

NOTA TÉCNICA Nº 6969/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5028036-38.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 23/10/2024
- 1.4. Data da Resposta: 31/10/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/11/1957 - 66 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Mieloma múltiplo – CID10 C90

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

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

Sim.

2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação? Se disponível, referenciar o parecer da CONITEC correspondente.

Não.

3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

O autor foi refratária a todas as opções disponíveis no SUS.

4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. Além do transplante de medula óssea.

5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Sim.

6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Sim.

7. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA?

Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

Possui registro na ANVISA.

8. Há prova científica da efetividade do medicamento para o caso em análise? Quais os efeitos benéficos já comprovados?

Sim, vide 5,1.

9. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO DARATUMUMABE 1800MG /LENALIDOMIDA 25MG

4.2. Princípio Ativo: DARATUMUMABE/ LENALIDOMIDA

4.3. Registro na ANVISA: Sim

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Daratumumabe e lenalidomida não estão disponíveis no SUS, no entanto sim estão disponíveis no rol da ANS. Dexametasona está disponível no SUS. Transplante de medula óssea está disponível no SUS.

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: o SUS dispõe de diversas modalidades de tratamento para a condição do paciente conforme as DDT de Mieloma Múltiplo, incluindo a talidomida. É importante ressaltar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos. Ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida estão disponíveis no SUS. Além do transplante de medula óssea.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

4.7. Recomendações da CONITEC: Não Recomendado.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos

casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. O acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores.

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD38 desenvolvido para o tratamento do mieloma múltiplo, uma vez que esta neoplasia tem por característica a expressão de CD38. Por sua vez, a lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma.

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 II, aberto 106 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de daratumumabe em monoterapia (8 mg/kg ou 16 mg/kg). 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 uma vez que o acompanhamento ainda segue). Este estudo tem diversas limitações (desenho aberto, ausência de grupo comparador, número pequeno de pacientes), o que deve levar a um olhar cauteloso para os seus resultados. Um segundo estudo, também de fase 1-2, aberto, incluiu 72 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Nessa análise, foi observada uma taxa de resposta global de 36% e uma mediana de sobrevida livre de progressão de doença de 5,6 meses (IC95% 4,2 a 8,1). O tempo de seguimento foi curto para melhor análise de sobrevida. Mais uma vez, os resultados desse estudo devem ser vistos com cuidado pelas limitações metodológicas inerentes ao seu desenho. As amostras de ambos os estudos acima citados, foram analisadas em outro trabalho, publicado em 2017, considerando um maior tempo de seguimento, onde puderam ser avaliados 148 pacientes. A taxa de resposta global foi de 31,1% (IC95% 23,7 a 39,2%), o tempo mediano de resposta 7,6 meses e a sobrevida livre de doença mediana de 4 meses. A mediana de sobrevida foi de 20,1 meses. Cabe aqui salientar que o estudo analisou um pequeno número de pacientes, de características heterogêneas e que haviam sido submetidos a múltiplos esquemas diferentes de tratamento prévio. Além disso, uma vez que essa é uma análise dos estudos anteriores, as limitações dos mesmos também são aplicáveis a este.

A eficácia e segurança do emprego do esquema D-Rd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) no tratamento de segunda linha do mieloma múltiplo foi avaliada por

ensaio clínico randomizado denominado POLLUX. Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase III que incluiu 569 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e que se mostraram refratários ao tratamento anterior. Estes pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para receber lenalidomida e dexametasona associados, ou não, a daratumumabe. Os resultados preliminares, após o primeiro ano de seguimento, mostraram que a terapia tripla reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 63% (sobrevida livre de progressão apresentando razão de riscos/HR de 0,37; IC95% 0,27 a 0,52; $P < 0,001$) e aumentou significativamente a taxa de resposta em comparação com lenalidomida e dexametasona sem daratumumabe (93 vs 76%; $P < 0,001$). Aos 3 anos de seguimento os resultados se mantiveram consistentes, com mediana de sobrevida livre de progressão de 44,5 meses naqueles que receberam a terapia tripla vs. 17,5 meses no grupo que recebeu apenas lenalidomida e dexametasona (HR 0,44; IC95% 0,35 a 0,55; $P < 0,0001$). A taxa de sobrevida global foi estimada em 65% no grupo da terapia tripla, versus 57% no grupo da terapia dupla, sem ter alcançado a mediana de sobrevida em nenhum deles. A terapia tripla também mostrou melhor resposta completa (56,6 vs. 23,2%; $P < 0,0001$) e maior tempo médio para a próxima terapia (50,6 vs. 23,1 meses; HR 0,39; IC95% 0,31 a 0,50; $P < 0,0001$). Quanto à segurança, o evento adverso mais comum foi a neutropenia (63,3% vs 48%) e a proporção de pacientes cujo evento adverso levando à interrupção do tratamento foi semelhante entre os grupos (14,8 % vs 14,6%). O estudo ainda encontra-se em andamento, cabendo à comunidade científica aguardar pela publicação de dados complementares que carreguem novas informações acerca do impacto desta tecnologia na sobrevida global destes pacientes.

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 ou 400 mg. A Lenalidomida é produzida pela empresa Celgene sob o nome comercial Revlimid na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em maio de 2021 e considerando a posologia prescrita, foi construída a tabela acima, que cumpre com a quantidade necessária de ambos os medicamentos para a completude de seis ciclos de tratamento. Embora não tenham sido encontrados estudos de custo-efetividade que tivessem avaliado a terapia combinada de lenalidomida e daratumumabe para casos como aquele em tela, O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou recomendações baseadas em evidências sobre o uso da lenalidomida em monoterapia no tratamento da MM em adultos que já tivessem recebido tratamentos prévios, quando observou-se que em nenhum dos cenários simulados a tecnologia foi custo-efetiva. Esta análise suscita a extrapolação de que o tratamento associado em pacientes refratários a tratamento prévio tampouco seria considerado custo-efetiva.

No que tange à disponibilização, cabe esclarecer que, no SUS não existe uma lista

oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas). Para atender de forma integral e integrada aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de unidades de saúde referência UNACONS e CACONS, sendo estas responsáveis pelo tratamento do câncer como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o manejo de eventuais complicações.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento.

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida associada ao daratumumabe dexametasona no tratamento do mieloma múltiplo, em pacientes refratários a um esquema terapêutico demonstra que esta associação é uma opção eficaz para melhorar a sobrevida livre de progressão, embora ainda não tenhamos dados que demonstrem impacto na sobrevida global.

Transplante de medula óssea está disponível no SUS.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

Réu: SUS

5.5. Referências bibliográficas:

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laborator manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015 ago. Portaria 708. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf

3. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754–66.
4. UpToDate. Lenalidomide: Drug information.
5. 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*. 2020;7(6):e447–55.
6. 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. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551–60.
7. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207–19.
8. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37–44.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlovski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.
10. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Krevvata M, Chiu C, Qin X, Okonkwo L, Trivedi S, Ukropec J, Qi M, San-Miguel J. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, openlabel, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jul;34(7):1875-1884.

5.6. 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.

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.

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.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP