandante

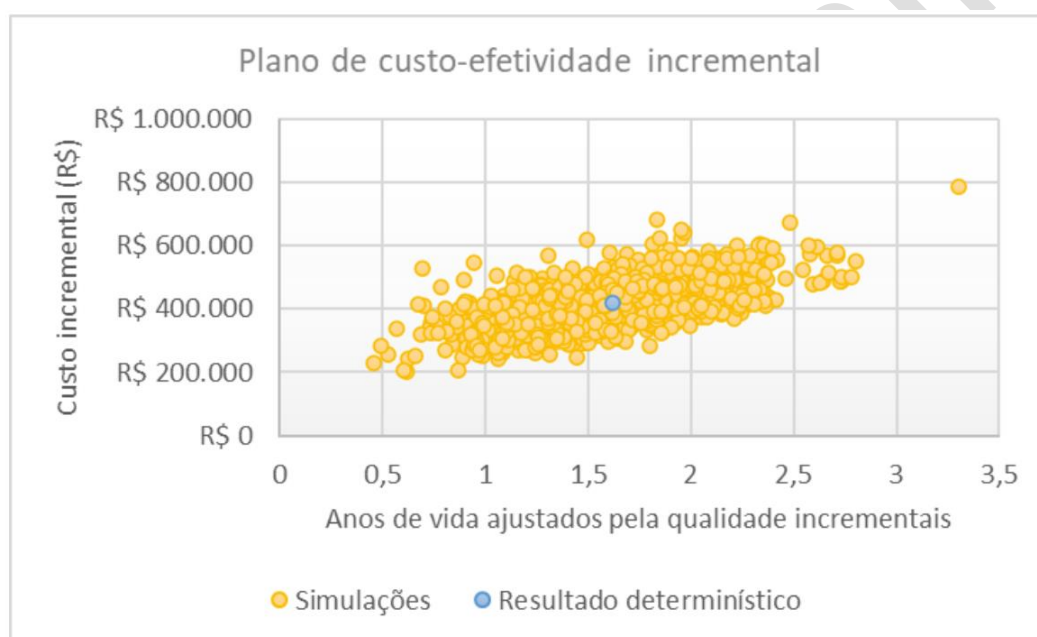


Figura 11. Plano de custo-efetividade entre DVd e Vd para o desfecho em AVAQs. Fonte: material do demandante

Os resultados da análise principal indicaram uma RCEI de 259 mil reais por AVAQ e de 209 mil reais por AVG. Tomando como base o limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e o limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, recomendados pela CONITEC para o ano de 2022 (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022), o medicamento não foi considerado custo-efetivo.

Na análise de sensibilidade univariada (gráfico de tornado), a RCEI variou entre aproximadamente 200 e 400 mil reais por AVAQ. Resultado próximo a este também foi observado na análise probabilística.

Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo todos os mesmos parâmetros utilizados e descritos no Relatório de Recomendação nº 702 (daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do MMRR em fevereiro de 2022), porém realizando as seguintes alterações/atualizações:

- Atualização das curvas de SLP e SG → Para SLP, utilizou-se o estudo Mateos, 2020 (32) o qual apresentou gráfico de KM **para a população-alvo (apenas uma terapia prévia)**. Foi feita a extrapolação da curva, e assim como o demandante, selecionou-se a curva exponencial (com base na inspeção manual e valores de AIC/BIC). Para SG, utilizou-se o estudo Sonneveld, 2022 (33). Para o subgrupo de pacientes que haviam realizado apenas uma única terapia prévia, não foi identificado gráfico KM. Por outro lado, para este subgrupo o estudo apresentou a mediana para Vd 47 meses. Para DVd a mediana não havia sido alcançada, porém o estudo apresentou *hazard ratio* da comparação (0,56; IC95% 0,39-0,80). Dessa forma, para sobrevida global de Vd, foi extrapolado os valores para cada ciclo com exponencial ($=EXP(h*t)$; onde t = tempo e $h = LN(2)/\text{mediana por ciclo}$) com base na mediana de 47 meses. Para sobrevida global de DVd, utilizou-se o valor de *hazard ratio* de Vd vs. DVd, aplicado para cada ciclo.
- A utilização de Vd se deu no máximo por 8 ciclos de tratamento, conforme descrito no estudo CASTOR (22).
- Atualização do custo de daratumumabe → foram elaborados três cenários: cenário 1) custo de daratumumabe seguindo o programa sugerido pelo demandante (ofertar gratuitamente um total de 24 frascos; para os demais utilizou-se o valor de R\$ 4.785,41 por frasco); cenário 2) custo de daratumumabe sem o referido programa, utilizando o menor valor de compras identificado no Banco de Preços em Saúde (BPS; R\$ 5.226,48 reais por frasco; menor preço identificado nos últimos 18 meses, data da busca 18 de maio de 2023, compras administrativas); cenário 3) custo de daratumumabe sem o referido programa, utilizando o preço CMED PMVG 0% (R\$ 6.120,24 por frasco; mês de referência maio de 2023).
- A seguir estão apresentados os resultados considerando dois horizontes temporais: 10 anos e *lifetime*. Na modelagem econômica, após 10 anos 63% dos indivíduos do grupo DVd foram a óbito, vs. 83% do grupo Vd. Após 20 anos, essa taxa chega a 97 e 86%, respectivamente, no grupo DVd e Vd.

Os resultados desses cenários estão apresentados a seguir. Para o cenário 1, observou-se uma RCEI de 272 mil reais por AVAQ e de 214 mil reais por ano de vida ganho, resultados estes similares aos demonstrados na análise do demandante. Para os cenários 2 e 3, observou-se RCEI maiores.

