Nota Técnica 347144

Data de conclusão: 13/05/2025 17:09:45

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 347144

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: C90.0 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: daratumumabe 1800 mg, SC, D1, D8, D15 e D22

Posologia: daratumumabe 1800 mg, SC, D1, D8, D15 e D22

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: 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. 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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). Ao se ligar ao CD38 o daratumumabe é capaz de induzir morte celular das células tumorais por diferentes mecanismos, entre eles citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade mediada por células imunes e fagocitose dependente de anticorpos.
A eficácia e segurança do emprego do esquema daratumumabe, lenalidomida e dexametasona no tratamento de segunda linha do MM foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX (7). Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase III 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 de 0,37; intervalo de confiança 95% (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 (razão de risco 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; razão de risco 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%) (8).
Em seu último relatório, a CONITEC realizou ampla revisão da literatura acerca do uso de daratumumabe em pacientes previamente tratados (5). Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS e busca manual, considerando ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de MM recidivante ou refratário (MMRR) após uma única terapia prévia, comparado a opções disponíveis no SUS. Foram incluídos dez estudos, sendo oito revisões sistemáticas e dois ensaios clínicos randomizados. O ensaio clínico randomizado 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 (razão de risco 0,56; IC 95% 0,39; 0,80) (qualidade da evidência alta) e sobrevida livre de progressão após 40 meses de acompanhamento (razão de risco 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 ensaio clínico incluído (LEPUS), realizado com pacientes chineses, identificou que a combinação de interesse foi superior ao bortezomibe + dexametasona para sobrevida livre de doença (razão de risco 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, por exemplo, 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 rankeamento 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 (ex. 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.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	48	R$ 23.713,91	R$ 1.138.267,68

* 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. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima. A prescrição anexada ao processo não descreve quantos ciclos serão realizados, portanto o cálculo foi feito para um tratamento anual (12 ciclos). Cabe ressaltar que não foi encontrado embasamento na literatura para a posologia prescrita. A posologia descrita para a combinação com lenalidomida e dexametasona é:

- Semanas 1 a 8: 16 mg/kg uma vez por semana, por 8 doses.
- Semanas 9 a 24: 16 mg/kg uma vez a cada 2 semanas, por 8 doses.

- Semana 25 em diante: 16 mg/kg uma vez a cada 4 semanas.

Não foram identificadas análises econômicas específicas à situação em tela, referente à combinação de daratumumabe, lenalidomida e dexametasona. Há, contudo, avaliação econômica, adequada à realidade brasileira, para a utilização de daratumumabe, em monoterapia ou combinados a fármacos disponíveis no sistema público de saúde.
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 (4). 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.
Em seu segundo relatório sobre este medicamento a CONITEC chegou a resultados semelhantes: RCEI de 259 mil reais por QALY e de 209 mil reais por ano de vida ganho. Tomando como base o limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por QALY e o limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves, o medicamento não foi considerado custo-efetivo (5). Análises de sensibilidade realizadas pelo demandante e análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboram com estes resultados.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão de 44,5 meses, da taxa de sobrevida global de 65% e de taxa de resposta ao tratamento de 56%.

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 daratumumabe, lenalidomida e dexametasona em comparação ao uso apenas de lenalidomida e dexametasona. No entanto, não há estudos comparando o esquema a outros esquemas terapêuticos disponíveis no SUS. Adicionalmente, o custo de um ano de tratamento está estimado em mais de um milhão de 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:
Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.
Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis
Ministerio da Saúde (2015). ddt_mieloma-multiplo.pdf [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf
Conitec. Relatório de Recomendação nº 702. Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Disponível em:https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mi eloma_multiplo.pdf Acessado em 17/07/2023.
5. Conitec. Relatório de Recomendação nº 848.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). Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorioderecomendacao848Daratumumabe.pdf
Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
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.
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: A parte autora, com 57 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo há alguns anos. Realizou transplante de medula óssea autólogo em setembro de 2022, no entanto apresenta recidiva após esse tratamento na forma de fratura patológica e múltiplas lesões osteolíticas(Evento 1, ANEXO9). Segundo laudo de dezembro de 2024, estava em uso de talidomida, lenalidomida e dexametasona (Evento 1, LAUDO12). Neste contexto, pleiteia o tratamento com daratumumabe para uso em combinação com lenalidomida e dexametasona.
O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que acomete linfócitos B diferenciados - os plasmócitos - secretores de uma proteína monoclonal (imunoglobulina) (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1-2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).
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 autólogo) para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento (3). 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 utilizadas em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam duas ou três drogas em combinação para uma melhor chance de resposta. Dentre os fármacos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e sobrevida livre de doença. 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