



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 834/2021

Vitória, 28 de julho de 2021.

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Cível e Criminal de Guarapari – MM Juiz de Direito Dr. Gustavo Marçal da Silva e Silva – sobre os medicamentos: **Daratumumabe 400 e Lenalidomida 25mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial e laudo médico emitido pelo hematologista Dr. Marcos Daniel de Deus dos Santos, em papel sem timbre, trata-se de paciente portador de mieloma múltiplo com diagnóstico em 2017, apresentando desde o início uma doença avançada, classificada como ISS III – “Durie Salmon” estágio III, o que confere mal prognóstico. Inicialmente foi tratado com 6 ciclos do protocolo Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona (CTD), mas apresentou intolerância a talidomida, passando a receber protocolo Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona (VCD). Em maio/2018 apresentou recaída da doença e foi submetido a transplante autólogo de medula óssea em setembro/2019, alcançando resposta parcial. Em 2020 apresentou nova recaída da doença, e por terem sido esgotadas as possibilidades oferecidas pelo SUS, foi indicado o uso do protocolo POLLUX com os medicamentos Daratumumabe 400 e Lenalidomida 25mg.
2. Consta formulário para pedido judicial em saúde preenchido pelo médico supracitado, com informações de mesmo teor.
3. Consta Decisão SESA/GEAF/CEFT, onde há informação de que paciente está em tratamento no HUCAM, que é um UNACON.
4. Consta prontuário médico da Prefeitura Municipal de Guarapari.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.
2. A Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
 - Unidade de Assistência de **Alta Complexidade em Oncologia (UNACON)** é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.
 - Centro de Assistência de **Alta Complexidade em Oncologia (CACON)** é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.
 - Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.
1. Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.
2. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.

3. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
4. A Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009 estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.

DA PATOLOGIA

1. O **Mieloma Múltiplo (MM)** é uma proliferação maligna de células plasmáticas derivadas de uma única célula, geralmente da medula óssea, principalmente de ossos pélvicos, coluna vertebral, costelas e crânio, formando tumores e produzindo grande quantidade de anticorpos anormais. É a segunda neoplasia hematológica mais frequente. No Brasil, sua incidência é desconhecida, principalmente porque não está contemplada nas estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (Inca), e a sobrevida mediana dos pacientes é de aproximadamente três anos, com alta variabilidade no prognóstico.
2. A causa do mieloma múltiplo permanece desconhecida, não havendo nenhum fator isolado associado de forma consistente à doença e sendo encontrada uma variedade de alterações cromossômicas em pacientes com a doença. Sabe-se, no entanto, que afeta igualmente homens e mulheres e é muito raro em crianças, adolescentes e adultos jovens, sendo mais frequente em indivíduos na faixa de 50 a 70 anos. Além disso, revelou-se maior incidência em indivíduos expostos à radiação nuclear e algumas substâncias, como derivados do petróleo. Outras possíveis causas que se encontram em



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

investigação são as infecções por HIV, vírus da hepatite, citomegalovírus mutado, dentre outros.

3. Pelos critérios recomendados pelo *International Myeloma Working Group*, os pacientes com MM são classificados como: assintomáticos ou sintomáticos. Apesar dos avanços no tratamento do MM nos últimos anos, não existem evidências, até o momento, de que o MM assintomático (também conhecido como MM smoldering) deva receber tratamento ao diagnóstico. Nestes pacientes a mediana de progressão para doença sintomática é de dois a três anos, havendo tempo para indicar tratamento quando surgirem os sintomas.
4. O paciente com sintomas normalmente apresentam: anemia, hipercalcemia (elevação da taxa de cálcio sanguíneo), alteração da função renal, presença de lesões líticas ou plasmocitoma extramedular, aumento progressivo do componente M no soro e/ou urina. Neste caso, o tratamento deve ser iniciado imediatamente.

DO TRATAMENTO

1. Os doentes com **mieloma múltiplo** (MM) sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. Deve-se considerar que, na população mais idosa e em doentes com múltiplas comorbidades, a tolerância do tratamento é menor, necessitando modificações de dose para reduzir os efeitos secundários tóxicos e evitar interrupções precoces do tratamento, as quais podem eventualmente conduzir a uma diminuição da sua eficácia.

1.1 Quimioterapia de primeira linha: Os seguintes medicamentos possuem atividade clínica anti-mieloma e podem ser igualmente usados na poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações: **bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida**. Doentes elegíveis para transplante de TCTH devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorrredutora, sem melfalano, com o esquema



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguido por coleta de células-tronco hematopoéticas e quimioterapia em alta dose com TCTH.