Tabela 11. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal *lifetime*)

Comparadores	Custos (R\$)	Custo Incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ Incremental	RCEI (AVAQ) (R\$)	AVG	AVG incremental	RCEI (AVG) (R\$)
CENÁRIO 1								
Vd	R\$ 239.606,38	-	2,92	-	-	4,27	-	-
DVd	R\$ 757.362,13	R\$ 517.755,75	4,81	1,90	R\$ 272.849,14	6,68	2,41	R\$ 214.765,01
CENÁRIO 2								
Vd	R\$ 239.606,38	-	2,92	-	-	4,27	-	-
DVd	R\$ 921.088,83	R\$ 681.482,44	4,81	1,90	R\$ 359.130,54	6,68	2,41	R\$ 282.678,82
CENÁRIO 3								
Vd	R\$ 239.606,38	-	2,92	-	-	4,27	-	-
DVd	R\$ 1.030.710,22	R\$ 791.103,83	4,81	1,90	R\$ 416.899,29	6,68	2,41	R\$ 328.149,76

Tabela 12. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal 10 anos)

Comparadores	Custos (R\$)	Custo Incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ Incremental	RCEI (AVAQ) (R\$)	AVG	AVG incremental	RCEI (AVG) (R\$)
CENÁRIO 1								
Vd	R\$ 219.993,44	-	2,71	-	-	3,96	-	-
DVd	R\$ 656.938,77	R\$ 436.945,33	3,85	1,14	R\$ 384.727,60	5,22	1,26	R\$ 347.209,82
CENÁRIO 2								
Vd	R\$ 219.993,44	-	2,71	-	-	3,96	-	-
DVd	R\$ 819.466,72	R\$ 599.473,27	3,85	1,14	R\$ 527.832,43	5,22	1,26	R\$ 476.359,38
CENÁRIO 3								
Vd	R\$ 219.993,44	-	2,71	-	-	3,96	-	-
DVd	R\$ 926.659,02	R\$ 706.665,58	3,85	1,14	R\$ 622.214,58	5,22	1,26	R\$ 561.537,59

Adicionalmente, para a análise de cenário 1, realizou-se uma avaliação complementar. No estado “sobrevida livre de progressão”, o custo considerado para bortezomibe e dexametasona foi de 159,10 reais (por ciclo). Os custos dos medicamentos foram obtidos a partir do Banco de Preço em Saúde (BPS; compras administrativas, últimos 18 meses (data da busca: 12 de junho de 2023), SIASG, e menor valor identificado. Considerando o horizonte temporal *lifetime*, a RCEI foi de 270 mil reais por AVAQ e 213 mil por AVG. Ao considerar o horizonte temporal de 10 anos, a RCEI foi de 381 mil reais

por AVAQ e 344 mil por AVG. Dessa forma, observa-se apenas uma diferença de resultado mínima como essa alteração. Esses resultados e para os demais cenários estão apresentados abaixo.

Tabela 13. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal *lifetime*) – custo Vd BPS

Comparadores	Custos	Custo Incremental	AVAQ	AVAQ Incremental	RCEI (AVAQ)	AVG	AVG incremental	RCEI (AVG)
CENÁRIO 1								
Vd	R\$ 219.734,56	-	2,92	-	-	4,27	-	-
DVd	R\$ 733.890,08	R\$ 514.155,53	4,81	1,90	R\$ 270.951,88	6,68	2,41	R\$ 213.271,64
CENÁRIO 2								
Vd	R\$ 219.734,56	-	2,92	-	-	4,27	-	-
DVd	R\$ 897.616,78	R\$ 677.882,22	4,81	1,90	R\$ 357.233,28	6,68	2,41	R\$ 281.185,45
CENÁRIO 3								
Vd	R\$ 219.734,56	-	2,92	-	-	4,27	-	-
DVd	R\$ 1.007.238,17	R\$ 787.503,61	4,81	1,90	R\$ 415.002,03	6,68	2,41	R\$ 326.656,39

Tabela 14. RCEI: análise dos pareceristas do NATS (horizonte temporal 10 anos) – custo Vd BPS

Comparadores	Custos (R\$)	Custo Incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ Incremental	RCEI (AVAQ) (R\$)	AVG	AVG incremental	RCEI (AVG) (R\$)
CENÁRIO 1								
Vd	R\$ 200.121,62	-	2,71	-	-	3,96	-	-
DVd	R\$ 633.466,72	R\$ 433.345,11	3,85	1,14	R\$ 381.557,63	5,22	1,26	R\$ 344.348,97
CENÁRIO 2								
Vd	R\$ 200.121,62	-	2,71	-	-	3,96	-	-
DVd	R\$ 795.994,67	R\$ 595.873,05	3,85	1,14	R\$ 524.662,46	5,22	1,26	R\$ 473.498,54
CENÁRIO 3								
Vd	R\$ 200.121,62	-	2,71	-	-	3,96	-	-
DVd	R\$ 903.186,98	R\$ 703.065,36	3,85	1,14	R\$ 619.044,60	5,22	1,26	R\$ 558.676,75

Limitações da avaliação econômica

As limitações da análise econômica do demandante foram amplamente discutidas neste tópico, e também estão apresentadas no **Quadro 6**. Além disso, outros pontos merecem destaque e também se aplicam as análises realizadas pelos pareceristas e descritas no Relatório de Recomendação nº 702 (daratumumabe em monoterapia ou associado à

terapia antineoplásica para o controle do MMRR em fevereiro de 2022): 1) não foram encontrados valores brasileiros de utilidade, sendo utilizados dados de estudos internacionais; 2) os principais dados do modelo referentes a comparação entre os grupos foram obtidos a partir de um único ensaio clínico; 3) o modelo considerou apenas eventos adversos hematológicos graus 3 ou 4, devido a sua maior incidência e a diferença entre as alternativas; 4) não foram considerados custos de administração dos medicamentos (Código SIGTAP 03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA; Valor total: R\$ 0,00); 5) Para estimativa de sobrevida global, utilizou-se o estudo Sonneveld, 2022 (33). Para o subgrupo de pacientes que haviam realizado apenas uma única terapia prévia, não foi identificado gráfico KM. Por outro lado, para este subgrupo o estudo apresentou a mediana para Vd 47 meses. Para DVD a mediana não havia sido alcançada.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de daratumumabe no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	DVd	Adequado.
Comparador	Vd	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes adultos com MMRR, considerando o subgrupo de indivíduos que receberam uma única terapia prévia.	Adequado.
Cenários	<i>“Foram considerados dois cenários para análise: o atual, sem incorporação de daratumumabe, e o proposto, com incorporação de daratumumabe.”</i> <i>“As participações de mercado estimadas para DVd nos cenários atual e proposto são as mesmas utilizadas no Relatório de Recomendação nº 702 (101)” (Figura 12)</i>	Adequado.
População elegível	<i>“O tamanho da população alvo foi obtido através de demanda aferida com base em informações do DATASUS (2015 a 2019)”.</i> <i>“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 13).</i>	Adequado.
Custos e recursos	<i>“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.”</i>	Parcialmente adequado. Na proposta de preço encaminhada pelo demandante, o preço considerado sem ICMS, e sugerido no programa pelo demandante, foi de R\$ 4.785,41. A fim de explorar os diferentes cenários, análises complementares poderiam ter sido realizadas também com e

		sem o mencionado programa de desconto.
Perspectiva	<i>“Avaliar o impacto orçamentário referente à incorporação de DVd ao SUS”.</i>	Adequado.
Horizonte temporal	<i>“O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos”</i>	Adequado.
Resultados	Os resultados foram apresentados por ano e acumulados em cinco anos.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Foram apresentadas análises de cenário considerando uma variação no Market share (cenário agressivo e cenário conservador; Figura 15).	Parcialmente adequado. Além da análise de cenário apresentada, outras análises de sensibilidade (univariada – gráfico de tornado; ou probabilística) poderiam terem sido realizadas para mensurar as incertezas (custos, sobrevida, etc.) e o impacto destas no resultado da AIO.

