



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 576/2019

Vitória, 11 de abril de 2019.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Laranja da Terra – MM. Juiz de Direito Dr. Izaqueu Lourenço da Silva Júnior – sobre o fornecimento do medicamento: **Plerixafor 20 mg/ml (Mozobil®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial e documentos médicos, trata-se de paciente nascida em 15/10/1957, com diagnóstico de mieloma múltiplo, apresentou falha primária de mobilização de células-tronco hematopoiéticas periféricas com Filgastrin. Necessita do agente mobilizador plerixafor para viabilizar a coleta de células-tronco hematopoiéticas periféricas objetivando transplante autólogo de células hematopoiéticas periféricas no Hospital Santa Rita de Cássia. Solicita então a liberação de plerixafor na quantidade de 02 frascos, para ser usado em associação com G-CSF.

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.



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

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.
3. **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.**
4. 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 deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos têm 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.



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

6. 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 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)



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

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 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 [93,123,124]. Por sua vez, a qualidade da resposta obtida com a quimioterapia



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

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

DO PLEITO

1. **Plerixafor 20 mg/ml (Mozobil®)**: é indicado, em combinação com o fator



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

estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células-tronco hematopoiéticas (CTH) para o sangue periférico, para coleta e posterior transplante autólogo em pacientes com linfoma não Hodgkin ou mieloma múltiplo.

1.1. O plerixafor é um antagonista seletivo do receptor CXCR4 de quimiocinas e inibe a ligação de seu ligante cognato, o fator derivado de célula estromal-1 α (SDF-1 α), também conhecido como CXCL12. O SDF-1 α e o CXCR4 são reconhecidos por exercerem papéis reguladores chaves no trânsito e fixação de células tronco hematopoiéticas humanas (CTHs) na medula óssea. As células-tronco hematopoiéticas expressam o CXCR4 e são conhecidas por migrarem para a medula óssea por um efeito de quimiotaxia do SDF-1 α que é produzido localmente pelas células estromais da medula óssea. Uma vez na medula óssea, os receptores das células-tronco hematopoiéticas agem ajudando a “ancorar” essas células à matriz da medula óssea, seja diretamente via SDF-1 α ou através da indução de outras moléculas de adesão. A leucocitose induzida pelo plerixafor e as elevações nos níveis de células progenitoras hematopoiéticas circulantes são consideradas resultantes da quebra da ligação do CXCR4 ao seu ligante cognato, resultando no aparecimento tanto de células maduras quanto de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes na circulação sistêmica. As células CD34+ mobilizadas por MOZOBIL são funcionais e capazes de enxerto com capacidade de reprodução e repovoamento por longo prazo.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

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.



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

cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

2. **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.**
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 e demais medicamentos utilizados durante o tratamento, **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, **podemos inferir que a paciente está sendo acompanhada e em tratamento em um hospital cadastrado como CACON, Hospital Santa Rita de Cássia**, a quem caberia a disponibilização de todo o tratamento necessário à paciente, **de forma INTEGRAL e INTEGRADA.**
5. O transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas é considerado um tratamento padrão para muitos pacientes com MM. O transplante bem sucedido depende de uma adequada mobilização de células CD34+. Existem várias estratégias de mobilização, mas o mais comum são o uso de filgrastim (fator de estimulação de colônias de granulócitos; G-CSF) isoladamente ou em combinação com quimioterapia. Estas terapias podem mobilizar um número suficiente de células em 70 a 80% dos pacientes em primeira tentativa, mas um número significativo dos pacientes necessita de um meio alternativo de mobilização. Relatórios anteriores demonstraram taxas de sucesso de remobilização de 20 a 50%. Estas estratégias de remobilização têm historicamente incluído doses mais elevadas de filgrastim, pegfilgrastim, a combinação



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

de quimioterapia com filgrastim ou filgrastim com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, tais como molgramostim e sargramostim (fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos; GM-CSF), de acordo com o diagnóstico, o estado da doença e método de mobilização primária.

6. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os medicamentos filgrastim (G-CSF) e molgramostim (GM-CSF) para o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais. É disponibilizada ainda a quimioterapia de segunda linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas ou primeira linha para os pacientes com indicação de transplante autólogo de células hematopoiéticas.
7. O **plerixafor** pleiteado, é indicado em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células estaminais hematopoiéticas para o sangue periférico, para posterior transplante autólogo em pacientes com Linfoma Não Hodgkin (LNH) e Mieloma Múltiplo (MM), com registro na ANVISA, EMA e FDA.
8. De acordo com Parecer Técnico do CCATES, os resultados encontrados nas revisões sistemáticas sugerem que a associação de plerixafor a terapia com G-CSF melhora a mobilização das células hematopoiéticas estaminais para o transplante autólogo em pacientes com linfoma, mas que apresenta menor resultado em pacientes com mieloma. Observa-se que essa melhora pode ser obtida também através do aumento da dose do G-CSF ou com a associação com a quimioterapia ao G-CSF. As revisões sistemáticas apresentam como limitações o fato de que poucos estudos avaliaram o uso de plerixafor. A maior parte dos estudos incluídos contou com financiamento do fabricante, apresentaram variação na qualidade metodológica e não obtiveram dados conclusivos em termos de segurança e sobrevida, desfechos importantes a serem avaliados.
9. Foram identificados como preditores de má mobilização, indivíduos com idade superior a 60 anos e/ou quimioterapia mielo supressiva prévia e/ou quimioterapia



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

extensa prévia e/ou um pico de circulação de contagem de células estaminais inferior a 20 células estaminais / microlitro.

10. De acordo com relato médico a paciente teve falha na mobilização para coleta de células tronco hematopoiéticas com uso de fator estimulante de colônias de granulócitos (filgastrina).
11. **Frente ao exposto, considerando que não há terapia curativa para mieloma múltiplo, e que todas as opções de tratamento devem ser testadas; considerando que Plerixafor aumenta a mobilização de células estaminais hematopoiéticas em pacientes com linfoma e mieloma, o que também foi observado com aumento de dose do G-CSF ou a associação de G-CSF com quimioterapia para posterior transplante autólogo e que não há nenhum resultado definitivo quanto a melhor sequência de tratamento; conclui-se que o tratamento proposto consiste em uma alternativa terapêutica para o caso em tela.**
12. Reforçamos que cabe ao local credenciado como CACON (no presente caso, o Hospital Santa Rita de Cássia – Vitória/ES) o seguimento no tratamento da paciente/impetrante, de acordo com a Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnóstico, **TRATAMENTO, Reabilitação e Cuidados Paliativos**”, com o **fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA (que vai inclusive além do fornecimento de medicamentos).**

[REDACTED]



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

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. **Parecer Técnico-Científico:** Uso do bortezomibe no tratamento do mieloma múltiplo refratário. Brasília – DF. Novembro/2010.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Parecer da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 095/2009 ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS:** evidências para o tratamento oncológico. Vitória, abril 2010.

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: 11 de abril 2019.

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

Bula PLERIXAFOR (MOZOBIL®) 24MG/1,2ML. Disponível:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11017702014&pIdAnexo=2352308. Acesso em: 11 de abril 2019.

Plerixafor para pacientes com indicação de transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. Disponível em:
http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492433851.pdf. Acesso em: 11 de abril 2019.