

## **NOTA TÉCNICA Nº 0959/2025- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5034375-13.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 19/02/2025
- 1.4. Data da Resposta: 06/03/2025

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/06/1950 – 74 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Mieloma Múltiplo – CID C90.0

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

**(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**

**(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**

O paciente foi refratário aos tratamentos disponíveis no SUS.

**(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**

vide item 5.1.

**(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**

A definição de imprescindibilidade é subjetiva. É possível dizer que tratamento solicitado é uma opção com baixo sustento na literatura médica.

#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
Daratumumabe 1800mg	DARATUMUMABE	1123634140044	Não	-	Não
Lenalidomida	LENALIDOMIDA	1514300810145	Não	Talidomida	Sim
Dexametasona	DEXAMETASONA	1677305180039	sim	-	sim

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
Daratumumabe	DALINVI	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	R\$ 19.183,77	1 amp 1xsem por 8 sem; 1 amp cada 2 sem por 15 sem; e depois a cada 4 semanas	R\$ 556.329,33
Lenalidomida	LENALIDOMIDA	DR.REDDY'S FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	25 MG CAP DURA CT BL AL AL X 21	R\$ 11.126,94	1 comp por 21 dias	R\$ 133.523,28
Dexametasona	DEXAMETASONA	LEGRAND PHARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA	4 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	R\$ 22,74	5 comp 1xsem	R\$ 204,66
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>						
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>				<b>SAÚDE PÚBLICA</b>		

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 02/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: recomendação preliminar desfavorável

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do mieloma múltiplo, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38. 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.

Em monoterapia, a eficácia do daratumumabe no tratamento de MM foi avaliada em dois ensaios clínicos sem comparador. No estudo SIRIUS, um ensaio clínico randomizado de fase II, aberto 106 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de daratumumabe em monoterapia (8 mg/kg ou 16 mg/kg). Todos os pacientes eram previamente tratados com pelo menos três linhas de terapia (incluindo inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras) ou refratários a inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras. Nesse estudo, a taxa de resposta global foi de 29% (IC95% 20,8 a 38,9%), a sobrevida livre de progressão de doença de 3,7 meses (IC95% 2,8 a 4,6) e o tempo de sobrevida de 17,5 meses (IC95% 13,7 a não especificado uma vez que o acompanhamento ainda segue). Este estudo tem diversas limitações (desenho aberto, ausência de grupo comparador, número pequeno de pacientes), o que deve levar a um olhar cauteloso para os seus resultados. Um segundo estudo, também de fase 1-2, aberto, incluiu 72 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Nessa análise, foi observada uma taxa de resposta global de 36% e uma mediana de sobrevida livre de progressão de doença de 5,6 meses (IC95% 4,2 a 8,1). O tempo de seguimento foi curto para melhor análise de sobrevida. Mais uma vez, os resultados desse estudo devem ser vistos com cuidado pelas limitações metodológicas inerentes ao seu desenho. As amostras de ambos os estudos acima citados, foram analisadas em outro trabalho, publicado em 2017, considerando um maior tempo de seguimento, onde puderam ser avaliados 148 pacientes. A taxa de resposta global foi de 31,1% (IC95% 23,7 a 39,2%), o tempo mediano de resposta 7,6 meses e a sobrevida livre de doença mediana de 4 meses. A mediana de sobrevida foi de 20,1 meses. Cabe aqui salientar que o estudo analisou um pequeno número de pacientes, de características heterogêneas e que haviam sido submetidos a múltiplos esquemas diferentes de tratamento prévio. Além disso, uma vez que essa é uma análise dos estudos anteriores, as limitações dos mesmos também são aplicáveis a este. A eficácia e segurança do emprego do esquema D-Rd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) no tratamento de segunda linha do mieloma múltiplo foi avaliada por ensaio clínico randomizado denominado POLLUX. Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase III que incluiu 569 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo 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% 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% 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% 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%). O estudo ainda encontra-se em andamento, cabendo à comunidade científica aguardar pela publicação de dados complementares que carreguem novas informações acerca do impacto desta tecnologia na sobrevida global destes pacientes.

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 ou 400 mg. A Lenalidomida é produzida pela empresa Celgene sob o nome comercial Revlimid na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em maio de 2021 e considerando a posologia prescrita, foi construída a tabela acima, que cumpre com a quantidade necessária de ambos os medicamentos para a completude de seis ciclos de tratamento. Embora não tenham sido encontrados estudos de custo-efetividade que tivessem avaliado a terapia combinada de lenalidomida e daratumumabe para casos como aquele em tela, O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou recomendações baseadas em evidências sobre o uso da lenalidomida em monoterapia no tratamento da MM em adultos que já tivessem recebido tratamentos prévios, quando observou-se que em nenhum dos cenários simulados a tecnologia foi custo-efetiva. Esta análise suscita a extrapolação de que o tratamento associado em pacientes refratários a tratamento prévio tampouco seria considerada custo-efetiva.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento.

### 5.3. Parecer

( X ) Favorável

( ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida associada ao daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo, em pacientes que não são candidatos a transplante de medula óssea em pacientes refratários a um esquema terapêutico, demonstra que está associação é uma opção eficaz para melhorar a sobrevida livre de progressão, embora ainda não tenhamos dados que demonstrem impacto na sobrevida global.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos

habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( x ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laborator manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015 ago. Portaria 708. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf)
3. 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.* 2016;375(8):754–66.
4. UpToDate. Lenalidomide: Drug information.
5. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e447–55.
6. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* 2016;387(10027):1551–60.
7. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207–19.
8. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37–44.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.

10. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Krevvata M, Chiu C, Qin X, Okonkwo L, Trivedi S, Ukropec J, Qi M, San-Miguel J. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, openlabel, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jul;34(7):1875-1884.

#### 5.6. Outras Informações – conceitos:

##### **ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

##### **ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

##### **CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

##### **RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

##### **REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

### **PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério**

da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos

destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**