DVd = Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona; Vd = bortezomibe combinado com dexametasona; MMRR = mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Na análise de impacto orçamentário, o preço de daratumumabe considerado pelo demandante incluiu PIS/COFINS (R\$ 4.785,41 por ampola de 400mg). Outros custos referentes a uso de recursos médicos também foram mantidos iguais aos utilizados na análise de custo-utilidade.

As participações de mercado estimadas para DVd foram as mesmas utilizadas no Relatório de Recomendação nº 702 (Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do MMRR em fevereiro de 2022), conforme exposto abaixo.

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%

Figura 12. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share.

Fonte: Relatório do demandante.

A estimativa da população elegível foi realizada por meio de demanda aferida com base em informações do DATASUS e considerando o número de novos pacientes MMRR 2ª linha. O número de pacientes incidentes por ano está apresentado na figura abaixo.

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

Figura 13. Pacientes elegíveis por ano.

Fonte: Relatório do demandante.

Com base nessas informações, a incorporação de daratumumabe estaria associada a um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 398 milhões (R\$ 24 milhões no primeiro ano; R\$ 137 milhões no quinto ano; média por ano de R\$ 79 milhões).

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

Figura 14. Resultado de impacto orçamentário.

Fonte: Relatório do demandante.

Foram apresentadas análises de cenário considerando uma variação no Market share (cenário agressivo e cenário conservador), conforme apresentado a seguir.

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%

Figura 15. Curvas de market share usadas na análise de cenários.

Fonte: Relatório do demandante.

Os resultados das análises de situações estão apresentados abaixo, os quais variaram entre 226 e 529 milhões (acumulados em cinco anos).]

	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

Figura 16. Resultados da análise de situações de impacto orçamentário.

Fonte: Relatório do demandante.

Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo todos os mesmos parâmetros utilizados e descritos no Relatório de Recomendação nº 702 (daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do MMRR em fevereiro de 2022), porém realizando as seguintes alterações/atualizações:

- Todas as adequações citadas no item 7.1 referentes a avaliação econômica (análise adicional realizada pelos pareceristas).
- Em um levantamento feito pela Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde (CMTS), com base em dados extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) (referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022), identificou-se em torno de 1200-1300 usuários novos para segunda linha da quimioterapia de mieloma múltiplo por ano, assim como novos usuários com registro para segunda linha da quimioterapia de mieloma múltiplo ou de neoplasia de células plasmáticas por ano; sendo estes números de usuários similares aos apresentados pelo demandante. Por essa razão, a população elegível utilizada foi a mesma apresentada pelo demandante, e exposta na Figura 13. O Market share considerado foi o mesmo do cenário base.
- Atualização do custo de daratumumabe → foram elaborados três cenários: cenário 1) custo de daratumumabe seguindo o programa sugerido pelo demandante (ofertou-se gratuitamente um total de 24 frascos; para os demais utilizou-se o valor de R\$ 4.785,41 por frasco); cenário 2) custo de daratumumabe sem o referido programa, utilizando o menor valor de compras identificado no Banco de Preços em Saúde (BPS; R\$ 5.226,48 reais por frasco); cenário 3) custo de daratumumabe sem o referido programa, utilizando o preço atual CMED PMVG 0% (R\$ 6.120,24 por frasco).

Os resultados desses cenários estão apresentados a seguir. Para o cenário 1 (Tabela 15), observou-se um impacto no primeiro ano de 27 milhões de reais, 156 milhões no quinto ano, e um total de 443 milhões acumulados em cinco anos; resultados estes próximos aos demonstrados na análise do demandante. Para os cenários 2 e 3, observou-se um impacto acumulado em cinco anos de 705 e 836 milhões, respectivamente (

Tabela 16 e Tabela 17).

Tabela 15. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 1)

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 56.821.748,80	R\$ 107.803.987,88	R\$ 160.250.879,91	R\$ 209.003.771,08	R\$ 253.175.299,61	R\$ 787.055.687,30
Cenário proposto (em reais)	R\$ 84.049.367,20	R\$ 162.860.040,70	R\$ 245.798.517,10	R\$ 328.165.200,30	R\$ 409.285.982,00	R\$ 1.230.159.107,30
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 27.227.618,40	R\$ 55.056.052,90	R\$ 85.547.637,20	R\$ 119.161.429,20	R\$ 156.110.682,40	R\$ 443.103.420,00

Tabela 16. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 2)

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 56.821.748,80	R\$ 107.803.987,88	R\$ 160.250.879,91	R\$ 209.003.771,08	R\$ 253.175.299,61	R\$ 787.055.687,30
Cenário proposto (em reais)	R\$ 110.487.834,20	R\$ 201.421.479,00	R\$ 297.383.871,90	R\$ 393.623.741,00	R\$ 489.529.537,80	R\$ 1.492.446.464,00
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 53.666.085,40	R\$ 93.617.491,20	R\$ 137.132.992,00	R\$ 184.619.969,90	R\$ 236.354.238,20	R\$ 705.390.776,70

Tabela 17. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 3)

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 56.821.748,80	R\$ 107.803.987,88	R\$ 160.250.879,91	R\$ 209.003.771,08	R\$ 253.175.299,61	R\$ 787.055.687,30
Cenário proposto (em reais)	R\$ 119.991.086,20	R\$ 218.560.645,80	R\$ 322.864.909,70	R\$ 428.115.072,90	R\$ 533.703.191,00	R\$ 1.623.234.905,70
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 63.169.337,40	R\$ 110.756.658,00	R\$ 162.614.029,80	R\$ 219.111.301,80	R\$ 280.527.891,40	R\$ 836.179.218,40

Adicionalmente, para a análise de cenário 1, realizou-se uma avaliação complementar. No estado “sobrevida livre de progressão”, o custo considerado para bortezomibe e dexametasona foi de 159,10 reais (por ciclo). Os custos dos medicamentos foram obtidos a partir do Banco de Preço em Saúde (BPS; compras administrativas, últimos 18 meses (data da busca: 12 de junho de 2023), SIASG, e menor valor identificado. Observou-se um impacto de 26 milhões de reais no primeiro ano, 154 milhões no quinto ano, e 436 milhões acumulados em cinco anos. Dessa forma, observa-se apenas uma

diferença de resultado mínima como essa alteração. Esses resultados e para os demais cenários estão apresentados abaixo.

