

NOTA TÉCNICA 4356**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª VARA CÍVEL**COMARCA:** Ubá**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 59 anos**PEDIDO DA AÇÃO:****DOENÇA(S) INFORMADA(S):** mieloma múltiplo CD10**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** neoplasia oncológica, Mieloma Múltiplo, CID10 C90.0.**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 65769**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004356**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Qual seria a indicação do procedimento para o tratamento da enfermidade que acomete o paciente, bem como esclarecer a imprescindibilidade e urgência da medida

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS :**Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença (dados copilados CONITEC)**

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica, caracterizado por proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea. Representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e 10 a 15% das neoplasias hematológicas (1). Nos EUA, a incidência anual de MM é de 4,3 por 100.000 (2), com prevalência mundial em 5 anos estimada em 230.000 pacientes (3). No Brasil, os dados epidemiológicos são escassos; um estudo no interior de São Paulo identificou incidência de MM de 0,7 / 100.000 habitantes em 6 meses e prevalência de 5,7/100.00 habitantes (4). O risco de MM aumenta significativamente com o avanço da

idade. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos e a idade média no momento do diagnóstico é 70 anos, considerando-se os dados dos países ocidentais (1); nesse contexto, a incidência anual chega a mais de 35 casos / 100.000 habitantes após os 70 anos (5). No Brasil, a idade mediana no diagnóstico é 60 anos (6). Na maioria dos casos, os plasmócitos clonais do MM produzem um tipo específico de proteína, relacionada à imunoglobulina humana, chamada proteína monoclonal (proteína-M) ou paraproteína. A avaliação da presença e características da proteína-M é um componente fundamental do diagnóstico, estadiamento e seguimento dos pacientes com MM (7). Com relação às consequências clínicas, o MM se caracteriza por lesões osteolíticas, acometendo preferencialmente o crânio, a coluna e as costelas, além das áreas proximais dos membros. Cerca de 80% dos pacientes apresenta lesões líticas no esqueleto no momento do diagnóstico (8). A infiltração da medula óssea pelos plasmócitos pode levar a redução da hematopoiese normal, predispondo a anemia e infecções. Adicionalmente, o depósito de proteína-M nos túbulos renais pode levar a disfunção renal progressiva, contribuindo para a anemia e demais sintomas constitucionais (9). O diagnóstico do MM é baseado na detecção concomitante de proteína-M, infiltração por plasmócitos, e acometimento sistêmico (7), conforme detalhado abaixo:

Proteína-M: detectada no plasma ou na urina; não há ponto de corte específico; Infiltração por plasmócitos: mais de 10% de plasmócitos clonais em amostra de medula óssea ou detecção de plasmocitoma; Acometimento sistêmico: hipercalcemia, lesão renal, anemia, lesões osteolíticas ou critérios de agressividade (infiltração medular extrema, grande volume de cadeias leves séricas). Condições clínicas relacionadas ao MM, como mieloma múltiplo latente, gamopatia monoclonal isolada ou de significado incerto, plasmocitoma solitário e mieloma osteosclerótico têm caracterizações diagnósticas e abordagens terapêuticas diversas e não pertencem ao escopo deste parecer.

5 4.2 Estadiamento e Estratificação de Risco

No momento do diagnóstico, os pacientes podem ser categorizados pelo Sistema Durie-Salmon (SDS) ou pelo Sistema de Estadiamento

Internacional (ISS). Em ambos os casos, as classificações se correlacionam com a probabilidade de resposta a quimioterapia e com a sobrevida, mas, no Brasil, o ISS parece ter desempenho superior em sua acurácia para definir prognóstico (10-12).

