



Grupo Técnico - Medicamentos Adjuvantes e para
Tratamento de Efeitos Colaterais e Efeitos Adversos

28/04/2014

COSAÚDE – 3ª. Reunião

- Pauta da 3ª. Reunião:

1. Informes

2. Leitura da Ata da 2ª. reunião

3. Contribuições recebidas:

- UNIDAS - CAPESESP

- UNIMED do Brasil – Sociedade Brasileira de Cancerologia

Sexta 25/04: Fenasaúde e Oncoguia

4. Revisão das Propostas de Diretrizes de Utilização - DUTs para Medicamentos Adjuvantes e Tratamento dos Efeitos Colaterais e Efeitos Adversos



**LEITURA E APROVAÇÃO DA ATA DA SEGUNDA
REUNIÃO DO GT COSAÚDE – 15/04**



PROPOSTAS DE DUTs

1. **Terapia para anemia com estimuladores da eritropoiese**
2. **Terapia para profilaxia e tratamento de infecções**
3. **Terapia para diarreia**
4. **Terapia para dor neuropática**
5. **Terapia para profilaxia e tratamento da neutropenia com fatores de crescimento de colônias de granulócitos**
6. **Terapia para profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos**
7. **Terapia para profilaxia e tratamento do rash cutâneo**
8. **Terapia para profilaxia do tromboembolismo**



DUT ANEMIA

1. Cobertura obrigatória de Agentes Estimuladores da Eritropoiese para os casos de anemia concomitante a tratamento de quimioterapia, nos casos de concentrações decrescentes de hemoglobina e níveis inferiores a 10g/dL, como forma de evitar transfusões.

Sugestão Unidas: ERITROPOETINA

Sustentando nos estudos PREPARE e GOG-191, além da metanálise sobre o tema (JAMA 2008; 27; 299: 914-24), que descreve AUMENTO da mortalidade e fenômenos tromboembólicos em pacientes com tumores sólidos recebendo SUPORTE ERITROPOÉTICO, somente se considera indicação sustentável para medicamento solicitado nos casos de preenchimento todos os critérios a seguir:

1. Hemoglobina < 10 m/dl
2. Sintomas decorrentes da anemia
3. Contra-indicação formal a terapia transfusional
4. Não se trate de tratamento com objetivo curativo ou adjuvante
5. Assinatura de termo de consentimento informado e esclarecido

Se não houver resposta após 12 semanas, não é contemplada CONTINUAÇÃO do medicamento.



**ANS: Referência artigo ASCO anexo
com marcação**

DUT ANEMIA

Sugestão Oncoguia: Concordo com explicitar que somente pode ser usado em pacientes cujo objetivo não tem intenção curativa. Consentimento informado os bancos de sangue já exigem, não vejo porque deva haver um segundo enviado às operadoras, não faz sentido. Contra-indicação à transfusão é uma definição tênue... preferência de paciente é contra-indicação?

Sugestão Fenasaúde: (1) Especificar a via de administração dos medicamentos cuja cobertura será obrigatória.

(2) Especificar os casos em que a transfusão sanguínea é contraindicada. Por exemplo: Púrpura Trombocitopênica Trombótica – PTT; Trombocitopenia induzida por Heparina – HIT; Púrpura Trombocitopênica Imune.

(3) A especificação de níveis de hemoglobina inferiores a 10g/dl como indicação do uso dos estimuladores da eritropoiese não está de acordo com as revisões sistemáticas sobre o uso desse tipo de estimulação.



DUT ANEMIA

Sugestão Fenasúde: (4) Em geral, quando há perda aguda de sangue que represente mais de 30% a 40% da volemia (cerca de 2.000 ml no adulto), ou em situações peri-operatórias, recomenda-se, além da reposição rápida de volume, transfusão de hemácias. Transfusões não são indicadas quando a hemoglobina (Hb) atual ou prevista está acima de 10 g/dl. Por outro lado, Hb < 7 g/dl indica reposição proporcional à taxa de perda. Para Hb entre 7 g/dl e 10 g/dl, a indicação deve ser individualizada. Pacientes que não toleram bem a anemia, por exemplo, idosos (> 65 anos), cardiopatas e pneumopatas graves, devem ser transfundidos quando a sua hemoglobina é menor que 8 g/dl. Na anemia crônica, deve-se procurar manter níveis de hemoglobina acima da concentração mínima em que o paciente fica assintomático, em geral acima de 8 g/dl.²

(5) Ressalte-se, ainda, que atualmente existem controvérsias relacionadas ao tratamento da anemia em pacientes portadores de câncer. Assim, é muito fundamental que a DUT esteja alinhada com as melhores práticas para garantir a segurança do paciente no uso dos agentes estimulantes da eritropoiese e do ferro intravenoso, considerando, entre outros fatores, os efeitos a curto e longo prazo destes suplementos.

