Nota Técnica 354183

Data de conclusão: 27/05/2025 13:58:27

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/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 A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 354183-A

CID: C90 - Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos

Diagnóstico: Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos.

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: Lenalidomida 25mg. 1 comprimido 1 vez ao dia por 21 dias em cada mês.
Total de comprimidos mês: 21 comprimidos.
Total de comprimidos no primeiro ano de tratemento: 252 comprimidos.

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, existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis 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 (7). 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 (8,9).
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 (MMRR) (10). 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 daratumumabe, lenalidomida e dexametasona no tratamento de segunda linha do MM foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX (11). 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%) (12).

Em seu último relatório, a CONITEC realizou ampla revisão da literatura acerca do uso de daratumumabe em pacientes previamente tratados (6). 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 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	22	R$ 23.705,93	R$ 521.530,46
LENALIDOMIDA	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	13	R$ 13.749,87	R$ 178.748,31
TOTAL	R$ 700.278,77			

* 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 por diversas indústrias farmacêuticas 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 março de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, com o custo de 12 meses de tratamento.
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.
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 (6). Análises de sensibilidade realizadas pelo demandante e análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboram com estes resultados.
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: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica sugerindo eficácia do esquema pleiteado em comparação ao placebo e à daratumumabe em monoterapia, porém, não há estudos comparando o esquema à outros esquemas terapêuticos disponíveis no SUS. Adicionalmente, o custo de um ano de tratamento está estimado em mais 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: 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. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multiple+myeloma&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
3. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 27, DE 05 DE

DEZEMBRO DE 2023 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de Recomendação n 848 - Setembro de 2023 - 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) [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorioderecomendacao848Daratumumabe.pdf
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. 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.
11. 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.
12. 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 apresenta documentos médicos (Evento 1 - LAUDO 8 e Evento 15, ATESTMED4) informando possuir Mieloma múltiplo, diagnosticado em 2022. Relata ter realizado tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona como esquema terapêutico inicial. Em agosto de 2024 houve retorno da progressão da doença com anemia, perda da função renal, hipercalcemia e lesões ósseas, necessitando retomar o tratamento com melfalano, talidomida e prednisona, além de suporte transfusional a cada 15 dias e inibidor de osteólise mensal. Atualmente em uso de talidomida, com relato de resposta mínima .Nesse contexto, pleiteia tratamento com Lenalidomida e Daratumumabe.
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 354183-B

CID: C90 - Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos

Diagnóstico: Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): LAUDO MEDICO

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 1800mg.
4 ampolas no 1° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez por semana.
4 ampolas no 2° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez por semana.
2 ampolas no 3° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez a cada 2 semanas.
2 ampolas no 4° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez a cada 2 semanas.
2 ampolas no 5° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez a cada 2 semanas.
2 ampolas no 6° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez a cada 2 semanas.
1 ampola mensal a partir do 7° mês: Aplicar 1800mg SC, 1 vez por mês até progressão ou intolerância.
Total de ampolas do tratamento no primeiro ano: 22 ampolas

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, existem opções quimioterápicas e cirúrgicas, disponíveis no SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

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 (7). 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 (8,9).
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 (MMRR) (10). 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 daratumumabe, lenalidomida e dexametasona

no tratamento de segunda linha do MM foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX (11). 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%) (12).

Em seu último relatório, a CONITEC realizou ampla revisão da literatura acerca do uso de daratumumabe em pacientes previamente tratados (6). 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 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual

DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	22	R$ 23.705,93	R$ 521.530,46
LENALIDOMIDA	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	13	R$ 13.749,87	R$ 178.748,31
TOTAL			R$ 700.278,77	

* 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 por diversas indústrias farmacêuticas 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 março de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, com o custo de 12 meses de tratamento.

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.
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 (6). Análises de sensibilidade realizadas pelo demandante e análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS corroboram com estes resultados.
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: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica sugerindo eficácia do esquema pleiteado em comparação ao placebo e à daratumumabe em monoterapia, porém, não há estudos comparando o esquema à outros esquemas terapêuticos disponíveis no SUS. Adicionalmente, o custo de um ano de tratamento está estimado em mais 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. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multiple+myeloma&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
3. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de Recomendação n 848 - Setembro de 2023 - 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) [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorioderecomendacao848Daratumumabe.pdf
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. 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.
11. 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.
12. 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? Sim

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos (Evento 1 - LAUDO 8 e Evento 15, ATESTMED4) informando possuir Mieloma múltiplo, diagnosticado em 2022. Relata ter realizado tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona como esquema terapêutico inicial. Em agosto de 2024 houve retorno da progressão da doença com anemia, perda da função renal, hipercalcemia e lesões ósseas, necessitando retomar o tratamento com melfalano, talidomida e prednisona, além de suporte transfusional a cada 15 dias e inibidor de osteólise mensal. Atualmente em uso de talidomida, com relato de resposta mínima .Nesse contexto, pleiteia tratamento com Lenalidomida e Daratumumabe.
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.