Estadiamento pelo SDS: Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL; proteinúria de Bence Jones < 4g/24h; ausência de lesão óssea; níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico e imunoglobulinas não-proteína-M; Estágio II - casos que não preenchem critérios para estágio I ou para estágio III; Estágio III - níveis elevados de proteína-M: IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL. Estadiamento pelo ISS: Estágio I - beta-2 microglobulina (B2M) abaixo de 3,5mg/L e albumina maior ou igual a 3,5g/dL; Estágio II - não preenche critério para estágios I ou III; Estágio III – B2M maior ou igual a 5,5mg/dL. Adicionalmente, alterações citogenéticas trazem informações prognósticas, porém as evidências atuais não justificam mudança da conduta clínica ou do planejamento terapêutico com base na citogenética e mesmo nos grupos com genética desfavorável, há heterogeneidade no prognóstico (7). Quando disponíveis, as informações de citogenética podem ser usadas para estratificação de risco no modelo proposto pelo International Myeloma Working Group (IMWG): Alto risco: estágio ISS II/III e presença de t(4;14) ou deleção 17p13; Risco padrão: não preenche critérios para alto risco ou para baixo risco; Baixo risco: Idade inferior a 55 anos, estágio ISS I/II e ausência de deleção 17p13, t(4;14), ou ganho 1q21[84]. A sobrevida mediana é de 2 anos para pacientes de alto risco, 7 anos para pacientes de risco padrão e mais de 10 anos para pacientes de baixo risco (13).

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento é recomendado em pacientes com MM sintomático ou naqueles com marcadores indicando desenvolvimento iminente de sintomas. Sempre que possível, o tratamento padrão envolve a terapia de indução, seguida de quimioterapia de alta dose, com transplante autólogo de células-tronco (TACTH) (7), pelo

seu potencial superior de produzir resposta sustentada, melhorar sobrevida livre de eventos e sobrevida livre de progressão. A elegibilidade para TACTH depende dos seguintes requisitos:

1. Idade abaixo de **75 anos**;
2. Bilirrubina direta até 2,0 mg/dL;
3. Creatinina sérica até 2,5 mg/dL, exceto se estiver em diálise crônica e estável;
4. Capacidade funcional 0, 1 ou 2 pela escala Zubrod, exceto se comprometida principalmente por dor óssea;
5. Função cardíaca preservada (classe funcional I ou II da New York Heart Association).

Para a quimioterapia do MM, diversos agentes são recomendados pelas diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT) do MS (7), para utilização em diferentes combinações: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. No caso dos pacientes elegíveis para TACTH, as DDTs do MS recomendam três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica citorrredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguidos por coleta de células-tronco hematopoiéticas e quimioterapia em alta dose com TACTH (7). No entanto, a maioria dos pacientes com MM não é candidato ao TACTH, por não apresentarem condições clínicas e/ou funcionais que os tornem elegíveis ao transplante (14). Nesses casos, existem múltiplos esquemas de quimioterapia disponíveis como primeira linha, sendo importante o considerar o nível de eficácia do esquema e o seu potencial para toxicidade em um subgrupo específico de pacientes (7). As diretrizes de tratamento de MM de outros países ou de entidades internacionais, via de regra, recomendam como opções para tratamento de primeira linha de pacientes inelegíveis para TACTH, a terapia tripla contendo bortezomibe ou lenalidomida. Outra alternativa ci-

tada por algumas diretrizes são a combinação MPT (melfalano, prednisona, talidomida) (14-17). Apesar dos avanços progressivos na terapêutica, o MM continua sendo uma patologia incurável e a recidiva acabará ocorrendo após um período variável, dependendo da resposta à terapia. Sendo assim, os objetivos primordiais na abordagem dos pacientes são a obtenção de resposta sustentada pelo maior período possível, prolongar a sobrevida e maximizar a qualidade de vida (18). Quando, finalmente, a recidiva ocorre, ela pode ser uma recidiva bioquímica (aumento da proteína M) ou uma recidiva clínica (surgimento de novos sintomas). Tratamento específico é sempre recomendado em recidivas sintomáticas e ocasionalmente recomendado em recidivas puramente bioquímicas (18). A escolha de tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário leva em consideração aspectos do paciente, como performance status, fragilidade e comorbidades, além do tipo de terapia utilizada em primeira linha e também as características da resposta inicialmente obtida (19). Nas DDTs do MS não são descritas combinações específicas para tratamento de pacientes com MM recidivado/refratário. O documento descreve que, nesse contexto, as opções incluem novo TCTH autólogo, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes com atividade clínica anti-mieloma ainda não utilizados na primeira linha (7).

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-, insuficiên-

cia 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 $\geq 0,5$ g/dL);
- Proteína M urinária (ou aumento absoluto ≥ 200 mg/24 h);
- 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 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 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)

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.

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 iodo-terápicos). 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.datasus.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/>.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ O procedimento solicitado está bem indicado para doença informada e disponível no SUS
- ✓ 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_multipl.pdf

VI – DATA: 11/09/2023

NATJUS - TJMG