DUT ANTIBIÓTICOS

1. Cobertura obrigatória de antibióticos (medicamentos antibacterianos, antifúngicos e antivirais) na profilaxia primária ou secundária de infecções relacionadas ao uso de antineoplásico, em pacientes de risco intermediário ou alto.
2. Cobertura obrigatória de antibióticos (medicamentos antibacterianos, antifúngicos e antivirais) no tratamento de infecções relacionadas ao uso de antineoplásico.



Sugestão

- Sugestão Unidas: ANTIBIÓTICO PROFILÁTICO

Segundo o especialista, não existe NENHUM estudo com uso de antibioticoprofilaxia pós quimioterapia.

Nenhuma diretriz sustenta seu uso. Sugere excluir.

ANS: Referência artigo NCCN: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections anexo com marcação



Sugestão

- Sugestão Oncoguia: ANTIBIÓTICO PROFILÁTICO - esta afirmação somente é verdadeira para esquemas com antineoplásicos orais exclusivos. Para tratamentos oncológicos que incluem antineoplásicos endovenosos, há inúmeros protocolos que exigem profilaxia. Sugiro ver os de mieloma, linfoma, leucemias, esquemas agressivos de adjuvância em mama (como TAC, já pouco usado).
- Sugestão Fenasaúde: (1) Especificar a via de administração dos medicamentos cuja cobertura será obrigatória.
(2) Importante definir o que são os “pacientes em risco intermediário ou alto”.
(3) O tratamento profilático deve ser garantido no Rol?
(4) Qual será o parâmetro para identificar as infecções relacionadas ao uso do antineoplásico oral? Seriam aquelas descritas nas bulas dos medicamentos como possíveis ou prováveis?

DUT DIARRÉIA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

1. Cobertura obrigatória de antidiarréico para pacientes com diarreia relacionada ao uso de antineoplásicos.
- Sugestão FenaSaúde: Questionamentos e contribuições da FenaSaúde: É importante vincular a previsibilidade de ocorrência do efeito adverso ao uso de determinado antineoplásico na DUT, objetivando esclarecer se a cobertura será restrita aos casos em que na bula do antineoplásico estiver especificado que há risco médio ou alto de ocorrência de diarreia? Ou contemplará qualquer episódio de diarreia, mesmo quando este não for um efeito previsto na bula do antineoplásico?



DUT DE DOR NEUROPÁTICA

1. Cobertura obrigatória de analgésicos, opiáceos e derivados, de acordo com prescrição médica, processo doloroso relacionado com o tratamento antineoplásico.

Sugestão Oncoguia: aqui sim, eu acho extremamente difícil definir que a dor seja decorrente do tratamento. Este item eu excluiria.

Sugestão FenaSaúde: (1) Qual será o parâmetro/indicador de avaliação da dor neuropática? Será de acordo com o nível, por exemplo, Questionário McGill, Questionário DN4? Ou qualquer ocorrência de dor neuropática estará coberta? (2) É importante vincular a previsibilidade de ocorrência do efeito adverso ao uso de determinado antineoplásico na DUT, objetivando esclarecer se a cobertura será restrita aos casos em que na bula do antineoplásico estiver especificado que há risco médio ou alto de ocorrência de dor neuropática? Ou contemplará qualquer episódio de dor neuropática, mesmo quando este não for um efeito previsto na bula do antineoplásico?



DUT FATORES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS

1. Cobertura obrigatória na profilaxia da neutropenia febril relacionada ao uso de antineoplásico , quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
 - a) na profilaxia primária da neutropenia febril de pacientes cujo ciclo anterior de quimioterapia tenha ocorrido com a dose limite para evento neutropênico e não haja intenção de diminuição da dose no próximo ciclo;
 - b) na profilaxia primária da neutropenia febril de pacientes com alto risco (> 20% de risco para neutropenia febril)
 - c) na profilaxia primária da neutropenia febril de pacientes com risco intermediário (> 10% e < 20% de risco para neutropenia febril) em que este risco seja determinado por fatores inerentes ao paciente e que sejam inalteráveis.
 - d) na profilaxia secundária da neutropenia febril de pacientes que já apresentaram episódio anterior de neutropenia febril.



DUT FATORES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS

2. Cobertura obrigatória para os casos de neutropenia febril relacionado ao uso de antineoplásico oral, quando o paciente já estiver em uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos e forem preenchidos todos os critérios do grupo I e um dos critérios do grupo II:

Grupo I

- a) uma medida de temperatura $\geq 38,30^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por mais de 1h;
- b) neutropenia ≤ 500 neutrófilos/mcL ou < 1000 neutrófilos/mcL com probabilidade de queda até ≤ 500 neutrófilos/mcL ao longo das 48h seguintes.

