Nota Técnica 391609

Data de conclusão: 19/08/2025 14:18:08

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tenente Portela/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 391609-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: IV

Posologia: Daratumumabe 1800 mg/ampola ---------- 1 ampola em cada aplicação.
Aplicar semanalmente por 8 semanas.
Após, aplicar a cada 14 dias, por 16 semanas.
Após aplicar a cada 28 dias, de forma contínua.

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: Conforme o PCDT, os esquemas quimioterápicos recomendados como opções de primeira linha incluem: agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatina e melfalano), inibidores de proteassoma (bortezomibe), esteróides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido), alcalóides 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: 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). 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. Já o carfilzomibe é um inibidor do proteassoma 20S. O proteassoma é um complexo catalítico multienzimático encontrado no núcleo e no citoplasma das células eucarióticas, responsável pela degradação ou processamento das proteínas intracelulares. A sua inibição leva ao acúmulo de proteínas intracelulares, resultando em morte celular. Comparado ao bortezomibe (outro fármaco desta mesma classe), o carfilzomibe tem maior seletividade para a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma e se liga de forma irreversível. Além disso, difere do bortezomibe por apresentar taxa menor de interações medicamentosas e não ser metabolizado pelo fígado (8).
O estudo CANDOR é um ensaio clínico de fase 3 que investiga a eficácia e segurança da combinação de carfilzomib, dexametasona e daratumumabe (KdD) em comparação com carfilzomib e dexametasona (Kd) em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário. O grupo KdD não alcançou a mediana sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com 15,8 meses no grupo Kd, resultando em uma razão de risco (HR) de 0,63, indicando uma redução de 37% no risco de progressão ou morte. O grupo KdD obteve uma taxa de resposta geral de 84% e uma taxa de resposta negativa à doença residual mínima (MRD) de 18% em 12 meses, em comparação com 75% e 4%, respectivamente, no grupo Kd.
Neste estudo, a maioria dos pacientes em ambos os grupos relatou eventos adversos, sendo que 82% dos pacientes no grupo KdD e 74% no grupo Kd apresentaram eventos adversos grau 3 ou superior. No entanto, as taxas de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foram semelhantes entre os grupos (22% para KdD e 25% para Kd) (9).
No relatório de 2022, a CONITEC descreve que foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library considerando estudos comparativos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe, em monoterapia ou combinação com terapia antineoplásica, comparado a opções disponíveis no SUS. Foram encontradas 968 publicações, sendo incluídas dez revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado (ECR). As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, foram em maioria meta-análises em rede que incluíram múltiplos comparadores não contemplados no parecer técnico-científico, indisponíveis no SUS ou sem registro na Anvisa. De forma geral, as revisões

identificaram superioridade de esquemas terapêuticos contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas terapêuticos sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação com lenalidomida + dexametasona (indisponível no SUS) apresentou melhor desempenho do que a combinação com bortezomibe + dexametasona. O único ECR descrito identificado nesta busca foi o estudo CASTOR, descrito acima. Já na avaliação realizada em 2023 foi incluído também ECR LEPUS um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico realizado na China, que inclui participantes adultos com MM em recaída/refratariedade (5). Foi identificada evidência de benefício clínico para os desfechos de eficácia (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) de daratumumabe combinado a bortezomibe e dexametasona para o controle de MM em recaída/refratariedade de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, sem prejuízo aparente da qualidade de vida ou da segurança.

A CONITEC fez ampla revisão da literatura sobre o uso do carfilzomibe no tratamento do MM (6). O demandante incluiu 13 publicações na submissão e na avaliação da Secretaria Executiva foram consideradas 11 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (o estudo ENDEAVOR), e uma publicação de revisão sistemática.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	23	R$ 23.713,91	R$ 545.419,93?
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS	78	R$ 4.033,92	R$ 314.645,76
VALOR TOTAL	R$ 860.065,69			

* 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.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

No seu relatório de 2022, a CONITEC fez diversas avaliações econômicas acerca do uso do daratumumabe no tratamento do MM no contexto do SUS (4). Um modelo de simulação de coorte em Markov foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona vs. terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona. 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

daratumumabe + bortezomibe + dexametasona com 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 daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresenta maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY. As principais limitações se referem aos dados utilizados no modelo oriundos de um único ensaio clínico, aos dados de utilidade internacionais e aos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, que foram extrapolados a partir de resultados de 40 meses de acompanhamento. No mesmo relatório, foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe utilizado em associação com bortezomibe + 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 relação ao carfiilzomibe, na avaliação da CONITEC, o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade. Na análise do cenário base, em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,08 QALY, e uma RCEI de R$ 116.595,00 por QALY ganho. A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R$ 188 milhões em cinco anos, se considerar a população elegível de 1.283 pacientes, informada pelo demandante, ou R$ 210 milhões, com a população estimada por regressão linear (6).

