Nota Técnica 317715

Data de conclusão: 26/02/2025 16:19:15

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 317715-A

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: SC

Posologia: Daratumumabe 1800 mg - 4 ampolas/mês no 1º e no 2º mês de tratamento = 8 ampolas; 2 ampolas/mês do 3º ao 6º mês de tratamento = 8 ampolas; e, após, 1 ampola/mês; total do tratamento = 22 ampolas.
Lenalidomida 25 mg - ciclos mensais de 1 comprimido/dia durante 21 dias, por prazo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DARATUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, conforme o PCDT, 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 (3). 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. O tratamento de suporte também pode ser considerado uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DARATUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DARATUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DARATUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do MM, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 (6). Por sua vez, a lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (7,8).
O uso da lenalidomida associada a dexametasona foi avaliado em um ensaio clínico randomizado de fase 3 que incluiu 351 pacientes com MM recidivante ou refratário (9). Todos os pacientes haviam recebido pelo menos uma terapia anterior e foram randomizados para receber 25 mg de lenalidomida ou placebo nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Além disso, todos os pacientes receberam 40 mg de dexametasona. Os pacientes continuaram no estudo até a ocorrência de progressão da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis. O desfecho primário foi o tempo para progressão da doença e este foi significativamente maior nos pacientes que receberam lenalidomida em comparação com o grupo placebo: mediana, 11,3 meses vs. 4,7 meses; P<0,001. Resposta completa ou parcial ocorreu em 106 pacientes no grupo lenalidomida (60,2%) e em 42 pacientes no grupo placebo (24,0%); P<0,001. Além disso, a resposta completa foi observada em 15,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente (P<0,001). A sobrevida global também foi maior no grupo lenalidomida (razão de risco para morte, 0,66; P=0,03). Eventos adversos de grau 3 ou 4 que ocorreram em mais de 10% dos pacientes no grupo da lenalidomida foram neutropenia (29,5%, vs. 2,3% no grupo do placebo), trombocitopenia (11,4% vs. 5,7%) e tromboembolismo venoso (11,4% vs. 4,6%).
A eficácia e segurança do emprego do esquema D-Rd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) no tratamento de segunda linha do MM foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX (10). Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase 3 que incluiu 569 pacientes diagnosticados com MM e que se mostraram refratários ao tratamento anterior. Estes pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para receber lenalidomida e dexametasona associados, ou não, a daratumumabe. Os resultados preliminares, após o primeiro ano de seguimento, mostraram que a terapia tripla reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 63% (sobrevida livre de progressão apresentando razão de riscos/HR de 0,37; IC95% de 0,27 a 0,52; P<0,001) e aumentou significativamente a taxa de resposta em comparação com lenalidomida e dexametasona sem daratumumabe (93 vs 76%;

P<0,001). Aos 3 anos de seguimento os resultados se mantiveram consistentes, com mediana de sobrevida livre de progressão de 44,5 meses naqueles que receberam a terapia tripla vs. 17,5 meses no grupo que recebeu apenas lenalidomida e dexametasona (HR 0,44; IC95% de 0,35 a 0,55; P<0,0001). A taxa de sobrevida global foi estimada em 65% no grupo da terapia tripla, versus 57% no grupo da terapia dupla, sem ter alcançado a mediana de sobrevida em nenhum deles. A terapia tripla também mostrou melhor resposta completa (56,6 vs. 23,2%; P<0,0001) e maior tempo médio para a próxima terapia (50,6 vs. 23,1 meses; HR 0,39; IC95% de 0,31 a 0,50; P<0,0001). Quanto à segurança, o evento adverso mais comum foi a neutropenia (63,3% vs 48%) e a proporção de pacientes cujo evento adverso levando à interrupção do tratamento foi semelhante entre os grupos (14,8 % vs 14,6%) (11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	22	R$ 23.016,55	R$ 506.364,10
LENALIDOMIDA	10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	12	R$ 17.223,68	R$ 206.684,16
TOTAL				R$ 713.048,26

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 100 mg, 400 mg ou 1800 mg. A lenalidomida é produzida pela empresa Celgene sob o nome comercial Revlimid® e pela empresa Eurofarma sob o nome comercial de Nuvyor® na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15, 20 e 25 mg. Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2024 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram identificadas análises econômicas específicas à situação em tela, em que se pleiteia a combinação de daratumumabe e lenalidomida. Há, contudo, avaliação econômica, adequada à realidade brasileira, para a utilização de cada um dos medicamentos, em monoterapia ou combinados a fármacos disponíveis no sistema público de saúde.

