Nota Técnica 402940

Data de conclusão: 12/09/2025 11:26:19

Paciente

Idade: 53 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeirinha/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 402940

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo (C90.0)

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: PARA USO SUBCUTÂNEO: 1. Daratumumab 1.800 mg/15mL. 22 ampolas.
Aplicar 1.800 mg (1 ampola), via subcutâneo, da seguinte forma:
Nos ciclos 1 e 2, aplicar 1x/semana (Total: 8 ampolas);
Nos ciclos 3 a 6, aplicar 1 ampola a cada 2 semanas (Total: 8 ampolas);
A partir do ciclo 7, aplicar 1 ampola por mês até completar 12 ciclos de tratamento (Total: 6 ampolas);

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DARATUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: 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: 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.
Não foram encontrados estudos que avaliaram o tratamento com daratumumabe apenas na fase de manutenção após TCTH no mieloma múltiplo. Os estudos descritos a seguir tinham o daratumumabe como parte do esquema terapêutico, tanto na fase de indução como na fase de manutenção pós TCTH, situação diversa da pleiteada.
O ensaio clínico de fase 2 GRIFFIN avaliou a inclusão do daratumumabe ao regime padrão de lenalidomida, bortezomibe e dexametasona (RVd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco. No total, 207 participantes foram randomizados para receber D-RVd ou RVd em quatro ciclos de indução, seguidos de transplante, dois ciclos de consolidação e manutenção com lenalidomida, com ou sem daratumumabe. O desfecho primário, a taxa de resposta completa rigorosa (sCR) após a consolidação, foi maior no braço D-RVd (42,4% vs. 32,0%; OR 1,57; IC95% 0,87–2,82; p=0,068, teste unilateral). Em 24 meses, as taxas estimadas de sobrevida livre de progressão foram de 95,8% no grupo D-RVd e 89,8% no grupo RVd. Os dados de sobrevida global permanecem preliminares e ainda não permitem conclusões definitivas. O perfil de segurança foi consistente com os regimes já estabelecidos, com maior incidência de eventos hematológicos de grau 3/4 no braço experimental, sobretudo neutropenia (41,4% vs. 21,6%) e trombocitopenia (16,2% vs. 8,8%), além de maior frequência de infecções leves a moderadas (7).
O ensaio clínico de fase 3 PERSEUS avaliou a adição do daratumumabe subcutâneo ao esquema padrão com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd) em pacientes na mesma população. Foram incluídos 709 participantes, randomizados para receber VRd isolado ou em combinação com daratumumabe, seguido de manutenção com lenalidomida, com ou sem daratumumabe. Após mediana de seguimento de 47,5 meses, o grupo D-VRd apresentou benefício clínico significativo, com taxa de sobrevida livre de progressão em 48 meses de 84,3%, em comparação a 67,7% no grupo VRd (HR 0,42; IC95% 0,30–0,59; p<0,001). Além disso, a taxa de resposta completa foi superior (87,9% vs. 70,1%), assim como a negatividade

para doença residual mínima (75,2% vs. 47,5%), com maior proporção de pacientes atingindo negatividade sustentada por pelo menos 12 meses (64,8% vs. 29,7%). Embora os dados de sobrevida global ainda sejam imaturos, observou-se tendência favorável ao braço experimental (8).

O ensaio clínico de fase 3 CASSIOPEIA avaliou o acréscimo do anticorpo monoclonal daratumumabe ao regime padrão bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco. Os resultados demonstraram benefício clínico significativo com a combinação (D-VTd), que promoveu maior taxa de resposta completa stringente (29% vs 20%), aumento da negatividade de doença residual mínima (64% vs 44%) e redução de 53% no risco de progressão ou morte (HR 0,47; p<0,0001). A sobrevida livre de progressão foi superior no grupo D-VTd, embora a mediana não tenha sido alcançada em nenhum dos braços no período analisado. Em termos de segurança, a incidência de neutropenia e linfopenia foi maior com daratumumabe, mas sem impacto na viabilidade do transplante, mantendo-se um perfil de toxicidade aceitável (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 fármaco no contexto de múltiplas etapas de tratamento, com medicamentos diferentes (10), além disso, possibilita obtenção de resultados mais rapidamente do que a sobrevida global. Contudo, questiona-se se um aumento de sobrevida livre de progressão da doença impacta desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida e sobrevida global.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
DARATUMUMABE	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	22	R$ 23.713,91	R$ 521.706,02

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 setembro de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, considerando 12 ciclos de tratamento.

Não encontramos estudos de custo-efetividade avaliando o tratamento do mieloma após transplante de medula óssea com daratumumabe.