Grupo II

- a) paciente já estiver em uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos
- b) paciente ainda não fez uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos e apresenta fatores de risco para complicações associadas a infecção



DUT FATORES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS

Obs: O uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos é contraindicado para pacientes em tratamento concomitante com quimioterápicos e radioterapia.



Sugestão Unidas: NEUTROPENIA FEBRIL

- Sugestão Unidas: NEUTROPENIA FEBRIL
- Disse que tem um erro grave.
- NEUTROPENIA em ciclo prévio NÃO é indicação de suporte com filgrastima....
- Exceto se houve FEBRE ou ATRASO documentado em ciclo em esquema CURATIVO ou ADJUVANTE.
- Suporte em esquemas PALIATIVOS... somente se estiver em vigência de infecção.....
- (recomendação da própria ASCO e amplamente difundido no projeto Chose Wisely)
- Uma forma mais simples de colocar segundo ele é:
- Filgrastima 300 µg/dia (5 dias ou até recuperação de contagens) SE:
- Em profilaxia primária naqueles protocolos adjuvantes ou curativos em que o risco de neutropenia com febre for maior do que 20%.
- Em profilaxia secundária (após episódio de neutropenia febril em ciclo anterior em protocolos que não se possa reduzir a dose): esquemas curativos ou adjuvantes
- Nos casos de neutropenia COM FEBRE
- Ref. <http://www.ico.org/cgi/reprint/JCO.2006.06.4451v2.pdf>



Sugestão da Unimed do Brasil - Soc. Bras. de Cancerologia

- Sugestão da Unimed do Brasil - Soc. Bras. de Cancerologia - Revi a DUT e acrescentei apenas uma palavra(Definição) em neutropenia febril

2.Cobertura obrigatória para os casos de neutropenia febril relacionados ao uso de antineoplásico oral, quando o paciente já estiver em uso de Fatores de Crescimento de Colônia de Granulócitos e forem preenchidos todos os critérios do grupo I e um dos critérios do grupo II:

Grupo I (Definição)

- a) uma medida de temperatura $\geq 38,30^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por mais de 1h;
- b) neutropenia ≤ 500 neutrófilos/mcL ou < 1000 neutrófilos/mcL com probabilidade de queda até ≤ 500 neutrófilos/mcL ao longo das 48h seguintes.

ANS: Referência artigos NCCN e NHS anexos com marcação



Sugestão

- Sugestão Oncoguia: Concorda com a Unidas
- Sugestão Fenasaúde: (1) Para o fornecimento do medicamento, as propostas apresentadas nos subitens dos itens 1 e 2 são pouco viáveis e algumas não viáveis, sob o ponto de vista operacional. De que forma a operadora terá a garantia de que a prescrição foi feita respeitando as condições previstas nesta DUT?
- (2) Apenas o item “observação” é passível de ser avaliado pela operadora.



DUT NÁUSEAS E VÔMITOS – TABELA DE RISCO EMETOGENICO DE ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

Antineoplásico	Nível de emetogenicidade				
	0	1	2	3	4
Abiraterona, Acetato de	X				
Anastrozol	X				
Bicalutamida	X				
Bussulfano					X
Capecitabina			X		
Ciclofosfamida				X	
Clorambucila		X			
Dasatinibe		X			
Dietilestilbestrol	X				
Erlotinibe, Cloridrato de		X			
Etoposídeo			X		
Everolimos	X				
Exemestano	X				
Fludarabina		X			
Flutamida	X				
Gefitinibe		X			
Hidroxiuréia		X			
Imatinibe	X				
Lapatinibe, Ditosilato de		X			
Letrozol	X				
Megestrol, Acetato de	X				
Melfalana *					X
Mercaptopurina	X				
Metotrexato *					X
Mitotano	X				
Nilotinibe	X				
Pazopanibe	X				
Sorafenibe			X		
Sunitinibe, Malato de			X		
Tamoxifeno, Citrato de	X				
Tegafur e uracila	X				
Temozolamida				X	
Tioguanina		X			
Topotecana, Cloridrato de			X		
Tretinoína		X			
Vemurafenib	X				

* Dependente da dose, varia de 1 a 4

Nível 1 - Risco emético mínimo: Menos de 10% dos pacientes apresentam vômitos.

Nível 2 - Risco emético baixo: 10% - 30% dos pacientes apresentam vômitos.

Nível 3-4 - Risco emético moderado: 30% - 90% dos pacientes apresentam vômitos.

Nível 5 - Risco emético alto: 90% ou mais dos pacientes apresentam vômitos.