Acerca do daratumumabe, em relatório divulgado em 2022, a CONITEC simulou a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e o impacto orçamentário da utilização de daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona em comparação a terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona (5). Foi utilizado um horizonte temporal de 30 anos (lifetime), com ciclos mensais e incluído custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Como desfechos de efetividade, foram considerados os anos de vida ganhos (LY) e os anos de

vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY). O resultado do caso-base demonstrou que a combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona apresenta maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à terapia antineoplásica: RCEI de R$ 690,0 mil e R$ 802,8 mil considerando, respectivamente, os desfechos LY e QALY ganhos. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que as variáveis que mais impactaram no modelo foram: a proporção de pacientes em óbito após 40 meses e o custo do daratumumabe. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que a combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona apresenta maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY. No mesmo relatório, foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe utilizado em associação com bortezomibe e dexametasona, comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de MM. O impacto orçamentário inicia em R$ 376,3 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 634,3 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2,3 bilhões em cinco anos. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R$ 348,0 e 404,4 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R$ 576,9 e 688,6 milhões no quinto ano de análise. Da mesma forma, avaliação de daratumumabe considerando somente associação específica com bortezomibe e dexametasona realizada em 2023 indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por QALY 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.
Com relação à lenalidomida, em análise econômica, realizada pela CONITEC, calculou-se a efetividade incremental de 2,65 LY e de 1,66 QALY para a comparação lenalidomida e dexametasona até progressão da doença (RDc) versus talidomida e dexametasona até progressão da doença (TDc), com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 482.008,72/QALY, e de 0,24 LY e de 0,15 QALY para a comparação MPR-R versus MPT-T, com RCEI de R$ 2.418.782,83/QALY (4). O impacto orçamentário incremental acumulado para o período de 2022-2026 teria variação de R$ 176.358.208,00 a R$ 529.074.624,02 para o esquema RDc versus TDc e de R$ 144.447.343,16 a R$ 433.342.029,46.

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

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica sugerindo eficácia do esquema pleiteado. Contudo, o custo de um ano de tratamento está estimado em cerca de 700 mil reais. A preocupação com custo-efetividade está explícita nos relatórios da CONITEC, que reconhece potencial de benefício da tecnologia pleiteada, porém considera que a alta razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS e que, pelo custo de oportunidade, não é possível viabilizar o acesso a esse tratamento de forma sustentável.

Em vista da incerteza quanto à sustentabilidade dos benefícios apontados pelo único ensaio clínico randomizado disponível na literatura científica, bem como do perfil desfavorável de custo-efetividade, e do importante impacto orçamentário (mesmo uma decisão isolada como a que se aprecia), é que se justifica o parecer desfavorável descrito nesta nota técnica, prezando pela destinação adequada de recursos públicos, sob pena de acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3:17046.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019;
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2015 ago [citado 27 de fevereiro de 2020]. Report No.: Portaria 708. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/relatorio_cp115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf/view
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mi eloma_multiplo.pdf
6. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 25 de agosto de 2016;375(8):754–66.
7. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. Ther Adv Hematol. julho de 2018;9(7):175–90.
8. New Use for Lenalidomide in Multiple Myeloma - NCI [Internet]. 2017 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/fda-lenalidomide-myeloma-maintenance
9. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123–32.
10. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319–31.
11. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020;34(7):1875–84.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico , a parte autora, com 75 anos de idade, possui