No relatório de 2022, a CONITEC apresentou diferentes análises econômicas sobre o uso do daratumumabe no tratamento do mieloma múltiplo no contexto do SUS, especificamente em

situações de doença refratária ou recidivada (4). Importa destacar que essa condição clínica não corresponde ao cenário do caso em análise. Nessa avaliação, foi utilizado um modelo de simulação de coorte em Markov para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da associação de daratumumabe com bortezomibe e dexametasona em comparação ao regime padrão 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.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a combinação daratumumabe em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona como opção de tratamento em primeira linha para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e elegíveis ao transplante autólogo, mediante a acordo comercial (11).

O painel da CADTH recomendou o reembolso do daratumumabe em combinação com VRd, seguido de manutenção com daratumumabe e lenalidomida, para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegíveis a transplante autólogo. A decisão baseou-se no benefício em sobrevida livre de progressão e resposta profunda observado no ensaio PERSEUS, mas ressaltou a incerteza dos dados de sobrevida global e a desfavorável razão de custo-efetividade, condicionando o reembolso a reduções expressivas de preço e à disponibilidade de testes de doença residual mínima (MRD) para orientar a descontinuação da manutenção (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado para o cenário apenas de manutenção. Como parte de todas as fases de tratmaneot (indução e manutenção) o tratamento esteve associado a aumento da sobrevida livre de progressão da doença, bem

como aumento da taxa de resposta global, de resposta parcial e de resposta completa.

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

Conclusão

Tecnologia: DARATUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências científicas de que a adição do daratumumabe a regimes padrão em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e elegíveis ao transplante autólogo aumenta a profundidade da resposta e eleva as taxas de negatividade para doença residual mínima, refletindo em ganho de sobrevida livre de progressão nos estudos de fase 3. Contudo, os dados de sobrevida global ainda são imaturos e, portanto, não permitem afirmar benefício definitivo em sobrevida a longo prazo. Já o estudo GRIFFIN, de fase 2, não atingiu significância estatística para o desfecho primário, de modo que seus resultados são considerados preliminares e inconclusivos quanto à eficácia. Cabe ressaltar que o daratumumabe, nesses estudos, fez parte de todas as fases do tratamento (indução e manutenção), diferente do pleito em tela, que o solicita apenas para a fase de manutenção.
Além disso, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas apenas mediante acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) realizou sua avaliação para o tratamento no cenário de doença refratária ou recidivada, e emitiu parecer de não incorporação.
Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos 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. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG; GRIFFIN Trial Investigators. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020 Aug 20;136(8):936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288.
8. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, Hulin C, Antonioli E, Leleu X, Mangiacavalli S, Perrot A, Cavo M, Belotti A, Broijl A, Gay F, Mina R, Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Katodritou E, Schjesvold F, Sureda Balari A, Rosiñol L, Delforge M, Roeloffzen W, Silzle T, Vangsted A, Einsele H, Spencer A, Hájek R, Jurczyszyn A, Lonergan S, Ahmadi T, Liu Y, Wang J, Vieyra D, van Brummelen EMJ, Vanquickelberghe V, Sitthi-Amorn A, de Boer CJ, Carson R, Rodriguez-Otero P, Bladé J, Moreau P; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):301–313. doi: 10.1056/NEJMoa2312054. Epub 2023 Dec 12.
9. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
10. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah A-O, Goodman AM, Prasad V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 1o de abril de 2021;4(4):e218084.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when an autologous stem cell transplant is suitable (TA763). London: NICE; 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta763.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex SC) in combination with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone followed by daratumumab plus lenalidomide maintenance for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: reimbursement recommendation [Internet]. Ottawa: CADTH; 2025 Apr. Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0388_Darzalex_DRAFT_Recommendation.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo de cadeia leve lambda, diagnosticado em agosto de 2023, com múltiplas lesões ósseas e hipercalcemia. Foi submetida a seis ciclos de quimioterapia com VTD (bortezomibe, talidomida e dexametasona) até junho de 2024, obtendo resposta parcial. Em outubro de 2024, realizou transplante autólogo de células hematopoiéticas. Na reavaliação realizada 100 dias após o transplante, apresentou evolução de resposta parcial muito boa (VGPR) para resposta completa stringente (sCR), caracterizando remissão profunda da doença (Evento 1, LAUDO9). Atualmente, encontra-se em estado funcional ECOG 2, capaz de realizar cuidados pessoais, porém com limitações significativas que comprometem a execução de atividades habituais e exigem períodos de repouso em leito. Diante do quadro clínico, pleiteia tratamento com daratumumabe.

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 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.