



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 0951/2019

Vitória, 24 de junho de 2019

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Criminal da Fazenda Pública da Comarca de Vitória, MM^a Juíza de Direito Nilda Marcia de A. Araújo, sobre o medicamento: **Lenalidomida 25mg (Revlimid®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição Inicial, o Autor é portador de Mieloma Múltiplo sendo diagnosticado desde agosto de 2013. Já foi submetido a vários tipos de tratamentos, inclusive com auto-transplante de medula óssea e quimioterapia, através de decisão judicial passou a tomar o medicamento de daratumumab, estando atualmente tomando a medicação denominada de talidomida. Contudo, a referida medicação não está sendo suficiente para o tratamento, e encontra sem condições de radioterapia no momento. Necessita do medicamento denominado lenalidomida 25mg, que atualmente é aprovado na ANVISA. Solicitou administrativamente tendo o seu pedido negado, sob o fundamento de inexistência de oferta dese medicamento pelo Estado.
2. Às fls. 15 consta laudo médico em papel timbrado do Hospital Cassiano Antônio de Moraes, emitido em 12/03/2019, pelo Dr. Volmar Belisário Filho, informando que o paciente apresenta diagnóstico de mieloma múltiplo IgG lambda, vem recebendo ultimamente tratamento com daratumumab como parte do protocolo DVD (daratumumab, bortezomibe, dexametasona), evoluindo com nova progressão da doença caracterizada por aumento do componente monoclonal no sangue periférico e



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

dor óssea ao nível da bacia e em membro inferior D, dependente de morfina e analgésicos orais. Diante da refratariedade da doença, sem condições de radioterapia no momento, solicito análise desta farmácia, quanto à possibilidade de fornecimento de lenalidomida na dose de 25mg/d por 21 dias, mensal. Ressalto que tal imunomodulador foi o único medicamento ao qual o paciente ainda não foi exposto, podendo contribuir para melhora do quadro do paciente no momento.

3. Às fls. 16 consta prescrição médica em papel timbrado do Hospital Cassiano Antônio de Moraes do medicamento lenalidomida 25mg.
4. Às fls. 18 consta laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos junto ao SUS, 12/03/19, Lenalidomida (Revlimid®) 25mg, C90.0 mieloma múltiplo. Paciente com diagnóstico de mieloma múltiplo, 51 anos, refratário a outras modalidades terapêuticas, com nova progressão da doença em uso de daratumumab.
5. Às fls. 19 consta formulário para prescrição de medicamentos /fórmulas nutricionais não padronizados no SUS.
6. Às fls. 22 e 23 constam resultados de exames laboratoriais.
7. Às fls. 25 à 28, consta Parecer Técnico da GEAF/CEFT indeferindo a solicitação.
8. Às fls. 30 consta publicação do portal da ANVISA.

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



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

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 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.
 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



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

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 neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas.
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 cromossomais 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) 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 acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores



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

5. 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. 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.



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

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. **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



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

tratamento do mieloma múltiplo. Está indicado para:

Mieloma múltiplo:

- 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.

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.** Assim, a partir



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

- 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.
2. 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).
 3. **No presente caso, na documentação juntada aos autos consta informação de que o paciente está em tratamento no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), o qual está credenciado como CACON/UNACON, a quem cabe a disponibilização de todo o tratamento necessário a paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA independente do valor individual.**
 4. Todavia, 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. **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.
 5. 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



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

tratamento convencional, e a sobrevida geral também aproximadamente em 5 meses. O tratamento é, portanto, apenas paliativo.

6. 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.
7. 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**.
8. 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.
9. **Assim, devem ser considerados os custos e os benefícios no uso dessa droga e o risco de cada paciente.**

IV – CONCLUSÃO

1. Considerando que o medicamento pleiteado é um análogo da talidomida; considerando que o paciente já foi submetido a vários tipos de tratamentos, inclusive com auto-transplante de medula óssea e quimioterapia; considerando que o Requerente está em



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

uso de esquema de tratamento com o medicamento talidomida sem boa resposta; considerando as evidências limitadas sobre a eficácia e segurança da Lenalidomida, ou seja, não ter sido demonstrado por estudos clínicos (adequadamente planejados e conduzidos) que, comparado ao protótipo (talidomida), o emprego do novo análogo em esquemas terapêuticos (para mieloma múltiplo e outras condições) traz benefícios clínicos adicionais ao paciente, **este Núcleo entende que a responsabilidade pela utilização desse medicamento é exclusiva do médico prescritor.**

2. Pontuamos, por fim, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON/UNACON as instituições de saúde têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica), devendo o próprio CACON/UNACON gerir os recursos recebidos pelas APACs, sendo que, qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON/UNACON e o Ministério da Saúde intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo aos pacientes.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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.

ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em:
<http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp>.
Acesso em: 25 de junho de 2019.

LENALIDOMIDA. **Revlimid®** Disponível em:
file:///D:/SW_Users/PJES/Pictures/Downloads/bula_1561488000391.pdf. Acesso em: 25 de junho 2019.

Lenalidomida para o tratamento de mieloma múltiplo. Disponível em:
<http://www.unimedfesp.coop.br/caju/capitulo_46.html>. Acesso em: 25 de junho 2019.

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: 25 de junho 2019.



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

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: 10 de out. 2016.