Tabela 18. Resultado AIO (análise dos pareceristas; cenário 1) - custo Vd BPS

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 30.451.039,84	R\$ 80.428.297,63	R\$ 131.870.208,37	R\$ 179.638.217,89	R\$ 222.804.765,13	R\$ 645.192.528,87
Cenário proposto (em reais)	R\$ 56.959.340,23	R\$ 134.488.709,09	R\$ 216.127.605,37	R\$ 297.197.629,33	R\$ 376.982.463,07	R\$ 1.081.755.747,08
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 26.508.300,39	R\$ 54.060.411,45	R\$ 84.257.396,99	R\$ 117.559.411,44	R\$ 154.177.697,93	R\$ 436.563.218,21

Tabela 19. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 2) - custo Vd BPS

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 30.451.039,84	R\$ 80.428.297,63	R\$ 131.870.208,37	R\$ 179.638.217,89	R\$ 222.804.765,13	R\$ 645.192.528,87
Cenário proposto (em reais)	R\$ 83.397.807,24	R\$ 173.050.147,37	R\$ 267.712.960,22	R\$ 362.656.170,06	R\$ 457.226.018,90	R\$ 1.344.043.103,78
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 52.946.767,39	R\$ 92.621.849,74	R\$ 135.842.751,84	R\$ 183.017.952,17	R\$ 234.421.253,76	R\$ 698.850.574,91

Tabela 20. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 3) - custo Vd BPS

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 30.451.039,84	R\$ 80.428.297,63	R\$ 131.870.208,37	R\$ 179.638.217,89	R\$ 222.804.765,13	R\$ 645.192.528,87
Cenário proposto (em reais)	R\$ 92.901.059,18	R\$ 190.189.314,18	R\$ 293.193.998,05	R\$ 397.147.501,93	R\$ 501.399.672,12	R\$ 1.474.831.545,47
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 62.450.019,34	R\$ 109.761.016,55	R\$ 161.323.789,68	R\$ 217.509.284,04	R\$ 278.594.906,99	R\$ 829.639.016,60

Além disso, realizou-se avaliações complementares considerando um cenário de Market share extremo. Os parâmetros utilizados nesta análise foram os mesmo já citados anteriormente, e cujo os resultados foram expostos nas Tabela 15, Tabela 16 e Tabela 17. A exceção se deu apenas no cenário proposto, onde foi utilizado uma distribuição de mercado de 100% para DVd em todos os anos (ou seja, 0% para Vd). Os resultados estão apresentados nas tabelas a seguir, também considerando os três cenários do custo de daratumumabe.

Tabela 21. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 1) – Market share agressivo

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 56.821.748,80	R\$ 107.803.987,88	R\$ 160.250.879,91	R\$ 209.003.771,08	R\$ 253.175.299,61	R\$ 787.055.687,28
Cenário proposto (em reais)	R\$ 238.339.204,89	R\$ 412.032.659,64	R\$ 560.264.543,33	R\$ 688.977.500,67	R\$ 802.959.697,62	R\$ 2.702.573.606,15
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 181.517.456,09	R\$ 304.228.671,76	R\$ 400.013.663,42	R\$ 479.973.729,59	R\$ 549.784.398,00	R\$ 1.915.517.918,86

Tabela 22. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 2) – Market share agressivo

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 56.821.748,80	R\$ 107.803.987,88	R\$ 160.250.879,91	R\$ 209.003.771,08	R\$ 253.175.299,61	R\$ 787.055.687,28
Cenário proposto (em reais)	R\$ 414.595.651,59	R\$ 608.117.735,93	R\$ 773.169.418,62	R\$ 916.364.133,55	R\$ 1.043.338.423,25	R\$ 3.755.585.362,94
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 357.773.902,79	R\$ 500.313.748,05	R\$ 612.918.538,71	R\$ 707.360.362,47	R\$ 790.163.123,64	R\$ 2.968.529.675,65

Tabela 23. Resultado AIO (análise pareceristas; cenário 3) – Market share agressivo

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (em reais)	R\$ 56.821.748,80	R\$ 107.803.987,88	R\$ 160.250.879,91	R\$ 209.003.771,08	R\$ 253.175.299,61	R\$ 787.055.687,28
Cenário proposto (em reais)	R\$ 477.950.664,58	R\$ 700.455.695,63	R\$ 888.393.396,13	R\$ 1.049.960.384,26	R\$ 1.192.064.438,28	R\$ 4.308.824.578,88
Impacto orçamentário incremental (em reais)	R\$ 421.128.915,78	R\$ 592.651.707,75	R\$ 728.142.516,23	R\$ 840.956.613,18	R\$ 938.889.138,67	R\$ 3.521.768.891,60

Limitações da análise de impacto orçamentário

As limitações da análise econômica do demandante foram amplamente discutidas neste tópico, e também estão apresentadas no **Quadro 7**. Além disso, outros pontos merecem destaque e também se aplicam as análises realizadas pelos pareceristas e descritas no Relatório de Recomendação nº 702 (daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do MMRR em fevereiro de 2022): 1) os principais dados do modelo referente a

comparação entre os grupos foram obtidos a partir de um único ensaio clínico; 2) a mediana de sobrevida global para DVd não havia sido alcançada; 3) o modelo considerou apenas eventos adversos hematológicos graus 3 ou 4, devido à sua maior incidência e à diferença entre as alternativas; 4) não foram considerados custos de administração dos medicamentos (Código SIGTAP 03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA; Valor total: R\$ 0,00); 5) incertezas em relação ao Market share em caso de incorporação (cenário proposto).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em 2020, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), na Austrália, recomendou daratumumabe com bortezomibe e dexametasona como terapia de segunda linha para MMRR, concluindo que a adição do daratumumabe fornece, para alguns pacientes, uma melhora significativa em relação ao bortezomibe e dexametasona, sendo custo-efetiva, desde que a custo-efetividade incremental esteja entre \$ 45.000 e \$ 75.000 dólares australianos (AUD) por ano de vida com qualidade ajustada (40).