1.2 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH): O principal objetivo do TCTH é melhorar a resposta terapêutica alcançada com a quimioterapia de primeira linha. Por sua vez, a qualidade da resposta obtida com a quimioterapia antineoplásica é associada significativamente à sobrevida livre de eventos e sobrevida global, sendo que a sobrevida global dos pacientes com resposta completa antes do TCTH era melhor do que a dos pacientes com resposta parcial.

1.3 Tratamento do mieloma múltiplo recidivado: Apesar do aumento da sobrevida global e do prolongamento do tempo para a primeira recaída com a quimioterapia de primeira linha, TCTH autólogo e quimioterapia de manutenção, a recidiva é inevitável e o MM continua sendo uma doença incurável. Opções de tratamento para MM recidivado ou refratário à quimioterapia 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. A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios. Não se encontra estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado. Para a seleção da conduta terapêutica, é importante considerar a possibilidade de seleção clonal após recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o paciente, tais como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades.

1.4 Quimioterapia de manutenção: Quimioterapia de “consolidação” ou “manutenção” após TCTH autólogo ou quimioterapia de primeira linha teria por objetivos aumentar o tempo para progressão tumoral e a sobrevida global. Recomenda-se a quimioterapia de manutenção apenas para doentes submetidos a TCTH, pois ensaios clínicos não demonstram inequivocamente benefício para essa quimioterapia nos doentes tratados apenas por quimioterapia, e o esquema



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

quimioterápico indicado é a monoterapia com talidomida (100 mg ao dia), que deve ser mantida por até 12 meses.

DO PLEITO

1. **Daratumumabe:** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer da medula óssea denominado mieloma múltiplo:

1.1 em combinação com bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes que receberam pelo menos um tratamento anterior para mieloma múltiplo.

1.2 de maneira isolada, em pacientes que receberam anteriormente pelo menos três medicamentos para tratar o mieloma múltiplo, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador, ou que não responderam ao tratamento com um inibidor de proteassoma ou um agente imunomodulador.

1.3 O daratumumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 kappa que se liga à proteína CD38 expressa em nível alto na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células tumorais de mieloma múltiplo, assim como outros tipos de células e tecidos em vários níveis. A proteína CD38 tem várias funções tais como adesão mediada ao receptor, sinalização e atividade enzimática. O daratumumabe mostrou ser um inibidor potente do crescimento in vitro de células tumorais que expressam CD38.

2. **Lenalidomida 25mg (Revlimid®):** A lenalidomida, uma substância **análoga à talidomida**, é um agente imunomodulador com propriedades antiangiogênica e antineoplásica. Foi aprovado no Brasil pela ANVISA em 26/12/17. No Brasil, O Revlimid® foi registrado (nº 19614002) na forma de cápsulas nas concentrações de 2,5mg, 5 mg, 10 mg e 25mg. Foi aprovada pela ANVISA em 11/02/19 a indicação para tratamento do mieloma múltiplo. Está indicado para:

2.1 Mieloma múltiplo:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- em terapia combinada, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante.
- em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.
- em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.

