

NOTA TÉCNICA 7986

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: ÚNICA

COMARCA: Lajinha

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

PEDIDO DA AÇÃO: daratumumabe,

DOENÇA(S) INFORMADA(S): mieloma múltiplo

FINALIDADE / INDICAÇÃO:

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG- 69258

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007986

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento Daratumumabe (Daratumumab) possui registro ativo na AN-VISA para tratamento de mieloma múltiplo refratário em pacientes com as características clínicas descritas nos autos? Em caso positivo, qual a(s) indicação(ões) formal(is) de bula?

Considerando a documentação médica anexada ao processo, notadamente os laudos e prescrições firmadas pelo médico assistente, o uso do Daratumumabe encontra respaldo nas diretrizes clínicas e evidências científicas atualmente disponíveis?

Há, no âmbito do SUS, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) atualizados que incluam o uso do Daratumumabe como linha de tratamento para pacientes refratários às demais terapias já tentadas pelo autor?

Existe alguma alternativa terapêutica padronizada no SUS com eficácia comprovada e aplicabilidade concreta ao caso clínico apresentado pelo autor? Em caso afirmativo, qual(is) seria(m) essa(s) alternativa(s)?

A urgência do início do tratamento com Daratumumabe é clinicamente justificável, à luz do atual estágio da doença do paciente e da ausência de resposta às terapias previamente administradas?

Há risco de agravamento irreversível do quadro clínico do paciente, inclusive com potencial risco de óbito, caso o tratamento com o medicamento pleiteado seja postergado?

O custo estimado do tratamento com Daratumumabe, nas quantidades e frequência prescritas, é compatível com os valores usualmente praticados no mercado e com a precificação oficial do SUS (caso exista)? Há valores de referência públicos disponíveis?

Há experiência prévia da Secretaria de Saúde ou do NATJus com fornecimento do Daratumumabe em casos similares, inclusive quanto à sua viabilidade técnica e logística?

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS:

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, caracterizada pela superprodução de imunoglobulina monoclonal e secreção do fator de atividade osteoclástica, que leva a lesões focais em ossos. É mais comum por volta dos 60 anos de idade (pico de incidência aos 70 anos). Menos de 2% dos casos ocorrem antes dos 40 anos. Há discreto predomínio no sexo masculino e incide duas vezes mais na população negra. Corresponde a 1% de todas as neoplasias (15% das hematológicas, incidência 40% maior que a doença de Hodgkin). A incidência do MM é de aproximadamente quatro por 100.000 indivíduos por ano. O diagnóstico do mieloma múltiplo requer a presença de lesões de órgãos (hipercalcemia-elevação do cálcio sérico-, insuficiência renal, anemia ou doença óssea) relacionadas com a proliferação celular. Após o diagnóstico e estratificação de risco, deve-se determinar se o paciente é elegível para transplante de células hematopoiéticas, considerado o tratamento de escolha. Pacientes portadores de

mieloma múltiplo são examinados periodicamente para avaliar a progressão ou recidiva da doença. Conceitualmente a progressão da doença se define pelo aumento em 25% do valor dos seguintes parâmetros:

- Proteína M sérica (ou aumento absoluto $\geq 0,5\text{g/dL}$);
- Proteína M urinária (ou aumento absoluto $\geq 200\text{mg/24h}$);
- Percentual de células plasmáticas na medula óssea (pelo menos 10% de aumento absoluto);
- Diferença nos níveis em células FLC kappa e lambda (aumento absoluto deve ser $>10\text{mg/dL}$)

Além disso, a progressão também pode ser diagnosticada quando há aumento de tamanho de lesões pré-existentes ou o aparecimento de níveis de cálcio sérico acima de $11,5\text{ mg/dL}$.