No *Scottish Medicines Consortium* (SMC), na Escócia, em 2019, a aceitação de daratumumabe junto a bortezomibe e dexametasona também foi restrita a pacientes com MMRR que tenham recebido uma única terapia prévia. O grupo considerou que estudos de fase III mostraram sobrevida livre de progressão significativamente maior nesse grupo de pacientes. A aceitação pelo conselho do SMC levou em consideração os benefícios de um esquema de acesso ao paciente, *Patient Access Scheme* (PAS), que melhora a relação custo-benefício do daratumumabe, e a necessidade de uma maior flexibilidade, uma vez que daratumumabe é um medicamento para condição rara (medicamento órfão) (41).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, em 2019, recomendou a incorporação para pacientes com MMRR submetido a no mínimo um tratamento prévio, enquanto dados extras de sobrevida a longo prazo são coletados. Segundo a agência, os resultados dos ensaios clínicos indicam que daratumumabe junto a bortezomibe e dexametasona melhoram o tempo de vida das pessoas antes que a doença piore, quando comparado com bortezomibe e dexametasona, e sugere um prolongamento do tempo de vida desses pacientes. Também aponta que essa terapia tem potencial para ser custo-efetiva, se dados adicionais dos estudos confirmarem as estimativas de custo-efetividade fornecidas pelo fabricante (42).

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), em Portugal, em 2019, também considerou que daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável para o tratamento de doentes adultos com MMRR com idade igual ou menor que 75 anos e que foram tratados previamente com menos de 3 linhas. Os valores de custo-efetividade incremental associados à introdução de daratumumabe foram considerados aceitáveis, após negociadas condições para utilização pelos hospitais e serviços nacionais de saúde (43).

No Canadá, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em 2017, recomendou o reembolso de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para pacientes adultos com MMRR, que tiveram pelo menos um tratamento prévio, reconhecendo o benefício clínico dessa combinação baseada em melhorias estatisticamente e clinicamente significativas na sobrevida livre de progressão com uma tendência para uma melhora na sobrevida global e manutenção na qualidade de vida dos pacientes, quando comparado ao bortezomibe e dexametasona(44).

Conforme identificado no dossiê do demandante, o benefício clínico adicional do daratumumabe com bortezomibe e dexametasona para pacientes adultos com MMRR, que tiveram pelo menos um tratamento prévio, também foi reconhecido pela *Haute Autorité de Santé* (HAS), na França, e pelo *German Federal Joint Committee* (G-BA), na Alemanha, sendo listado como reembolsável nesses países (45,46).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

A busca foi realizada no dia 14 de junho de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: *Multiple Myeloma | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Adult, Older Adult | Phase 3, 4;*
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Multiple myeloma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **12** tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivados ou refratários (Quadro 8).

Quadro 8: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento da população em análise
-----------------	-------------------	----------------------	---------------------	---

Belantamabe mafodotin	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa: sem registro EMA e FDA: registrado (2020)
Ciltacabtageno autoleucel	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 4 ^a	Anvisa, EMA e FDA: registrado (2022)
Elranatamabe	Modulador do receptor APRIL; Modulador de CD-3	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Iberdomida	Inibidor da superprodução de TNF-alfa e da angiogênese	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Idecabtageno vicleucel (bb-2121)	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa: sem registro EMA e FDA: registrado (2021)
Isatuximabe	Inibidor de CD-38	Intravenosa	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa: registrado (2021) EMA e FDA: registrado (2020)
Linvoseltamabe	Modulador de CD3; modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Mezigdomide	Modulador da enzima cereblon 3	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Selinexor	Inibidor da exportina 1	Oral	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa: sem registro EMA: registrado (2020) FDA: registrado (2019)
Talquetamabe	Modulador de CD3; Modulador C 5D do receptor acoplado à proteína G	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Teclistamabe	Modulador do receptor APRIL; Modulador CD3	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa: registrado (2023) EMA e FDA: registrado (2022)
Venetoclax	Inibidor da proteína Bcl-2	Oral	Fase 3 ^{a, d}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em abril de 2023.

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

APRIL – proteína ligante indutor de proliferação; CD3 – Cluster of Differentiation 3; Bcl-2 – linfoma de células B2.

^a Recrutando

^b Ativo, não recrutando

^c Ainda não recrutando

^d Completo

O belantamabe mafodotin é o primeiro da classe e consiste em um anticorpo monoclonal anti-BCMA ligado ao agente desregulador de microtúbulos, monometil auristatina F (MMAF). Os estudos localizados de fase 3 em andamento estão sendo realizados em pacientes adultos com MM recidivados ou refratários quer pelo uso de medicamentos, quer por doença progressiva após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) ou que eram ineligíveis para o transplante (47). Até a última atualização desta seção, esse medicamento havia sido registrado no FDA e EMA (48, 49). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) está avaliando essa tecnologia para o tratamento de MM recidivante ou refratário após 4 ou mais terapias; associado com pomalidomida e dexametasona para tratamento de MM recidivante ou refratário após 1 ou mais tratamentos; associado com bortezomibe e dexametasona para tratamento de MM recidivante ou refratário após 1 ou mais tratamentos. A expectativa é que o NICE emita uma recomendação em junho de 2023 (50).

O ciltacabtageno autoleucel é uma terapia baseada em células T autólogas geneticamente modificadas (via vetor lentiviral) para expressar um anti-BCMA [B antígeno de maturação celular (CAR)] com domínios de sinalização intracelular 4-1BB e CD3-zeta, para o potencial tratamento intravenoso (47). A tecnologia possui registro na Anvisa, EMA e FDA sendo indicado no tratamento de adultos com MM em caso de recidiva ou refratariedade, que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38 (49, 51).

O elranatamabe é um anticorpo biespecífico IgG totalmente humano direcionado ao antígeno de maturação de células CD3 e B (BCMA, membro da superfamília 17 do receptor do fator de necrose tumoral), para o potencial tratamento subcutâneo do MM recidivado ou refratário (52). Os estudos de fase 3 com *status* em recrutamento estão com previsão de conclusão a partir de 2025 (47). Na EMA foi designado como medicamento órfão para o tratamento do MM em 2021.

A iberdomida é um fármaco imunomodulador de pequenas moléculas relacionadas à talidomida que inibem a superprodução de TNF-alfa e angiogênese, está sendo testada para o potencial tratamento oral do MM recidivado ou refratário. Os estudos de fase 3 da iberdomida estão com previsão de conclusão a partir de 2029 (47, 52).

