

## **NOTA TÉCNICA Nº 7282/2025 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000078-77.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 08/09/2025
- 1.4. Data da Resposta: 12/11/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 14/02/1951 - 74 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Cardiomiopatias restritivas – I42.5

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



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
DARATUMUMABE 1.800MG/15ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL	DARATUMUMABE	1123634140044	NÃO	TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
DARATUMUMABE	DALINVI	JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA	1800 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 15 ML	R\$ 19.682,55	1 AMPOLA DE 1.800MG SC CICLOS 1 E 2: D1, D8, D15 E D22 CICLOS 3 A 6: D1 E D15 CICLOS 7 A 24: APENAS NO D1	R\$ 669.206,70
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 669.206,70		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

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

4.3. Recomendações da CONITEC: ( ) RECOMENDADO ( ) NÃO RECOMENDADO ( x ) NÃO AVALIADO no contexto em questão.

Em relatório de recomendação Nº 702, os membros da CONITEC, após análise de custo-efetividade, recomendaram por unanimidade a não incorporação do daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário

## **5. Discussão**

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

A amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina (AL) (anteriormente denominada amiloidose primária) é uma doença proliferativa de plasmócitos monoclonais caracterizada por depósitos teciduais de fibrilas compostas por fragmentos de cadeia leve monoclonal, levando à disfunção orgânica.

A incidência de amiloidose AL é aproximadamente um quinto da incidência de mieloma múltiplo (MM). No momento do diagnóstico, aproximadamente 10% dos pacientes com amiloidose AL preencherão os critérios diagnósticos para MM, conforme definido pelos critérios CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou doença óssea); quase outros 40% dos pacientes com AL não preenchem os critérios para MM, mas apresentam 10% ou mais de plasmocitose da medula óssea no momento do diagnóstico. A evolução clínica e o tratamento desses pacientes dependem de qual das duas doenças é dominante em termos de dano e sintomas em órgãos-alvo. Menos de 1% dos pacientes com amiloidose AL isolada no momento do diagnóstico desenvolverão MM em um momento futuro.

Pacientes com amiloidose AL sistêmica não são curados com o tratamento convencional. No entanto, as taxas de mortalidade precoce diminuíram e a sobrevida melhorou, à medida que houve uma mudança em direção ao diagnóstico e à terapia mais precoces, visando alcançar remissões profundas.

Para pacientes com recidiva ou refratários à terapia inicial, o tratamento pode incluir os seguintes (desde que não haja evidência de resistência cruzada com a terapia anterior):

- Daratumumabe
- Um inibidor de proteassoma (p. ex., ixazomibe, bortezomibe)
- Um derivado imunomodulador (p. ex., lenalidomida, pomalidomida, talidomida)
- O inibidor de BCL2 venetoclax (apenas para pacientes com t(11;14))

Não há dados confiáveis para determinar qual desses regimes será mais benéfico; a escolha é ditada pela terapia anterior, preferências do paciente e do médico, toxicidade esperada, disponibilidade do medicamento e cobertura do seguro. Porém, regimes baseados em **daratumumabe** podem ser preferidos em pacientes com envolvimento cardíaco grave, aqueles que não receberam tratamento prévio com daratumumabe e aqueles com exposição prévia que tiveram recidiva da terapia com daratumumabe.

O anticorpo monoclonal anti-CD38 **daratumumabe** é altamente ativo na amiloidose AL, e a combinação de daratumumabe com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona (CyBorD) é o tratamento inicial preferido para a maioria dos pacientes com amiloidose AL. Regimes à base de daratumumabe também são ativos na amiloidose AL recidivada ou refratária e podem ser preferenciais em pacientes com comprometimento cardíaco grave, aqueles sem tratamento prévio com daratumumabe e aqueles com exposição prévia que

recidivaram após o tratamento com daratumumabe. Aqueles com progressão da doença dentro de 60 dias de tratamento com daratumumabe são considerados refratários ao daratumumabe.