Esta demanda já havia sido anteriormente apreciada pela Conitec em 2022 (10). Naquela ocasião, os membros do Plenário recomendaram a não incorporação de carfilzomibe no SUS por não ser custo-efetivo e valor de impacto orçamentário. Nesta nova submissão, de 2023, não houve inclusão de novos dados clínicos. Entretanto, o preço do medicamento foi reduzido de R$ 3.403,46 para R$ 2.147,50, afetando os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. Este novo preço corresponde a um desconto de aproximadamente 55% do PMVG 0% publicado pela CMED em 2023. Salienta-se que a empresa Amgen assegurou que esse preço pode ser praticado independente da modalidade de compra e se aplicará a todos os CACONs e UNACONs. Foram discutidas as incertezas atribuídas ao impacto orçamentário, o valor da razão de custo-efetividade incremental próximo ao limiar estabelecido em 2022, e a necessidade de opção terapêutica mais eficaz para a população objeto da demanda, visto que o MM é uma doença grave e cada recidiva tende a ser mais grave e onerosa. Diante de todas essas ponderações, a CONITEC recomendou a incorporação deste medicamento no SUS para tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (3).

Estudo de custo-efetividade dos Estados Unidos avaliou o acréscimo do daratumumabe a

esquemas de tratamento de MM refratário (11). A RCEI foi de $1.369.062 por QALY ganho. Estimou-se que, somente mediante à redução de 37% do preço do daratumumabe, seu acréscimo ao esquema de bortezomibe e dexametasona seria custo-efetivo (considerando-se um limiar de disposição de pagamento de $ 50.000/QALY).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomenda reembolso da combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona para pacientes com diagnóstico de MM refratário, por se tratar de tratamento inovador, cujo ganho em sobrevida global não foi propriamente estimado, impossibilitando o adequado cálculo de custo-efetividade (12). Contudo, frisa-se que a custo-efetividade muito provavelmente excederá o limite superior de disposição de pagamento do sistema de saúde britânico. E recomenda o uso de carfilzomibe associado a dexametasona em pacientes com MM recidivado que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) calculada pelo comitê foi de £ 27.629 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho, sendo considerado custo-efetivo naquele cenário. Este resultado foi atingido após um acordo comercial, com desconto no preço do medicamento (13).
O painel da Canada's Drug Agency (CDA) recomendou o reembolso do daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com MM recidivado, com boa capacidade funcional, e que tenham recebido ao menos um tratamento anterior (14). Em relação a custo efetividade, o comitê observou que, por haver incerteza no benefício em longo prazo e pelo alto custo do tratamento, este não pode ser considerado custo-efetivo. Por isso, condicionou a incorporação a melhora da relação de custo-efetividade. Na mesma linha, a CDA reconhece os benefícios do esquema terapêutico com carfilzomibe e dexametasona, mas só recomenda o seu reembolso se a custo efetividade do mesmo for melhorada com desconto no custo do medicamento (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução do risco de progressão da doença ou morte de aproximadamente 37% em comparação com o tratamento apenas com carfilzomibe e dexametasona. Sem dados de benefício em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências científicas derivadas de ensaio clínico randomizado que demonstra que o tratamento com carfilzomibe, daratumumabe e dexametasona está associado a redução do risco de progressão da doença ou morte de aproximadamente 37% quando comparados com o tratamento apenas com carfilzomibe e dexametasona. Ainda não existem dados que demonstrem benefício em sobrevida global.
No entanto, é importante considerar aspectos de custo-efetividade. O custo estimado para um ano de tratamento com daratumumabe é de aproximadamente 500 mil reais. A avaliação do carfilzomibe também apresenta um perfil desfavorável de custo-efetividade, sendo que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) alterou seu parecer desfavorável após a indústria farmacêutica conceder um desconto de cerca de 50% no preço do medicamento, desconto que ainda não é aplicável, visto que o protocolo do Ministério da Saúde não foi atualizado.
Diante da incerteza quanto à sustentabilidade dos benefícios indicados pelo ensaio clínico

CANDOR, onde os principais desfechos não alcançaram a mediana, juntamente com o perfil desfavorável de custo-efetividade e o significativo impacto orçamentário, justifica-se o parecer desfavorável expresso nesta nota técnica, visando à destinação adequada dos recursos públicos e evitando prejuízos à população atendida 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 M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.