O isatuximabe é um anticorpo citolítico dirigido a CD38, que foi registrado na Anvisa em 2021, com atualização de bula de dezembro de 2022, indicado em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e refratário que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e demonstraram progressão da doença na última terapia ou em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e/ou refratário que receberam pelo menos uma terapia anterior (51, 52). No NICE o isatuximabe, associado a pomalidomida e dexametasona, está recomendado para MM recidivado e refratário em adultos que tiveram 3 tratamentos anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e ter doença progressiva durante o último tratamento. Porém, mais evidências sobre isatuximabe associado a pomalidomida e dexametasona estão sendo coletadas até que os resultados finais do estudo ICARIA-MM estejam disponíveis. Depois disso, o NICE decidirá se o recomenda ou não e atualizará as orientações (50).

O idecabtageno vicleucel, assim como o ciltacabtageno autoleucel, é uma terapia baseada em células T autólogas geneticamente modificadas (via vetor lentiviral) para expressar um anti-BCMA (B antígeno de maturação celular (CAR) com domínios de sinalização intracelular 4-1BB e CD3-zeta, para o potencial tratamento intravenoso (47). A tecnologia possui registro na EMA e FDA, com indicação com a mesma indicação do ciltacabtageno autoleucel (48, 49). O linvoseltamabe é um anticorpo monoclonal biespecífico anti-BCMA (antígeno de maturação de células B) e anti-CD3, que está em desenvolvimento como imunoterápico para o tratamento do MM. Um estudo de fase 3 está planejado para iniciar em maio de 2023 para avaliar linvoseltamabe *versus* a combinação de elotuzumabe, pomalidomida e dexametasona em pacientes com MM recidivado/refratário. O estudo está previsto para terminar em outubro de 2032. Em junho de 2022, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão para o medicamento para o tratamento do MM (47, 52).

O mezigdomide está em desenvolvimento um modulador cereblon E3 ligase, para o potencial tratamento oral do MM recidivante ou refratário. Em setembro de 2022, um estudo de fase 3 foi iniciado para avaliar a eficácia e segurança do mezigdomide, bortezomibe e dexametasona *versus* pomalidomida, bortezomibe e dexametasona em pacientes com MM recidivado ou refratário. A previsão de conclusão do estudo é novembro de 2033. Em maio de 2019, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao mezigdomide para o tratamento do MM (47, 52).

O selinexor é um inibidor seletivo do transporte nuclear de pequenas moléculas, que tem como alvo a maquinaria complexa do poro nuclear, incluindo exportina 1 XPO1 (CRM1), controlando a importação e exportação de proteínas entre o núcleo e o citoplasma. O medicamento foi aprovado pelo FDA e EMA, indicado para uso em combinação com bortezomibe e dexametasona em pacientes adultos com MM que receberam pelo menos uma terapia anterior ou em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivante ou refratário que receberam pelo menos quatro terapias anteriores e cuja doença é refratária a pelo menos dois inibidores de proteassoma, pelo menos dois agentes imunomoduladores e um anticorpo monoclonal anti-CD38 (48, 49, 52). O NICE está avaliando o uso do selinexor associado ao bortezomibe e baixas doses de dexametasona, no entanto, até a última atualização desta seção, não havia emitido uma recomendação (50).

O talquetamabe é um anticorpo IgG humanizado biespecífico direcionado a CD3 e GPRC5D (receptor acoplado à proteína G humana família C grupo 5 membro D), desenvolvido para tratamento de MM recidivado ou refratário, para administração intravenosa ou subcutânea. O talquetamabe foi designado como medicamento órfão para o tratamento do MM pela EMA em agosto de 2021 e pelo FDA em maio de 2021.

O teclistamabe é um anticorpo biespecífico que tem como alvo o antígeno de maturação de células CD3 e B (BCMA, membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral 17), desenvolvido para o tratamento do MM, com administração intravenosa ou subcutânea. O medicamento foi aprovado recentemente pela Anvisa, indicado para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado ou refratário que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal antiCD38 (mesma indicação aprovada pela EMA em 2022 (48, 49, 51, 52).

O venetoclax é um inibidor seletivo de pequena molécula da célula de linfoma B (BCL-2), uma proteína antiapoptótica, que está sendo estudado em pacientes adultos com MM. O estudo de fase 3, que avaliou venetoclax mais bortezomibe e dexametasona em indivíduos com MM recidivante ou refratário, considerados sensíveis ou virgens de inibidores de proteassoma e receberam 1 a 3 linhas anteriores de terapia, já foi finalizado em agosto de 2022, contudo, até a última atualização desta seção, sem resultados disponibilizados. Outro estudo de fase 3 que está em andamento de venetoclax associado a dexametasona comparado com pomalidomida associada a dexametasona em participantes com MM recidivante ou refratário, que tenha recebido pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma tem previsão de conclusão para julho de 2025. Em 2016, o FDA e EMA concederam a designação ao venetoclax de medicamento órfão para o tratamento de MM (47, 52).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação às contribuições técnico-científicas, conclui-se que a combinação de daratumumabe + bortezomibe + dexametasona é superior à bortezomibe + dexametasona em termos de eficácia (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa), para o controle de MMRR de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia. Tais inferências podem ser realizadas especialmente com base em dois ECR (CASTOR e LEPUS) e em duas meta-análises em rede. Nestas, a combinação de interesse representou o melhor tratamento em termos de sobrevida livre de progressão. Por sua vez, com relação aos desfechos de segurança, as evidências encontradas apontaram resultados apenas para a população total selecionada (i.e pacientes com MMRR que receberam pelo menos uma terapia prévia), prevalecendo especialmente reações adversas hematológicas, como trombocitopenia. Por fim, evidências adicionais são necessárias para conhecer o impacto clínico do daratumumabe comparado à demais alternativas terapêuticas também disponíveis no SUS.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o daratumumabe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de 79 milhões de reais por ano. Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboraram com estes resultados.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 17/2023, objetivando a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 05 e 15 de junho de 2023 e recebeu 67 inscrições. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado a todos os inscritos.

A representante titular, hoje com 55 anos, recebeu o diagnóstico de mieloma múltiplo há cinco. Ela apresentou sua fala junto com sua filha e cuidadora, que foi quem iniciou o relato. Ela contou que neste momento sua mãe está aguardando um transplante de medula óssea e seguiu informando que ela utilizou o bortezomibe por cerca de dois anos, combinado com dexametasona e ciclofosfamida. Antes disso, havia utilizado ciclofosfamida, talidomida e dexametasona, entre outros medicamentos. Até que, em 2022, nenhum tratamento conseguia mais controlar a doença. Sua mãe chegou a ser internada no final do ano para receber uma combinação de ciclofosfamida com dexametasona e ectoposide, mas a terapia não obteve êxito. Foi quando ocorreu a prescrição do daratumumabe e iniciado o pedido do medicamento pela via judicial.

