

NOTA TÉCNICA Nº 842/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.2. Origem: [REDACTED]
- 1.3. Processo nº 5000106-28.2024.4.03.6138
- 1.4. Data da Solicitação: 21/02/2024
- 1.5. Data da Resposta: 07/03/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 21/07/1952 – 71 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Barretos/SP
- 2.4. Histórico da doença: Mieloma Múltiplo – CID10 C90.0

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

Solicita-se ao corpo médico responsável pela elaboração da Nota Técnica que aborde os seguintes questionamentos:

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

Sim o medicamento está indicado para a doença que acomete o autor.

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

O paciente foi refratário ao esquema realizado no SUS.

3. 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?

Vide item anterior.

4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?

Sim.

5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?

Não.

6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.

Não consta no relatório médico.

7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?

Sim.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

LENALIDOMIDA 25 MG

DEXAMETASONA 4 MG

DARATUMUMABE 1800 MG

4.2. Registro na ANVISA:

Sim

4.3. 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.

4.4. 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.

4.5. Recomendações da CONITEC: Não Recomendado.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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.

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.

Ressalta-se 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

NÃO

Réu:

SUS

Plano de Saúde

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, Orłowski 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:

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

Equipe NAT-Jus/SP