2. 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

3. 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

4. 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

6. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 847. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf

7. Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information

8. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information

9. Dimopoulos, M., Quach, H., Mateos, M., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D., Weisel, K., Yang, H., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A., & Usmani, S. (2020). Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised,

multicentre, open-label, phase 3 study. The Lancet, 396, 186-197. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0.

10. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 768. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_768_carfilzomibe_mieloma_final.pdf

11. Zhang T-T, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Ther. julho de 2018;40(7):1122–39.

12. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. NICE / UK [Internet]. Disponível em: Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma (nice.org.uk). 23.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Published: 18 November 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta657

14. Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details

15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Kyprolis for Multiple Myeloma (relapsed). Disponível em: https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 58 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo desde 2019, após confirmação por biópsia de medula óssea. Iniciou tratamento quimioterápico com o protocolo CTD (ciclofosfamida + talidomida + dexametasona) de março a julho de 2019. Na sequência, houve escalonamento para o esquema CYBORD (ciclofosfamida + bortezomibe + dexametasona), administrado de julho de 2019 a janeiro de 2020. Exames realizados neste momento do tratamento demonstraram critérios de resposta de, no mínimo, VGPR (Very Good Partial Response), com normalização do exame freelite. Em janeiro de 2021, foi submetida a transplante autólogo de medula óssea, obtendo resposta completa, conforme exames de reavaliação após o procedimento. Fez uso de lenalidomida em esquema de manutenção após transplante, de outubro de 2021 a setembro de 2022. No início de 2025, apresentou novas dores e exames identificaram recidiva de mieloma múltiplo, tipo cadeias leves kappa. Por isso, foi iniciado tratamento com protocolo VTD (bortezomibe + talidomida + dexametasona). No entanto, apresentou efeitos adversos severos após o primeiro ciclo do tratamento, com pancitopenia importante, neuropatia periférica e queda do estado geral. Com a

suspensão do tratamento, houve melhora dos sintomas. Ressalta-se que os exames mencionados não foram anexados ao processo. Neste contexto, pleiteia tratamento com daratumumabe e carfilzomibe.
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 utilizados 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.

Tecnologia 391609-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: CARFILZOMIBE

Via de administração: IV

Posologia: Carfilzomibe 60 mg/ampola ---------- 2 ampolas em cada aplicação.
Aplicar 115 mg (dose de 70 mg/m2).
Aplicar no D1, D8, D15 de cada ciclo, de forma contínua.

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: CARFILZOMIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Conforme o PCDT, os esquemas quimioterápicos recomendados como opções de primeira linha incluem: agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatina e melfalano), inibidores de proteassoma (bortezomibe), esteróides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido), alcalóides 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? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CARFILZOMIBE

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). 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. Já o carfilzomibe é um inibidor do proteassoma 20S. O proteassoma é um complexo catalítico multienzimático encontrado no núcleo e no citoplasma das células eucarióticas, responsável pela degradação ou processamento das proteínas intracelulares. A sua inibição leva ao acúmulo de proteínas intracelulares, resultando em morte celular. Comparado ao bortezomibe (outro fármaco desta mesma classe), o carfilzomibe tem maior seletividade para a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma e se liga de forma irreversível. Além disso, difere do bortezomibe por apresentar taxa menor de interações medicamentosas e não ser metabolizado pelo fígado (8).
O estudo CANDOR é um ensaio clínico de fase 3 que investiga a eficácia e segurança da combinação de carfilzomib, dexametasona e daratumumabe (KdD) em comparação com carfilzomib e dexametasona (Kd) em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário. O grupo KdD não alcançou a mediana sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com 15,8 meses no grupo Kd, resultando em uma razão de risco (HR) de 0,63, indicando uma redução de 37% no risco de progressão ou morte. O grupo KdD obteve uma taxa de resposta geral de 84% e uma taxa de resposta negativa à doença residual mínima (MRD) de 18% em 12 meses, em comparação com 75% e 4%, respectivamente, no grupo Kd.
Neste estudo, a maioria dos pacientes em ambos os grupos relatou eventos adversos, sendo que 82% dos pacientes no grupo KdD e 74% no grupo Kd apresentaram eventos adversos grau 3 ou superior. No entanto, as taxas de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foram semelhantes entre os grupos (22% para KdD e 25% para Kd) (9).
No relatório de 2022, a CONITEC descreve que foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library considerando estudos comparativos experimentais, observacionais e revisões sistemáticas de daratumumabe, em monoterapia ou combinação com terapia antineoplásica, comparado a opções disponíveis no SUS. Foram encontradas 968 publicações, sendo incluídas dez revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado (ECR). As revisões sistemáticas, de qualidade criticamente baixa, foram em maioria meta-análises em rede que incluíram múltiplos comparadores não contemplados no parecer técnico-

