

NOTA TÉCNICA Nº 7412/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5002025-48.2024.4.03.6107
1.3. Data da Solicitação: 06/11/2024
1.4. Data da Resposta: 19/11/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/04/1978 - 46 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Araçatuba/SP
2.4. Histórico da doença: Mieloma múltiplo IgG-Kappa – C90.0

3. Descrição da Tecnologia

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

DARATUMUMABE 1800MG

CARFILZOMIBE 60MG

- 3.2. Princípio Ativo e Registro na ANVISA:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa
DARATUMUMABE 1800 MG	DARATUMUMABE	1123634140044
CARFILZOMIBE 60MG	CARFILZOMIBE	1024400100013

- 3.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não.
3.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Cuidados paliativos.
3.6. Recomendações da CONITEC: Não avaliado.

4. Discussão e Conclusão

- 4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Apesar dos recentes avanços nas opções terapêuticas, permanece uma necessidade não atendida de tratar pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário, especialmente naqueles previamente expostos ou refratários à lenalidomida. Esta análise atualizada de eficácia e segurança do estudo CANDOR de fase 3 comparou carfilzomibe, daratumumabe e dexametasona (KdD) com carfilzomibe e dexametasona (Kd) em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário.

O estudo CANDOR randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3, pacientes (com idade ≥ 18 anos) com mieloma múltiplo recidivante ou refratário, pelo menos uma resposta parcial entre uma e três terapias anteriores, e O status de desempenho do Cooperative Oncology

Group de 0-2 foi recrutado em 102 centros médicos em todo o mundo e designado aleatoriamente (2:1) por voz interativa ou software de resposta da Web para receber KdD ou Kd. Os participantes foram estratificados por estágio da doença, inibidor de proteassoma anterior ou exposição a anticorpo anti-CD38 e número de terapias anteriores. Todos os pacientes receberam infusões intravenosas de carfilzomibe duas vezes por semana a 56 mg/m² (20 mg/m² nos dias 1 e 2 durante o ciclo 1) nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de cada ciclo de 28 dias. Daratumumabe (8 mg/kg) foi administrado por via intravenosa nos dias 1 e 2 do ciclo 1 e a 16 mg/kg semanalmente nas doses restantes dos primeiros dois ciclos, depois a cada 2 semanas por quatro ciclos (ciclos 3-6) e a cada 4 semanas depois disso. Os pacientes receberam 40 mg de dexametasona semanalmente (20 mg para pacientes >75 anos). Esta análise foi uma análise interina pré-planejada para a sobrevida global; no entanto, no momento do corte de dados, os dados de sobrevida global não estavam maduros. O endpoint primário foi a sobrevida livre de progressão. Aqui, fornecemos dados atualizados de sobrevida livre de progressão, avaliados centralmente pelo Onyx Response Computer Algorithm na população com intenção de tratar, com 11 meses de acompanhamento adicional. Os eventos adversos foram avaliados na população de segurança, que incluiu todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do tratamento experimental.

Entre 13 de junho de 2017 e 25 de junho de 2018, 466 pacientes foram inscritos, dos quais 312 receberam KdD e 154 receberam Kd. No corte de dados (15 de junho de 2020), o acompanhamento médio foi de 27,8 meses (IQR 25,6-29,5) para KdD e 27,0 meses (13,2-28,6) para Kd. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 28,6 meses (95% CI 22,7-não estimável [NE]) no grupo KdD e 15,2 meses (11,1-19,9) no grupo Kd (taxa de risco 0,59 [95% CI 0,45-0,78], log-rank p<0,0001). Os eventos adversos emergentes do tratamento na população de segurança foram consistentes com a análise primária. Eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 ou pior ocorreram em 268 (87%) pacientes no grupo KdD e 116 (76%) no grupo Kd; mais comumente trombocitopenia (76 [25%] vs 25 [16%], respectivamente), hipertensão (65 [21%] vs 23 [15%]), pneumonia (54 [18%] vs 14 [9%]), e anemia (53 [17%] vs 23 [15%]). Eventos adversos graves ocorreram em 194 (63%) pacientes com KdD e 76 (50%) com Kd. Eventos adversos que levaram à morte ocorreram em 27 (9%) pacientes no grupo KdD e sete (5%) no grupo Kd; mais comumente choque séptico (cinco [2%] contra um [1%]) e pneumonia (quatro [1%] contra nenhum). Não ocorreram novas mortes relacionadas ao tratamento desde a análise primária.

4.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Vide item anterior.

4.3. Parecer

- () Favorável
(X) Desfavorável

4.4. Conclusão Justificada: Há evidência científica de benefício de sobrevida livre de progressão e sobrevida global com KdD em pacientes com MM recidivado.

Apesar disso, a somatória do conjunto de medicamentos solicitados apresenta custo elevado, e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, no Reino Unido, não foi considerada custo-efetiva inicialmente, somente atingido este status após acordo comercial. No Canadá, não é recomendado o seu reembolso pelo mesmo motivo. Portanto, é razoável inferir que não seja, no momento, custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.

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

4.5. Referências bibliográficas:

1. Usmani, Saad Z et al. “Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.” The Lancet. Oncology vol. 23,1 (2022): 65-76. doi:10.1016/S1470-2045(21)00579-9

5.6. Outras Informações:

2. Moreau, Philippe et al. “Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma: final analysis of PLEIADES and EQUULEUS.” Blood cancer journal vol. 13,1 33. 7 Mar. 2023, doi:10.1038/s41408-023-00805-x

4.6. 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 agravamento 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