O daratumumabe pode ser administrado por via subcutânea (daratumumabe 1.800 mg com hialuronidase 30.000 unidades) ou intravenosa (daratumumabe 16 mg/kg), dependendo da disponibilidade da formulação. A administração subcutânea apresenta menos reações relacionadas à infusão e um tempo de administração mais rápido. Qualquer uma das formulações é administrada semanalmente durante oito semanas, depois a cada duas semanas durante 16 semanas e, por fim, a cada quatro semanas por até um máximo de dois anos. A administração requer pré-medicação para minimizar as reações relacionadas à infusão e profilaxia antimicrobiana para reduzir a reativação viral.

Estudos retrospectivos e pequenos ensaios de fase 2 descreveram a segurança e a eficácia do daratumumabe em pacientes com amiloidose AL recidivada ou refratária. Nos estudos retrospectivos, o daratumumabe como agente único foi associado a altas taxas de resposta hematológica (76 a 78%), com tempos medianos para a primeira resposta inferiores a três meses. A toxicidade foi semelhante à observada em pacientes com mieloma múltiplo (MM), embora a infecção possa ser mais comum na população com amiloidose AL.

Dados adicionais provêm de dois ensaios prospectivos que avaliaram o daratumumabe como agente único em pacientes com amiloidose AL previamente tratada. Em um estudo de fase 2 de centro único que incluiu 22 pacientes com uma mediana de duas terapias anteriores, uma resposta parcial hematológica muito boa (RPM) ou melhor foi observada em 86% dos pacientes, com um tempo mediano para a primeira resposta de quatro semanas e uma sobrevida livre de progressão (SLP) mediana de 28 meses. Em um estudo multicêntrico de fase 2 que incluiu 40 pacientes com uma mediana de três terapias anteriores, uma RPM hematológica muito boa ou melhor foi observada em 48%, com um tempo mediano para a primeira resposta de uma semana e uma sobrevida livre de progressão mediana de 25 meses. Ambos os estudos relataram respostas renais e cardíacas. Respostas adicionais foram improváveis naqueles sem resposta após quatro doses. Os eventos adversos foram, em sua maioria, de baixo grau e semelhantes aos relatados em outras populações; os mais comuns foram infecções (55%), reações infusionais (53%) e distúrbios gastrointestinais (43%).

As taxas de resposta podem ser ainda maiores quando o daratumumabe é usado em combinação com dexametasona e outras terapias, como lenalidomida, pomalidomida ou bortezomibe.



## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Aumento da taxa de resposta hematológica completa. Melhora nas disfunções orgânicas (renal e cardíaca) geradas pela amiloidose AL.

## 6. Conclusão

### 6.1. Parecer

( x ) Favorável

( ) Desfavorável

### 6.2. Conclusão Justificada

Para um paciente de 74 anos com amiloidose AL, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e refratariedade ao esquema CyBorD, o uso de daratumumabe é respaldado por evidências clínicas e representa uma opção terapêutica eficaz e segura, inclusive como monoterapia ou em combinação, conforme tolerância e perfil clínico.

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

## 7. Referências bibliográficas

- Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood 2017; 129:2111.
- Muchtar E, Geyer S, Merlini G, Gertz MA. Patients with a cardiac complete response in AL amyloidosis have survival rates similar to those of a matched general population. Blood 2024; 144:790.
- Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. Blood 2020; 135:1531.
- Santhorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. Blood 2020; 135:1541.
- Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. Blood 2016; 128:1987.

- Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130:900.
- Abeykoon JP, Zanwar S, Dispenzieri A, et al. Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia* 2019; 33:531.
- Chung A, Kaufman GP, Sidana S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. *Blood Adv* 2020; 4:458.
- Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 2020; 135:1517.
- Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid* 2020; 27:163.
- Van de Wyngaert Z, Carpentier B, Pascal L, et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br J Haematol* 2020; 188:e24.
- Canichella M, Serrao A, Annechini G, et al. Long-term response to daratumumab in a patient with advanced immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with organ damage. *Ann Hematol* 2019; 98:1047.

## **8. 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.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo 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.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**