A doença refratária é definida como aquela que não responde a terapia ou que progride dentro de 60 dias após o último tratamento. Há duas categorias de mieloma refratário:

- “Recidivado e refratário”: definido como uma recidiva na doença em paciente que apresentou melhoras com o tratamento, mas que se tornou não responsivo enquanto em uso do tratamento ou progrediu em até 60 dias após o término da última terapia.
- Primariamente refratário: se refere ao paciente que não obteve resposta com o tratamento instituído. Por fim o mieloma recidivado refere-se àquele do paciente que após um período sem tratamento com a doença controlada requer um tratamento de resgate.

Praticamente todos os pacientes que sobrevivem ao tratamento inicial do mieloma múltiplo, irão apresentar recidiva ou refratariedade da doença (apesar do tratamento)

PORTARIA SCTIE/MS Nº 18, DE 11 DE MARÇO DE 2022 Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Ref.: 25000.172847/2021-59, 0025679968. A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) recomendou a incorporação do medicamento bortezomibe para o tratamento de mieloma múltiplo (MM) na rede pública em diferentes situações envolvendo pacientes adultos com a doença. Trata-se de um câncer que afeta diretamente a medula óssea. A recomendação segue as orientações do protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e contempla o tema de acordo com a assistência oncológica no SUS.

O bortezomibe é um quimioterápico que, em conjunto com outros medicamentos desse tipo, pode compor a quimioterapia de indução nos casos de MM.

Os membros do Plenário consideraram os benefícios do uso de bortezomibe em esquemas terapêuticos nos desfechos de sobrevida livre de progressão, remissão completa e taxa de resposta. Foram considerados também outros aspectos como o fato do bortezomibe possuir apresentação como medicamento genérico, ser custo-efetivo e não apresentar impacto orçamentário elevado.

A Comissão avaliou separadamente a recomendação da medicação para o tratamento de:

- a) pacientes adultos previamente tratados;
- b) pacientes adultos que não receberam tratamento prévio, aptos para o tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) (quando as próprias células-tronco hematopoiéticas do paciente são removidas antes que a quimioterapia seja administrada - sendo posteriormente infundidas no organismo da pessoa, ao final de todo o processo);
- c) pacientes adultos, não previamente tratados, sem requisitos necessários para o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas.

O mieloma múltiplo ainda não tem cura, tem evolução muito variável e sobrevida, em média, de 5 anos. Entre as consequências causadas pela doença, destacam-se lesões ósseas (principalmente no crânio, coluna, costelas e perto dos braços e pernas) e prejuízos à renovação das células sanguíneas, o que pode facilitar o aparecimento de anemia e infecções.

Além disso, podem ocorrer comprometimentos progressivos ao funcionamento dos rins.

Tratamento no SUS

O tratamento recomendado deve ser iniciado logo após o diagnóstico e envolve três intervenções fundamentais, realizadas em sequência: terapia de indução, que visa a diminuir o número de células afetadas pelo MM na medula óssea; quimioterapia de alta dose e o Transplante Autólogo de Células Tronco (TACTH).

Quando bem-sucedida, essa abordagem terapêutica pode trazer melhora significativa na qualidade de vida e até manter o MM em remissão durante vários anos. No entanto, por ainda não ter cura, o reaparecimento da doença e a ausência de resposta ao tratamento são bastante frequentes.

Nesses casos, o Ministério da Saúde coloca como opções a realização de um novo transplante, a repetição de esquemas quimioterápicos usados previamente ou a adoção de outros medicamentos ainda não utilizados.

Relatórios finais:

Relatório nº 557 - Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos previamente tratados

Relatório nº 558 - Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

Relatório nº 559 - Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

Na CONITEC existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2015 onde a lenalidomida não está contemplada. No dia 9 de julho de 2020, em sua 88ª reunião, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a incorporação no SUS da associação de bortezomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, que foram previamente tratados, apresentaram recidiva ou refratariedade, conforme assistência oncológica no SUS.