Enquanto isso, sua mãe começou a apresentar uma série de infecções, necessitando ser internada algumas vezes. Em 2023 a situação ficou muito grave: foram três hospitalizações entre fevereiro e abril, com intervalos de cerca de uma semana entre elas. Em abril deste ano conseguiram obter o daratumumabe, seis meses após ter sido prescrito. Sua mãe começou a utilizá-lo ainda no hospital.

A fala foi passada para a representante titular, que contou que após o uso do daratumumabe vêm se sentindo muito bem. Tem utilizado o medicamento a cada 15 dias e a previsão é que o uso seja reduzido para uma vez ao mês. Foi pedido que fizesse uma comparação sobre o que mudou com o uso do daratumumabe, em termos de melhora de sintomas e eventos adversos, em comparação ao bortezomibe. Ela respondeu que a doença estava descontrolada e que com o daratumumabe começou a se sentir melhor. Mencionou que se sente mais forte e já consegue fazer coisas que não estava mais conseguindo fazer e que no momento só tem a agradecer. Além disso, não identificou efeitos adversos.

Como houve uma demora de 6 meses para conseguir o medicamento, foi perguntado sobre o que poderia ter sido ganho, caso a tecnologia estivesse disponível no SUS desde o momento em que o uso foi recomendado. A filha da representante titular respondeu que certamente a saúde de sua mãe teria ficado estável e ela não precisaria ter passado por tanto sofrimento e hospitalizações.

Uma terceira pergunta versou sobre a duração do tratamento. A filha da representante titular informou que o laudo submetido à justiça pedia inicialmente o daratumumabe para 6 meses de tratamento, mas a prescrição envolvia sua combinação com mais dois medicamentos: dexametasona (que o SUS já fornece) e lenalidomida (que não está disponível no SUS). A expectativa era usar a combinação mencionada durante 6 meses, para então ser feita uma reavaliação e estimar se o tratamento seria mantido com todos os medicamentos ou apenas um deles. Entretanto, como não conseguiram obter a lenalidomida para fazer o protocolo completo, não sabe se isso pode influenciar no prazo do tratamento.

O vídeo com o relato pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=zM1PSz5t88M>

13. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 120ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica pelo Nats, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram algumas questões, relacionadas principalmente à evidência econômica. Foi ponderada a questão do desconto e da oferta gratuita de 24 frascos por pacientes. Considerando que o medicamento poderia ser adquirido por diferentes instituições, em geral hospitais, e muitas vezes a aquisição poderia ser feita para mais de um paciente, seria difícil ter um controle efetivo se esse desconto proposto foi praticado, e se houve oferta gratuita dos 24 frascos. Uma sugestão foi de transferir o custo desses 24 frascos para um desconto no preço do medicamento. Além disso, discutiu-se também a questão relacionada ao custo dos medicamentos bortezomibe e dexametasona. Outro questionamento foi direcionado à análise de impacto orçamentário, onde os membros do Comitê inferiram que o *Market*

share poderia ser maior, considerando que daratumumabe seria o tratamento indicado aos pacientes refratários e recidivados, solicitando que fosse adicionado tal cenário na análise.

Diante do exposto, os pareceristas conduziram análise adicional considerando os custos BPS dos medicamentos em análise, que foram acrescentadas em forma de tabelas. Assim, após recomendação foram adicionadas nesse relatório as Tabela 13, Tabela 14, Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, 21, 22 e 23.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, na 120ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de junho de 2023, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do daratumumabe associado ao bortezomibe e dexametasona para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário, após uma única terapia prévia.

Para essa recomendação, os membros do Comitê de Medicamentos reconheceram a necessidade em saúde não atendida, e que se trata de uma alternativa terapêutica para o tratamento de MM, reconheceram que as evidências científicas são de boa qualidade, as quais apresentaram uma magnitude importante nos principais desfechos primários avaliados, como sobrevida livre de progressão e sobrevida global. No entanto, concluíram que a possível incorporação é altamente onerosa, que a RCEI é alta e desfavorável considerando os limiares que a Conitec tem adotado, que há uma perspectiva de redução de preço por parte dos fabricantes, além disso, entenderam que o *Market share* poderia ser mais agressivo que no caso base, o que resultaria em um impacto orçamentário ainda maior que o apresentado.

13. REFERÊNCIAS

1. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. Em: The Lancet. Lancet Publishing Group; 2015. p. 2197–208.
2. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 20 de julho de 2017;3.
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J. 1º de setembro de 2020;10(9).
4. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. Vol. 18, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Research; 2021. p. 71–84.
5. Rajkumar SV, Harousseau JL, 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 [Internet]. 2011;117(18):4691–5. Disponível em: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/117/18/4691/1336365/zh801811004691.pdf>
6. Durie BGM, Moreau P, Sonneveld P, Morgan GJ, Lahuerta JJ, Beksac M, et al. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30:8095.
7. 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. Supportive Care in Cancer. fevereiro de 2013;21(2):599–607.
8. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Vol. 9, Medical sciences (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2021.
9. Multiple myeloma Source: Globocan 2020 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>
10. 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.
11. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GWB, Coelho ÉODM, 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. Vol. 93, Haematologica. 2008. p. 791–2.
12. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. Cancer Med. 1º de maio de 2018;7(5):2101–8.
13. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade - Mieloma Múltiplo e neoplasia maligna de plasmócito [Internet]. 2020 [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml?jsessionid=7DCC0144CFF9074FC95237E687C768F3>
14. Observatório de Oncologia. Epidemiologia do mieloma múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil [Internet]. 2019 [citado 28 de maio de 2023]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Portaria 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
16. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 1º de setembro de 2006;20(9):1467–73.
17. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412–20.
18. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. Vol. 33, Seminars in Oncology Nursing. W.B. Saunders; 2017. p. 225–36.

