

## **NOTA TÉCNICA Nº 8173/2024 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5002225-55.2024.4.03.6107
- 1.3. Data da Solicitação: 05/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 13.12.2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 30/04/1966 - 58 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Penápolis/SP
- 2.4. Histórico da doença: Mieloma Múltiplo – CID10 C90.0

### **3. Descrição da Tecnologia**

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**LENALIDOMIDA 25MG**  
**DARATUMUMABE 1800MG**
- 3.2. Princípio Ativo: os mesmos
- 3.3. Registro na ANVISA: 1004314420035, 1123634140011
- 3.4. 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.  
Transplante de medula óssea está disponível no SUS.
- 3.5. 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.
- 3.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: lenalidomida sim; daratumumabe não
- 3.7. Recomendações da CONITEC: Não Recomendado.

### **4. Discussão e Conclusão**

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

Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que envolve plasmócitos. Não existe cura para pacientes com MM. As terapias antineoplásicas objetivam aumento da sobrevida. No entanto, a taxa de recaída da doença permanece alta mesmo quando se institui o melhor tratamento possível.

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal contra CD38 com aprovação pela ANVISA e sem parecer técnico emitido pela CONITEC. A combinação do daratumumabe com a lenalidomida foi estudada em algumas publicações sobre mieloma múltiplo. Essa combinação demonstrou eficácia em alguns desfechos de pacientes com mieloma múltiplo, dentre eles um desfecho comumente apresentado com resultados positivos é o tempo de sobrevida livre de doença.

Quando a cura não é possível, objetiva-se que haja o maior tempo de sobrevida global, ou seja, o tempo total de vida da pessoa que recebeu determinado medicamento consiga ser maior do que o tempo daqueles que não o receberam. Almeja-se ainda que haja associadamente um ganho na qualidade de vida, e não somente um maior tempo de vida. Sincronicamente, como neoplasias costumam provocar diversos sintomas que prejudicam a vida da pessoa, o cuidado ainda envolverá o controle das manifestações da doença e dos tratamentos instituídos, ou seja, o estabelecimento de cuidados paliativos.

Quando não há possibilidade de cura ou de ganho da sobrevida global, os tratamentos instituídos farão, então, parte de um cuidado paliativo daquela pessoa com neoplasia. Infelizmente, isso ainda é uma conversa e uma realidade difícil com a qual médicos e pacientes têm que lidar.

Quando se desenvolve um ensaio clínico, as estimativas estatísticas prévias à sua realização e os cálculos que se seguem a partir dos dados coletados são determinados de acordo com o chamado "desfecho primário". Isso significa que um determinado ensaio clínico é programado para de fato descobrir o impacto de um tratamento sobre o desfecho primário. Aquilo que se observa nos desfechos secundários não possui necessariamente o mesmo grau de certeza estatística.

Nesse sentido, nas últimas décadas, foi frequente que os ensaios clínicos envolvendo medicamentos antineoplásicos passaram a utilizar um desfecho primário denominado "tempo livre de progressão de doença". Simultaneamente, o desfecho "ganho de sobrevida global" passou a ser um desfecho secundário dos estudos e, frequentemente, pouco discutido nas publicações. Com isso, novos antineoplásicos conseguiram gerar publicações

com resultados "positivos", indicando que eles promoveriam maior tempo livre da doença neoplásica.

A progressão da doença neoplásica é definida de acordo com o tipo de neoplasia e a publicação. Por exemplo, uma neoplasia sólida pode ser considerada como sem progressão enquanto o seu crescimento não ultrapassar uma determinada porcentagem em relação ao tempo inicial. Portanto, o tempo livre da progressão da doença representa o tempo que se passou até que aquela determinada neoplasia tenha alcançado um valor arbitrariamente definido por médicos/pesquisadores.

A ideia de que um antineoplásico possa aumentar o tempo até que haja progressão da doença neoplásica permite a elaboração de uma estratégia de propaganda interessante, tanto voltada para médicos, como para pacientes.

Contudo, sabe-se que o "tempo livre de progressão da doença" não se correlaciona com o "ganho de sobrevida", tanto que frequentemente os resultados das publicações demonstram uma discordância entre esses resultados, e foi justamente isso que motivou a retirada do "ganho de sobrevida" como o desfecho primário. Sendo assim, surge o questionamento de médicos, pesquisadores e até mesmo da CONITEC quando avalia novos quimioterápicos: qual seria o real benefício de se obter um aumento do "tempo livre de progressão da doença" se não há "ganho de sobrevida"?

#### 4.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A combinação de daratumumabe, lenalidomida e dexametasona mostrou aumento da sobrevida livre de progressão de doença, quando comparado a lenalidomida e dexametasona. Não houve aumento da sobrevida global, um desfecho cujo significado clínico é realmente relevante.

#### 4.3. Parecer

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

#### 4.4. Conclusão Justificada:

Ressalta-se ainda que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em

<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> ). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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:**

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf)

**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, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020 Jul;34(7):1875-1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001798; PMCID: PMC7326710.**

**Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.**

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140\\_27\\_02\\_2014.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html)

**Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.**

**Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014**

#### **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 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**