diagnóstico de mieloma múltiplo, desde 2018. Em outubro de 2018 realizou tratamento quimioterápico com o protocolo TalCyDex (talidomida, ciclofosfamida e dexametasona). No ano seguinte iniciou o protocolo VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) e apresentou neuropatia periférica associada ao bortezomibe, o qual foi suspenso em setembro de 2019. Laudo ainda afirma que o acompanhamento no ambulatório de TMO do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi suspenso devido à pandemia COVD-19. Em janeiro de 20222 apresentou recaída e iniciou o protocolo Kd (carfilizomibe e dexametasona), suspenso por dois meses em função de falta de medicamento e retomado em julho de 2023. Como comorbidade apresenta neoplasia de mama em 2021 atualmente em tratamento adjuvante. Diante desse cenário, pleiteia em processo tratamento quimioterápico com daratumumabe e lenalidomida, combinados à dexametasona (medicamento disponível no sistema público de saúde).

O mieloma múltiplo (MM) é neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no soro ou na urina (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1% a 2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).

O diagnóstico se dá pela suspeita clínica aliada à critérios diagnósticos como evidência de dano em órgãos-alvo que possa ser atribuído à doença proliferativa de plasmócitos acrescido de um ou mais marcadores de malignidade - plasmócitos monoclonais na medula óssea ? 60%, relação da cadeia leve afetada versus não afetada ? 100 (desde que a concentração absoluta da cadeia leve afetada seja ?100 mg/L) e mais de uma lesão focal ?5 mm em exame de ressonância magnética (2). O MM é uma doença heterogênea; alguns pacientes apresentam sintomas rapidamente progressivos e disfunção orgânica, enquanto outros apresentam uma apresentação clínica mais indolente. O prognóstico depende de diversos fatores como o estadiamento da doença, fatores biológicos como anormalidades citogenéticas, fatores clínicos como idade, comorbidades e resposta ao tratamento.

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TCTH) para aqueles pacientes elegíveis. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizados em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação para uma melhor chance de resposta.

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a primeira linha de tratamento do MM, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de medicamentos por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TCTH autólogo, para aqueles pacientes elegíveis (3). Dentre os medicamentos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e maiores taxas de sobrevida livre de doença. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.

Tecnologia 317715-B

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Daratumumabe 1800 mg - 4 ampolas/mês no 1º e no 2º mês de tratamento = 8 ampolas; 2 ampolas/mês do 3º ao 6º mês de tratamento = 8 ampolas; e, após, 1 ampola/mês; total do tratamento = 22 ampolas.
Lenalidomida 25 mg - ciclos mensais de 1 comprimido/dia durante 21 dias, por prazo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, conforme o PCDT, 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 (3).

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. O tratamento de suporte também pode ser considerado uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do MM, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 (6). Por sua vez, a lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (7,8).
O uso da lenalidomida associada a dexametasona foi avaliado em um ensaio clínico

randomizado de fase 3 que incluiu 351 pacientes com MM recidivante ou refratário (9). Todos os pacientes haviam recebido pelo menos uma terapia anterior e foram randomizados para receber 25 mg de lenalidomida ou placebo nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Além disso, todos os pacientes receberam 40 mg de dexametasona. Os pacientes continuaram no estudo até a ocorrência de progressão da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis. O desfecho primário foi o tempo para progressão da doença e este foi significativamente maior nos pacientes que receberam lenalidomida em comparação com o grupo placebo: mediana, 11,3 meses vs. 4,7 meses; P<0,001. Resposta completa ou parcial ocorreu em 106 pacientes no grupo lenalidomida (60,2%) e em 42 pacientes no grupo placebo (24,0%); P<0,001. Além disso, a resposta completa foi observada em 15,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente (P<0,001). A sobrevida global também foi maior no grupo lenalidomida (razão de risco para morte, 0,66; P=0,03). Eventos adversos de grau 3 ou 4 que ocorreram em mais de 10% dos pacientes no grupo da lenalidomida foram neutropenia (29,5%, vs. 2,3% no grupo do placebo), trombocitopenia (11,4% vs. 5,7%) e tromboembolismo venoso (11,4% vs. 4,6%).