científico, indisponíveis no SUS ou sem registro na Anvisa. De forma geral, as revisões identificaram superioridade de esquemas terapêuticos contendo anticorpos monoclonais comparado aos esquemas terapêuticos sem anticorpos monoclonais. Esquemas contendo daratumumabe foram mais eficazes e com segurança aceitável, sendo que a combinação com lenalidomida + dexametasona (indisponível no SUS) apresentou melhor desempenho do que a combinação com bortezomibe + dexametasona. O único ECR descrito identificado nesta busca foi o estudo CASTOR, descrito acima. Já na avaliação realizada em 2023 foi incluído também ECR LEPUS um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico realizado na China, que inclui participantes adultos com MM em recaída/refratariedade (5). Foi identificada evidência de benefício clínico para os desfechos de eficácia (i.e., sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral, taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial muito boa) de daratumumabe combinado a bortezomibe e dexametasona para o controle de MM em recaída/refratariedade de pacientes que receberam apenas uma terapia prévia, sem prejuízo aparente da qualidade de vida ou da segurança.
A CONITEC fez ampla revisão da literatura sobre o uso do carfilzomibe no tratamento do MM (6). O demandante incluiu 13 publicações na submissão e na avaliação da Secretaria Executiva foram consideradas 11 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (o estudo ENDEAVOR), e uma publicação de revisão sistemática.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	23	R$ 23.713,91	R$ 545.419,93?
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS	78	R$ 4.033,92	R$ 314.645,76
VALOR TOTAL	R$ 860.065,69			

* 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.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.
No seu relatório de 2022, a CONITEC fez diversas avaliações econômicas acerca do uso do daratumumabe no tratamento do MM no contexto do SUS (4). Um modelo de simulação de coorte em Markov foi realizado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona vs. terapias antineoplásicas com bortezomibe e dexametasona. 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 daratumumabe + bortezomibe + dexametasona com 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 daratumumabe + bortezomibe + dexametasona apresenta maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e LY. As principais limitações se referem aos dados utilizados no modelo oriundos de um único ensaio clínico, aos dados de utilidade internacionais e aos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, que foram extrapolados a partir de resultados de 40 meses de acompanhamento. No mesmo relatório, foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do daratumumabe utilizado em associação com bortezomibe + 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 relação ao carfiilzomibe, na avaliação da CONITEC, o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade. Na análise do cenário base, em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,08 QALY, e uma RCEI de R$ 116.595,00 por QALY ganho. A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R$ 188 milhões em cinco anos, se considerar a população elegível de 1.283 pacientes, informada pelo demandante, ou R$ 210 milhões, com a população estimada por regressão linear (6).

Esta demanda já havia sido anteriormente apreciada pela Conitec em 2022 (10). Naquela ocasião, os membros do Plenário recomendaram a não incorporação de carfilzomibe no SUS por não ser custo-efetivo e valor de impacto orçamentário. Nesta nova submissão, de 2023, não houve inclusão de novos dados clínicos. Entretanto, o preço do medicamento foi reduzido de R$ 3.403,46 para R$ 2.147,50, afetando os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. Este novo preço corresponde a um desconto de aproximadamente 55% do PMVG 0% publicado pela CMED em 2023. Salienta-se que a empresa Amgen assegurou que esse preço pode ser praticado independente da modalidade de compra e se aplicará a todos os CACONs e UNACONs. Foram discutidas as incertezas atribuídas ao impacto orçamentário, o valor da razão de custo-efetividade incremental próximo ao limiar estabelecido em 2022, e a necessidade de opção terapêutica mais eficaz para a população objeto da demanda, visto que o MM é uma doença grave e cada recidiva tende a ser mais grave e onerosa. Diante de todas essas ponderações, a CONITEC recomendou a incorporação deste medicamento no SUS para tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (3).

