

Nota Técnica 354237

Data de conclusão: 27/05/2025 14:46:11

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Rosa/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 Santo Ângelo

Tecnologia 354237-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 180mg SC- 1 dose por semana nos 2 primeiros meses; 2 doses por mês no mês 3 a 6; 1 dose por mês nos meses 7 a 12; 22 frascos no total (previsão para 1 ano).

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 (doxorubicina e doxorubicina 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%) [\(11\)](#).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ22 CT FA VD TRANS X 15 ML		R\$ 23.705,93	R\$ 521.530,46
LENALIDOMIDA	10 MG CAP DURA12 CT BL AL PLAS TRANS X 21		R\$ 11.949,42	R\$ 143.393,04
TOTAL				R\$ 664.923,50

* 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, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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. Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto 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: [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. Report No.: Portaria 708. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\)](#)
[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: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/relatorio_cp115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf/view\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/relatorio_cp115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf/view\)](#)
[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: \[https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\]\(https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\)](#)
[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. 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 73 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo, desde outubro de 2020. Apresentava, no início do quadro, múltiplas fraturas ósseas e anemia. Iniciou tratamento quimioterápico com o protocolo CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) até junho de 2021, com melhora. Em maio de 2023, houve necessidade de iniciar tratamento com bortezomibe, melfalano e prednisona, por piora clínica e dos marcadores da doença. Submetido a 8 ciclos, suspensos após má tolerância

e resposta parcial, tendo a parte autora apresentado progressão da doença seis meses após, com piora da anemia e dor óssea. Diante desse cenário, pleiteia tratamento quimioterápico com daratumumabe e lenalidomida, combinados à dexametasona (medicamento disponível no sistema público de saúde) como terceira linha de tratamento para o mieloma múltiplo.

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais 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 pouco frequente, 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 $\geq 60\%$, 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 evolução 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 354237-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: Lenalidomida 10mg - Tomar 1 comprimido via oral por 21 dias do ciclo/mês. Previsão de uso por 1 ano: 12 caixas contendo 21mg de cp.

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: 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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ22 CT FA VD TRANS X 15 ML		R\$ 23.705,93	R\$ 521.530,46
LENALIDOMIDA	10 MG CAP DURA12 CT BL AL PLAS TRANS X 21		R\$ 11.949,42	R\$ 143.393,04
TOTAL				R\$ 664.923,50

* 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, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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. Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto 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: [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. Report No.: Portaria 708. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\)](#)
[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: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/relatorio_cp115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf/view\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/relatorio_cp115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf/view\)](#)
[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: \[https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\]\(https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf\)](#)
[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. 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](#)

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 73 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo, desde outubro de 2020. Apresentava, no início do quadro, múltiplas fraturas ósseas e anemia. Iniciou tratamento quimioterápico com o protocolo CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) até junho de 2021, com melhora. Em maio de 2023, houve necessidade de iniciar tratamento com bortezomibe, melfalano e prednisona, por piora clínica e dos marcadores da doença. Submetido a 8 ciclos, suspensos após má tolerância e resposta parcial, tendo a parte autora apresentado progressão da doença seis meses após, com piora da anemia e dor óssea. Diante desse cenário, pleiteia tratamento quimioterápico com daratumumabe e lenalidomida, combinados à dexametasona (medicamento disponível no sistema público de saúde) como terceira linha de tratamento para o mieloma múltiplo.

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais 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 pouco frequente, 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 $\geq 60\%$, 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 evolução 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, inexistente um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.