2.2 Síndrome mielodisplásica:

- indicado para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

III – DISCUSSÃO

1. Primeiramente, cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. **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.**
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos, podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente ou muito superior (havendo uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos).
4. **No presente caso, na documentação juntada aos autos consta informação de que o paciente está em tratamento no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, o qual está credenciado como CACON/UNACON, no entanto os documentos de origem médica que solicitam os medicamentos Daratumumabe e Lenalidomida foram emitidos em papel sem timbre.**
5. Atualmente o Sistema Único de Saúde (SUS) tem disponível para o tratamento do mieloma múltiplo os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo no SUS, **as opções de tratamento para MM recidivado ou refratário à quimioterapia 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.** A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6. A busca na literatura localizou uma revisão sistemática que incluiu apenas dois estudos com 704 pacientes estudados. Existe evidência que a Lenalidomida prolonga o tempo para progressão (piora) da doença em média por mais 5 meses se comparado ao tratamento convencional, e a sobrevida geral também aproximadamente em 5 meses. O tratamento é, portanto, apenas paliativo.
7. Apesar de sua aplicação clínica no tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante, a lenalidomida é uma droga de alta toxicidade, como ocorre com a talidomida. Todavia, uma das vantagens reconhecidas dessa droga é uma menor incidência de neuropatia periférica, quando comparada a outras drogas. Em contrapartida, a própria bula do medicamento registrada pela EMEA é que a lenalidomida se encontra estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves.
8. Assim, os poucos estudos disponíveis até o momento ainda possuem limitações, sendo comparados com placebo ou de curta duração, ou ainda financiados pela indústria (conflitos de interesses), **sendo necessários estudos com métodos de melhor qualidade para comprovar sua superioridade à dexametasona e às outras terapias já estabelecidas**.
9. Além de não haver evidência científica de que a lenalidomida seja clinicamente superior à talidomida, os custos de regimes terapêuticos à base da lenalidomida são muito mais elevados. Análises de custo-efetividade realizados em outros países mostram que esquemas com a lenalidomida envolvem custos substancialmente mais altos para benefícios equivalentes.
10. No tocante ao medicamento **Daratumumabe**, esclarecemos que são escassos os estudos que avaliam a eficácia do mesmo no tratamento do mieloma múltiplo. Em estudo de fase 2 patrocinado pelo laboratório fabricante do medicamento Janssen Research & Development, a administração de Daratumumab em monoterapia mostrou eficácia em pacientes com mieloma múltiplo, pré-tratados e refratários com um perfil de segurança favorável nesta população de pacientes.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

11. Outros poucos estudos avaliaram que o daratumumabe mostrou ser eficaz quando utilizado nos regimes com tripla combinação, aumentando o tempo de sobrevida livre de progressão nos pacientes com mieloma refratário/ recidivado ou em pacientes recém diagnosticados inelegíveis ao transplante de células hematopoiéticas.
12. No entanto, apesar de sua aplicação clínica no tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante, estar recentemente aprovada pela ANVISA (janeiro 2017), os estudos encontrados por este Núcleo são escassos e com evidências limitadas, assim como seu uso é para tratamento paliativo.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, considerando a gravidade e refratariedade do quadro clínico do paciente; considerando que já foi submetido a outros tratamentos, inclusive transplante autólogo de medula óssea, sem resposta e com progressão da doença, pontuamos que o esquema farmacoterapêutico em questão está sendo indicado como uma terapêutica paliativa, **ou seja, que pode promover um aumento de sobrevida livre de progressão, porém não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**
2. Considerando que os medicamentos pleiteados não são capazes de mudar o prognóstico do paciente e de não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida com o uso dos mesmos, **é importante que o requerente seja avaliado em serviço credenciado no SUS e habilitado em oncologia, e seja submetido a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível.**
3. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam os medicamentos pleiteados foram emitidos em papel sem timbre, entende-se que para receber todo o tratamento necessário para a patologia que o acomete através do SUS, reforçamos que **é imprescindível que o paciente esteja cadastrado e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, e que a**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.

- 4. Por fim, esclarecemos que caso o paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo os medicamentos prescritos pelo médico assistente.**



REFERÊNCIAS

COLLEONI, G.W.B. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n.1, 2007.

FIOCRUZ – ENSP. Novos análogos da talidomida, segurança e eficácia semelhantes e custo muito mais alto. Disponível em: <<http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/5845>>. Acesso em: 28 julho 2021.

Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/245/CN-01154245/frame.html>. Acesso em: 28 julho 2021.

DARATUMUMABE. Tratamento do Mieloma Múltiplo. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=32d2fcaa3ec2dc634c5cff96fbaacb83ab665fa>. Acesso em: 28 julho 2021.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Bula do medicamento registrada na ANVISA. Disponível em: http://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/product/pdf/dalinvi_pubo1_vp.pdf . Acesso em: 28 julho 2021.

RUNCIE, K. D.; MARK, T. M. Novel Induction Regimens in Multiple Myeloma. **Curr Hematol Malig Rep**. 2015 Aug 15. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275667>>. Acesso em: 28 julho 2021.

HUNGRIA, Vania T. M.. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, vol.29, n.1, pp. 48-53, 2007. Acesso em: 28 julho 2021.

PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.** Disponível em: http://www.oncoguia.org.br/pub//10_advocacy/DDT_Mieloma_Multiplo_Anexo.pdf. Acesso em: 28 julho 2021.

Lenalidomida para o tratamento de mieloma múltiplo. Disponível em: <http://www.unimedfesp.coop.br/caju/capitulo_46.html>. Acesso em: 28 julho 2021.

LENALIDOMIDA. Bula do medicamento. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf>. Acesso em: 28 julho 2021.