Estudo de custo-efetividade dos Estados Unidos avaliou o acréscimo do daratumumabe a esquemas de tratamento de MM refratário (11). A RCEI foi de $1.369.062 por QALY ganho. Estimou-se que, somente mediante à redução de 37% do preço do daratumumabe, seu acréscimo ao esquema de bortezomibe e dexametasona seria custo-efetivo (considerando-se um limiar de disposição de pagamento de $ 50.000/QALY).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomenda reembolso da combinação daratumumabe, bortezomibe e dexametasona para pacientes com diagnóstico de MM refratário, por se tratar de tratamento inovador, cujo ganho em sobrevida global não foi propriamente estimado, impossibilitando o adequado cálculo de custo-efetividade (12). Contudo, frisa-se que a custo-efetividade muito provavelmente excederá o limite superior de disposição de pagamento do sistema de saúde britânico. E recomenda o uso de carfilzomibe associado a dexametasona em pacientes com MM recidivado que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) calculada pelo comitê foi de £ 27.629 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho, sendo considerado custo-efetivo naquele cenário. Este resultado foi atingido após um acordo comercial, com desconto no preço do medicamento (13).
O painel da Canada's Drug Agency (CDA) recomendou o reembolso do daratumumabe em associação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com MM recidivado, com boa capacidade funcional, e que tenham recebido ao menos um tratamento anterior (14). Em relação a custo efetividade, o comitê observou que, por haver incerteza no benefício em longo prazo e pelo alto custo do tratamento, este não pode ser considerado custo-efetivo. Por isso, condicionou a incorporação a melhora da relação de custo-efetividade. Na mesma linha, a CDA reconhece os benefícios do esquema terapêutico com carfilzomibe e dexametasona, mas só recomenda o seu reembolso se a custo efetividade do mesmo for melhorada com desconto no custo do medicamento (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução do risco de progressão da doença ou morte de aproximadamente 37% em comparação com o tratamento apenas com carfilzomibe e dexametasona. Sem dados de benefício em sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências científicas derivadas de ensaio clínico randomizado que demonstra que o tratamento com carfilzomibe, daratumumabe e dexametasona está associado a redução do risco de progressão da doença ou morte de aproximadamente 37% quando comparados com o tratamento apenas com carfilzomibe e dexametasona. Ainda não existem dados que demonstrem benefício em sobrevida global.
No entanto, é importante considerar aspectos de custo-efetividade. O custo estimado para um ano de tratamento com daratumumabe é de aproximadamente 500 mil reais. A avaliação do carfilzomibe também apresenta um perfil desfavorável de custo-efetividade, sendo que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) alterou seu parecer desfavorável após a indústria farmacêutica conceder um desconto de cerca de 50% no preço do medicamento, desconto que ainda não é aplicável, visto que o protocolo do Ministério da Saúde não foi atualizado.

Diante da incerteza quanto à sustentabilidade dos benefícios indicados pelo ensaio clínico CANDOR, onde os principais desfechos não alcançaram a mediana, juntamente com o perfil desfavorável de custo-efetividade e o significativo impacto orçamentário, justifica-se o parecer desfavorável expresso nesta nota técnica, visando à destinação adequada dos recursos públicos e evitando prejuízos à população atendida 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 M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.

2. 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

3. 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

4. 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

6. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 847. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf

7. Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information

8. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information

9. Dimopoulos, M., Quach, H., Mateos, M., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D., Weisel, K., Yang, H., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A., & Usmani, S. (2020). Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients

with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. The Lancet, 396, 186-197. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0.

10. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 768. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_768_carfilzomibe_mieloma_final.pdf

11. Zhang T-T, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Ther. julho de 2018;40(7):1122–39.

12. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. NICE / UK [Internet]. Disponível em: Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma (nice.org.uk). 23.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Published: 18 November 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta657

14. Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details

15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Kyprolis for Multiple Myeloma (relapsed). Disponível em: https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 58 anos de idade, possui diagnóstico de mieloma múltiplo desde 2019, após confirmação por biópsia de medula óssea. Iniciou tratamento quimioterápico com o protocolo CTD (ciclofosfamida + talidomida + dexametasona) de março a julho de 2019. Na sequência, houve escalonamento para o esquema CYBORD (ciclofosfamida + bortezomibe + dexametasona), administrado de julho de 2019 a janeiro de 2020. Exames realizados neste momento do tratamento demonstraram critérios de resposta de, no mínimo, VGPR (Very Good Partial Response), com normalização do exame freelite. Em janeiro de 2021, foi submetida a transplante autólogo de medula óssea, obtendo resposta completa, conforme exames de reavaliação após o procedimento. Fez uso de lenalidomida em esquema de manutenção após transplante, de outubro de 2021 a setembro de 2022. No início de 2025, apresentou novas dores e exames identificaram recidiva de mieloma múltiplo, tipo cadeias leves kappa. Por isso, foi iniciado tratamento com protocolo VTD (bortezomibe + talidomida + dexametasona). No entanto, apresentou efeitos adversos severos após o primeiro ciclo do

tratamento, com pancitopenia importante, neuropatia periférica e queda do estado geral. Com a suspensão do tratamento, houve melhora dos sintomas. Ressalta-se que os exames mencionados não foram anexados ao processo. Neste contexto, pleiteia tratamento com daratumumabe e carfilzomibe.

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 utilizados 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.