19. Botta C, Gigliotta E, Paiva B, Anselmo R, Santoro M, Otero PR, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. *Hematol Oncol*. 1º de dezembro de 2022;40(5):987–98.
20. Minakata D, Fujiwara S ichiro, 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. Vol. 200, *British Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 694–703.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº557 - Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados [Internet]. 2020 [citado 9 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20200928_relatorio_de_recomendacao_557_bortezomibe.pdf
22. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 25 de agosto de 2016;375(8):754–66.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula do medicamento DALINVI® (daratumumabe).
24. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 28 de fevereiro de 2017;1(7):455–66.
25. 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*. 15 de junho de 2020;126(12):2791–801.
26. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: An updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2817–23.
27. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Vol. 40, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2018. p. 480-494.e23.
28. van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CAU de. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. *BMC Cancer*. 1º de dezembro de 2022;22(1).
29. van Beurden-Tan CHYV, 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. Vol. 35, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017. p. 1312–9.
30. 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. Vol. 60, *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 151–62.
31. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, 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*. 1º de maio de 2021;193(3):561–9.
32. Mateos MV, 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*. 1º de agosto de 2020;20(8):509–18.
33. Sonneveld P, Asher Chanan-Khan; Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Meral Beksac ;, 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* [Internet]. 2022;41:1600–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.41.1600>

34. 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*. 30 de novembro de 2018;103(12):2079–87.
35. 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*. 20 de agosto de 2020;13(1).
36. Lu J, Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1º de setembro de 2021;21(9):e699–709.
37. Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, Fu C, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of LEPUS. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1º de janeiro de 2023;23(1):e51–8.
38. GRADE. Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490–4.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Em Brasília, DF; 2014. p. 132.
40. 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. [Internet]. 2020 [citado 19 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/daratumumab-psd-july-2020.pdf>
41. Scottish Medicines Consortium (SMC). daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®) [Internet]. 2019 [citado 11 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4531/daratumumab-darzalex-final-june-2019-for-website.pdf>
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma [Internet]. 2019 [citado 12 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/documents/final-appraisal-determination-ocument#:~:text=bortezomib%20and%20dexamethasone%20for%20the,at%20least%20one%20prior%20therapy'.&text=Daratumumab%2016%20mg%2Fkg%20body,weeks%20from%20week%2025%20onwards>.
43. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (INFARMED). Relatório público de avaliação de Medicamento Darzalex (daratumumab) 2019 [Internet]. 2019 [citado 19 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>
44. Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details [Internet]. 2017 [citado 14 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details>
45. Haute Autorité de Santé (HAS). DARZALEX (daratumumab), anticorps monoclonal [Internet]. [Internet]. 2018 [citado 31 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2808583/en/darzalex-daratumumab-anticorps-monoclonal#voirAussi
46. German Federal Joint Committee (G-BA). Daratumumab (reassessment after the deadline (multiple myeloma, after at least 1 prior therapy, combination with lenalidomide and dexamethasone or with bortezomib and dexamethasone). 2022.
47. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
48. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
49. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

50. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em novembro de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
51. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
52. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado março de 2023. Disponível em: www.cortellis.com.

Versão preliminar

ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Embase	- Multiple myeloma/ (84216) - Multiple Myeloma.mp. (92945) - Daratumumab/ (5820) - daratumumab.mp. (6064) - darzalex.mp. (185) - exp "randomized controlled trial"/ (727823) - exp "systematic review"/ (421365) - meta-analy:.mp. (430818) 1 or 2 (92945) 3 or 4 or 5 (6065) 6 or 7 or 8 (1352831) 9 and 10 and 11 (720) - Limit 12 to embase (225)	225
Medline via 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])))	205
Cochrane Library	- MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees/2095 - Daratumumab/545 - humax-CD38/22 - humax-CD 38/0	129

5. Darzalex/24
5. #2 OR #3 OR #4 OR #5/545
6. #1 AND #6/129

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

7

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

Versão preliminar

Anexo 2: Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	(Multiple Myeloma [MH] OR "Multiple Myelomas"[TIAB] OR "Plasma-Cell Myeloma"[TIAB] OR "Plasma-Cell Myelomas"[TIAB] OR Myelomatos*[TIAB] OR "Kahler Disease"[TIAB] OR Myeloma-Multiple [TIAB]) AND (daratumumab [Supplementary Concept] OR daratumumab [TIAB] OR Darzalex [TIAB])	853
Embase	('multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR 'multiple myelomas' OR 'plasma-cell myeloma'/exp OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR myelomatos* OR 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'myeloma multiple'/exp OR 'myeloma multiple') AND (daratumumab OR Darzalex) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('human'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	531
Cochrane library	("Multiple Myeloma*" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR Myelomatos* OR "Kahler Disease" OR Myeloma-Multiple):ti,ab,kw AND ((daratumumab OR Darzalex):ti,ab,kw NOT ((Embase):an NOT (Pubmed):an):ti,ab,kw	124
LILACS	("mieloma múltiplo" OR "multiple myeloma" OR "mieloma múltiple") AND ("darzalex" OR "daratumumab" OR "dalinví")	7

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

Anexo 3 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Arcuri, 2021	Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis	Tipo de estudo (dados agrupados)
Avet-Loiseau, 2021	Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR	Desfecho
Cao, 2021	Daratumumab provides a survival benefit in relapsed and refractory Multiple Myeloma, independent of baseline clinical characteristics: A meta-analysis	Tipo de estudo (dados agrupados)
DerSarkissian, 2023	Network meta-analysis of efficacy of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma	Intervenção
Dimopoulos, 2018	A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis	Intervenção
Giri, 2020	Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis	Tipo de estudo (dados agrupados)
Kiss, 2021	Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Tipo de estudo (dados agrupados)
Lee, 2023	Treatment Patterns, Survival, Quality of Life, and Healthcare Resource Use Among Patients With Triple-Class Refractory Multiple Myeloma in US Clinical Practice: Findings From the Connect MM Disease Registry	População
Mateos, 2020	Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies	População
More, 2023	Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre	Tipo de estudo
Ríos-Tamayo, 2023	A glimpse into relapsed refractory multiple myeloma treatment in real-world practice in Spain: the GeminiS study	Tipo de estudo
Scheid, 2021	Changes in treatment landscape of relapsed or refractory multiple myeloma and their association with mortality: Insights from German claims database	Tipo de estudo

Touzeau, 2021	Survival and treatment patterns of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in France - a cohort study using the French National Healthcare database (SNDS)	Intervenção
Vassilopoulos, 2022	Cumulative Incidence and Relative Risk of Infection in Patients With Multiple Myeloma Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibody-Based Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis	Tipo de estudo (dados agrupados)
Wang, 2020	Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: a systemic review and meta-analysis	Intervenção
Wang, 2021	Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo (dados agrupados)
Weisel, 2020	Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data	Comparador
Zhang, 2017	Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma	Tipo de estudo (dados agrupados)
Zhang, 2023	Effect of Daratumumab combined with Chemotherapy on Immune Function in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Observation of its Clinical Efficacy	População
Zheng, 2018	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 Trials	Tipo de estudo (dados agrupados)



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136