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

É importante esclarecer, que a **assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica**, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles **são informados como** procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. **Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital.** Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, **cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos**

habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrados pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). **Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento.**

Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico

utilizado (Conforme pode ser visto na página:<http://sigtap.data-sus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexistente quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o

atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

Dados de literatura (copilados)

Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma

Resumo

Contexto: Daratumumab, um anticorpo monoclonal IgGk humano que tem como alvo o CD38, induz atividade antimieloma direta e indireta e demonstrou eficácia substancial como monoterapia em pacientes com mieloma múltiplo fortemente pré-tratados, bem como em combinação com bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Métodos: Neste estudo de fase 3, atribuímos aleatoriamente 498 pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou recidivado e refratário para receber bortezomibe (1,3 mg por metro quadrado de área de superfície corporal) e dexametasona (20 mg) isoladamente (grupo controle) ou em combinação com daratumumab (16 mg por quilograma de peso corporal) (grupo daratumumab). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão.

Resultados: Uma análise interina pré-especificada mostrou que a taxa de sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo

daratumumab do que no grupo controle; a taxa de sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 60,7% no grupo daratumumabe versus 26,9% no grupo controle. Após um período de acompanhamento **mediano de 7,4 meses, a sobrevida livre de progressão mediana não foi alcançada no grupo daratumumabe e foi de 7,2 meses no grupo controle** (razão de risco para progressão ou morte com daratumumabe versus controle, 0,39; intervalo de confiança de 95%, 0,28 a 0,53; $P < 0,001$). A taxa de resposta geral foi maior no grupo daratumumabe do que no grupo controle (82,9% versus 63,2%, $P < 0,001$), assim como as taxas de resposta parcial muito boa ou melhor (59,2% versus 29,1%, $P < 0,001$) e resposta completa ou melhor (19,2% versus 9,0%, $P = 0,001$). Três dos eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns relatados no grupo daratumumabe e no grupo controle **foram trombocitopenia (45,3% e 32,9%, respectivamente), anemia (14,4% e 16,0%, respectivamente) e neutropenia (12,8% e 4,2%, respectivamente)**. Reações relacionadas à infusão que foram associadas ao tratamento com daratumumabe foram relatadas em 45,3% dos pacientes no grupo daratumumabe; essas reações foram principalmente de grau 1 ou 2 (grau 3 em 8,6% dos pacientes) e em 98,2% desses pacientes, ocorreram durante a primeira infusão.

Conclusões: Entre os pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou recidivado e refratário, o daratumumabe em combinação com bortezomibe

e dexametasona resultou em sobrevida livre de progressão significativamente maior do que bortezomibe e dexametasona isoladamente e foi associado a reações relacionadas à infusão e maiores taxas de trombocitopenia e neutropenia do que bortezomibe e dexametasona isoladamente. **(Financiado pela Janssen Research and Development; número ClinicalTrials.gov, NCT02136134.)**

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ A Conitec, durante a 105ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 9 e 10 de fevereiro de 2022, **recomendou a não incorporação no SUS do daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário.**
- ✓ Os CACON que tem autonomia técnico/financeira para incorporar o medicamento. Regra geral para ser incorporado pelos CACONS os medicamentos devem cumprir critérios de eficácia e custo efetividade
- ✓ O paciente deve estar referenciado a um CACON para tratamento oncológico pelo SUS. **Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital**
- ✓ A terapêutica solicitada já foi avaliada pela CONITEC e foi decidido pela não incorporação do DARATUMUMABE ao SUS
- ✓ Existem outras opções no SUS para doença informada

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ PORTARIA SCTIE/MS Nº 18, DE 11 DE MARÇO DE 2022

- ✓ Portal CONITEC :Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos previamente tratados
- ✓ Portal CONITEC: Mieloma Múltiplo Portaria SAS/MS 708-06/08/2015
- ✓ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf
- ✓ Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. PMID: 27557302.
- ✓ MIELOMA MÚLTIPLO PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS Nº 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023.

VI – DATA: 02/07/2025

NATJUS - TJMG