A eficácia e segurança do emprego do esquema D-Rd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) no tratamento de segunda linha do MM foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX (10). Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase 3 que incluiu 569 pacientes diagnosticados com MM e que se mostraram refratários ao tratamento anterior. Estes pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para receber lenalidomida e dexametasona associados, ou não, a daratumumabe. Os resultados preliminares, após o primeiro ano de seguimento, mostraram que a terapia tripla reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 63% (sobrevida livre de progressão apresentando razão de riscos/HR de 0,37; IC95% de 0,27 a 0,52; P<0,001) e aumentou significativamente a taxa de resposta em comparação com lenalidomida e dexametasona sem daratumumabe (93 vs 76%; P<0,001). Aos 3 anos de seguimento os resultados se mantiveram consistentes, com mediana de sobrevida livre de progressão de 44,5 meses naqueles que receberam a terapia tripla vs. 17,5 meses no grupo que recebeu apenas lenalidomida e dexametasona (HR 0,44; IC95% de 0,35 a 0,55; P<0,0001). A taxa de sobrevida global foi estimada em 65% no grupo da terapia tripla, versus 57% no grupo da terapia dupla, sem ter alcançado a mediana de sobrevida em nenhum deles. A terapia tripla também mostrou melhor resposta completa (56,6 vs. 23,2%; P<0,0001) e maior tempo médio para a próxima terapia (50,6 vs. 23,1 meses; HR 0,39; IC95% de 0,31 a 0,50; P<0,0001). Quanto à segurança, o evento adverso mais comum foi a neutropenia (63,3% vs 48%) e a proporção de pacientes cujo evento adverso levando à interrupção do tratamento foi semelhante entre os grupos (14,8 % vs 14,6%) (11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	22	R$ 23.016,55	R$ 506.364,10
LENALIDOMIDA	10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	12	R$ 17.223,68	R$ 206.684,16
TOTAL				R$ 713.048,26

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG =

PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabívell.
O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 100 mg, 400 mg ou 1800 mg. A lenalidomida é produzida pela empresa Celgene sob o nome comercial Revlimid® e pela empresa Eurofarma sob o nome comercial de Nuvyor® na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15, 20 e 25 mg. Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2024 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Não foram identificadas análises econômicas específicas à situação em tela, em que se pleiteia a combinação de daratumumabe e lenalidomida. Há, contudo, avaliação econômica, adequada à realidade brasileira, para a utilização de cada um dos medicamentos, em monoterapia ou combinados a fármacos disponíveis no sistema público de saúde.
Acerca do daratumumabe, em relatório divulgado em 2022, a CONITEC simulou a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e o impacto orçamentário da utilização de daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona em comparação a terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona (5). Foi utilizado um horizonte temporal de 30 anos (lifetime), com ciclos mensais e incluído custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Como desfechos de efetividade, foram considerados os anos de vida ganhos (LY) e os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY). O resultado do caso-base demonstrou que a combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona apresenta maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação à terapia antineoplásica: RCEI de R$ 690,0 mil e R$ 802,8 mil considerando, respectivamente, os desfechos LY e QALY ganhos. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que as variáveis que mais impactaram no modelo foram: a proporção de pacientes em óbito após 40 meses e o custo do daratumumabe. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que a combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona apresenta maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY. No mesmo relatório, foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe utilizado em associação com bortezomibe e dexametasona, comparado à quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de MM. O impacto orçamentário inicia em R$ 376,3 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 634,3 milhões no quinto ano de análise, totalizando R$ 2,3 bilhões em cinco anos. A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R$ 348,0 e 404,4 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R$ 576,9 e 688,6 milhões no quinto ano de análise. Da mesma forma, avaliação de daratumumabe considerando somente associação específica com bortezomibe e dexametasona realizada em 2023 indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por QALY 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.
Com relação à lenalidomida, em análise econômica, realizada pela CONITEC, calculou-se a efetividade incremental de 2,65 LY e de 1,66 QALY para a comparação lenalidomida e

dexametasona até progressão da doença (RDc) versus talidomida e dexametasona até progressão da doença (TDc), com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 482.008,72/QALY, e de 0,24 LY e de 0,15 QALY para a comparação MPR-R versus MPT-T, com RCEI de R$ 2.418.782,83/QALY (4). O impacto orçamentário incremental acumulado para o período de 2022-2026 teria variação de R$ 176.358.208,00 a R$ 529.074.624,02 para o esquema RDc versus TDc e de R$ 144.447.343,16 a R$ 433.342.029,46.

