Nota Técnica 387557

Data de conclusão: 08/08/2025 16:23:58

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Portão/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 387557

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: C90.0 - Mieloma múltiplo.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DARATUMUMABE

Via de administração: SC

Posologia: 1) Daratumumabe 1800 mg
03 ampolas no 1º mês: Aplicar 1800 mg SC, 1 vez por semana (D1, D8 e D15)
03 ampolas no 2º mês: Aplicar 1800 mg SC, 1 vez por semana (D1, D8 e D15)
03 ampolas no 3º mês: Aplicar 1800 mg SC, 1 vez por semana (D1, D8 e D15). A partir do 4º mês, 1 ampola de 1800 mg SC ao mês.

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 informado

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), esteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido), alcaloides da vinca (vincristina) e imunomoduladores (talidomida), que podem ser utilizados em diferentes combinações. Pacientes recidivados ou refratários à primeira linha de tratamento podem ser submetidos a um novo TCTH autólogo, ou repetição de agentes quimioterápicos utilizados previamente ou o uso de outros medicamentos não utilizados anteriormente. O tratamento de suporte também pode ser considerado uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DARATUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DARATUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DARATUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do MM, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38 (6). Ao se ligar ao CD38 o daratumumabe é capaz de induzir morte celular das células tumorais por diferentes mecanismos, entre eles citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade mediada por células imunes e fagocitose dependente de anticorpos.
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 2 aberto, 106 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de daratumumabe em monoterapia (8 mg/kg ou 16 mg/kg) (7,8). 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). Este estudo tem diversas limitações metodológicas (desenho aberto, ausência de grupo comparador, número pequeno de pacientes), o que enfraquece a evidência dos resultados obtidos.
A eficácia da combinação de daratumumabe associado a talidomida e dexametasona foi avaliada em um estudo de fase 2, de braço único, em que foram incluídos 72 pacientes com diagnóstico de mieloma recidivante e/ou refratário, com exposição prévia a imunomoduladores ou a bortezomibe. Nessa análise foi observada uma taxa de sobrevida global de 33 meses (IC de 95%, 26–não estimável [NE]) e uma mediana de sobrevida livre de progressão de doença de 16,3 meses (IC de 95%, 12,8–24,6). Mais uma vez, os desfechos desse estudo devem ser ponderados devido às limitações metodológicas inerentes ao seu desenho.(9)
É digno de nota que a sobrevida livre de progressão de doença consiste no período de tempo em que um paciente vive com a doença, mas não piora. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira controversa de verificar se um novo tratamento funciona. O desfecho "sobrevida livre de progressão da doença" popularizou-se porque permite avaliação do impacto de um medicamento no contexto de múltiplas etapas de tratamento, com medicamentos diferentes (10), além disso, possibilita obtenção de resultados mais rapidamente do que a sobrevida global, por se tratar de um desfecho substituto. Contudo, questiona-se se um aumento de sobrevida livre de progressão impacta na qualidade de vida e sobrevida global

do paciente.. No cenário do tratamento do MM em recaída/refratariedade, inclusive, já se observou em estudo randomizado envolvendo outra tecnologia (venetoclax) relação inversa entre sobrevida livre de progressão e sobrevida global (11). Desta forma, a relação incerta com desfechos clínicos relevantes e desfechos substitutos deve pautar a discussão da aplicabilidade desta tecnologia.
No relatório de 2022, a CONITEC descreve que foram realizadas buscas nas plataformas PubMed (via Medline), 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.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	18	R$ 23.713,91	R$ 426.850,38

Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O daratumumabe é produzido pela empresa Janssen-Cilag sob o nome comercial Dalinvi® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 100 mg, 400 mg ou 1800 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto

nacional, no entanto, 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.

Estudo de custo-efetividade dos Estados Unidos avaliou o acréscimo do daratumumabe a esquemas de tratamento de MM refratário (12). 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) 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 (13). Contudo, frisa-se que a custo-efetividade muito provavelmente excederá o limite superior de disposição de pagamento do sistema de saúde britânico.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Incerto. Sem estudos comparativos para a condição em tela.

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos de boa qualidade metodológica avaliando o tratamento do mieloma múltiplo com daratumumabe para compor terapia em associação com talidomida e dexametasona. As evidências de eficácia foram decorrentes de estudos de fase 2.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Esta preocupação está explícita no relatório da CONITEC, que reconhece potencial de benefício da tecnologia pleiteada associada ao regime de bortezomibe e dexametasona, 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 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao incerto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável e ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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]. [citado 29 de janeiro de 2022]. 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]. [citado 20 de dezembro de 2021]. 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. Daratumumab (intravenous): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/daratumumab-intravenous-drug-information
7. 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. Lancet Lond Engl. 9 de abril de 2016;387(10027):1551–60.
8. 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. junho de 2020;7(6):e447–55.
9. Nagarajan C, Jen WY, Ooi M, De Mel S, Soekojo C, Yoon SS, Tan M, Chen Y, Li X, Pokharkar Y, Tham SN, Hashim NSB, Awasthi N, Burkill SM, Durie B, Chng WJ. A phase 2 study of Daratumumab with Thalidomide and dexamethasone in relapsed and/or Refractory Myeloma (RRMM). Blood Cancer J. 2025 Jun 17;15(1):109. doi: 10.1038/s41408-025-01296-8. PMID: 40527888; PMCID: PMC12174351.
10. Chen EY, Joshi SK, Tran A, Prasad V. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. JAMA Intern Med. 1o de maio de 2019;179(5):642–7.
11. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. Lancet Lond Engl. 27 de julho de 2019;394(10195):281–3.
12. 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.
13. 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.
14 Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond) – Details | CADTH [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos (Evento 1, LAUDO11, Página 1 e Evento 12, ATESTMED2, Página 1) informando ser portadora de mieloma múltiplo, com diagnóstico em dezembro de 2022, confirmado por mielograma (Evento 1, EXMMED10, Página 1). Iniciou tratamento em dezembro de 2022, realizando 5 ciclos do esquema VCD

(ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) e melfalano, com transplante autólogo de medula óssea. Relata que devido a progressão da doença, em junho de 2025 iniciou tratamento com melfalano, prednisona e talidomida, com baixa efetividade. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com daratumumabe a ser utilizado em associação com talidomida e dexametasona.

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que acomete linfócitos B diferenciados - os plasmócitos - secretores de uma proteína monoclonal (imunoglobulina) (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1-2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH autólogo) para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento (3). No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada.

Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizadas em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos 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 relacionados a 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.