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

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

Conclusão

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica sugerindo eficácia do esquema pleiteado. Contudo, o custo de um ano de tratamento está estimado em cerca de 700 mil reais. A preocupação com custo-efetividade está explícita nos relatórios da CONITEC, que reconhece potencial de benefício da tecnologia pleiteada, porém considera que a alta razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS e que, pelo custo de oportunidade, não é possível viabilizar o acesso a esse tratamento de forma sustentável.
Em vista da incerteza quanto à sustentabilidade dos benefícios apontados pelo único ensaio clínico randomizado disponível na literatura científica, bem como do perfil desfavorável de custo-efetividade, e do importante impacto orçamentário (mesmo uma decisão isolada como a que se aprecia), é que se justifica o parecer desfavorável descrito nesta nota técnica, prezando pela destinação adequada de recursos públicos, sob pena de acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3:17046.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019;
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2015 ago [citado 27 de fevereiro de 2020]. Report No.: Portaria 708. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/relatorio_cp115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf/view
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo

recidivado ou refratário. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mi eloma_multiplo.pdf
6. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 25 de agosto de 2016;375(8):754–66.
7. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. Ther Adv Hematol. julho de 2018;9(7):175–90.
8. New Use for Lenalidomide in Multiple Myeloma - NCI [Internet]. 2017 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/fda-lenalidomide-myeloma-maintenance
9. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123–32.
10. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319–31.
11. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020;34(7):1875–84.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico , a parte autora, com 75 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo, desde 2018. Em outubro de 2018 realizou tratamento quimioterápico com o protocolo TalCyDex (talidomida, ciclofosfamida e dexametasona). No ano seguinte iniciou o protocolo VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) e apresentou neuropatia periférica associada ao bortezomibe, o qual foi suspenso em setembro de 2019. Laudo ainda afirma que o acompanhamento no ambulatório de TMO do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi suspenso devido à pandemia COVD-19. Em janeiro de 20222 apresentou recaída e iniciou o protocolo Kd (carfilizomibe e dexametasona), suspenso por dois meses em função de falta de medicamento e retomado em julho de 2023. Como comorbidade apresenta neoplasia de mama em 2021 atualmente em tratamento adjuvante. Diante desse cenário, pleiteia em processo tratamento quimioterápico com daratumumabe e lenalidomida, combinados à dexametasona (medicamento disponível no sistema público de saúde).
O mieloma múltiplo (MM) é neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no soro ou na urina (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1% a 2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).
O diagnóstico se dá pela suspeita clínica aliada à critérios diagnósticos como evidência de dano em órgãos-alvo que possa ser atribuído à doença proliferativa de plasmócitos acrescido de um ou mais marcadores de malignidade - plasmócitos monoclonais na medula óssea ? 60%,

relação da cadeia leve afetada versus não afetada ? 100 (desde que a concentração absoluta da cadeia leve afetada seja ?100 mg/L) e mais de uma lesão focal ?5 mm em exame de ressonância magnética (2). O MM é uma doença heterogênea; alguns pacientes apresentam sintomas rapidamente progressivos e disfunção orgânica, enquanto outros apresentam uma apresentação clínica mais indolente. O prognóstico depende de diversos fatores como o estadiamento da doença, fatores biológicos como anormalidades citogenéticas, fatores clínicos como idade, comorbidades e resposta ao tratamento.

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TCTH) para aqueles pacientes elegíveis. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizados em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação para uma melhor chance de resposta.

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a primeira linha de tratamento do MM, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de medicamentos por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TCTH autólogo, para aqueles pacientes elegíveis (3). Dentre os medicamentos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e maiores taxas de sobrevida livre de doença. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.