DUT NÁUSEAS E VÔMITOS – CÁLCULO DE RISCO PARA ASSOCIAÇÕES DE ANTINEOPLÁSICOS

- Para os pacientes que estejam em uso de outros antineoplásicos associados, sejam eles orais ou venosos o cálculo de risco deve ser realizado como descrito abaixo:
 - Identificar e pontuar o antineoplásico mais emetogênico
 - Somar 1 ponto para cada outro de nível 3 ou 4
 - Somar 1 ponto para um ou mais de nível 2



DUT NÁUSEAS E VÔMITOS AGUDOS

- Cobertura obrigatória para o tratamento de náuseas ou vômitos agudos associado ao uso de antineoplásicos orais, conforme o risco emetogênico calculado e como descrito na tabela a seguir:



DUT NÁUSEAS E VÔMITOS AGUDOS

Grupo de Risco Emético	Antiemético				
Alto	5HT3	e	DEX	e	APR
Antraciclina + Ciclofosfamida (AC)	5HT4	e	DEX	e	APR
Moderado (outro que não AC)	PALO	e	DEX		
Baixo	DEX	e	5HT3	e	DRA
Mínimo	Sem profilaxia de rotina				

5HT3 = antagonista do receptor de serotonina

DEX = DEXAMETASONA

APR = APREPITANTE

PALO = PALONOSETRONA

DRA = Antagonista do receptor de dopamina



SUGESTÕES

- Questionamentos e contribuições da FenaSaúde:
- (1) Na tabela em que o “grupo de risco emético” é classificado como “mínimo”, a coluna “antiemético” indica “sem profilaxia de rotina” [linha tarjada em cinza]. Isto significa que não há necessidade de medicação? É importante deixar clara essa informação na DUT.
- (2) Na Tabela de Risco Emetogênico para Antineoplásicos Orais não há definição para as drogas classificadas com “NIVEL 0”. Assim, pode-se entender que não há indicação de utilização?
- (3) Vale ressaltar que a DUT tem finalidade regulatória, isto é, definir a forma de cobertura dos casos específicos. Sendo assim, a sua elaboração deverá sempre considerar como a operadora irá operacionalizar o acesso do que está nela descrito. Para fins de regulação da operadora, a DUT não tem aplicabilidade operacional, pois a classificação do risco emetogênico deixa a operadora totalmente dependente da especificação do prestador de serviço.



DUT NÁUSEAS E VÔMITOS TARDIOS

- Cobertura obrigatória para o tratamento de náuseas ou vômitos tardios associado ao uso de antineoplásicos, conforme o risco emetogênico calculado e como descrito na tabela a seguir:



DUT NÁUSEAS E VÔMITOS TARDIOS

Grupo de Risco Emético	Antiemético
Alto	DEX e APR
Antraciclina + Ciclofosfamida (AC)	APR
Moderado (outro que não AC)	DEX
Baixo	Sem profilaxia de rotina
Mínimo	Sem profilaxia de rotina

5HT3 = antagonista do receptor de serotonina

DEX =
DEXAMETASONA

APR =
APREPITANTE

PALO =
PALONOSETRONA

DRA = Antagonista do receptor de dopamina



SUGESTÕES

- Questionamentos e contribuições da FenaSaúde:
- (1) Na tabela em que o “grupo de risco emético” é classificado como “mínimo”, a coluna “antiemético” indica “sem profilaxia de rotina” [linha tarjada em cinza]. Isto significa que não há necessidade de medicação? É importante deixar clara essa informação na DUT.
- (2) Na Tabela de Risco Emetogênico para Antineoplásicos Orais não há definição para as drogas classificadas com “NIVEL 0”. Assim, pode-se entender que não há indicação de utilização?
- (3) Vale ressaltar que a DUT tem finalidade regulatória, isto é, definir a forma de cobertura dos casos específicos. Sendo assim, a sua elaboração deverá sempre considerar como a operadora irá operacionalizar o acesso do que está nela descrito. Para fins de regulação da operadora, a DUT não tem aplicabilidade operacional, pois a classificação do risco emetogênico deixa a operadora totalmente dependente da especificação do prestador de serviço.



DUT PREVENÇÃO DE NÁUSEAS, VÔMITOS RELACIONADOS A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

- Cobertura obrigatória para a prevenção de náuseas ou vômitos associado ao uso de antineoplásicos, conforme o risco emetogênico calculado e como descrito na tabela a seguir:



DUT PREVENÇÃO DE NÁUSEAS, VÔMITOS RELACIONADOS A AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Alto Potencial Emetogênico (> 90%)	Moderado Potencial Emetogênico (30 - 90%)	Baixo Potencial Emetogênico (10 - 30%)	Baixo Potencial Emetogênico Alto Potencial Anafilático	Mínimo Potencial Emetogênico (< 10%) Médio Potencial Anafilático	Mínimo Potencial Emetogênico (< 10%) Sem Potencial Anafilático
Adulto 1. Aprepitanto 2. Dexametasona 3. Ondansetrona ou Palonosetrona ou Granisetrona <i>Opcional</i> - Lorazepam - Omeprazol ou Ranitidina	Adulto 1. Aprepitanto 2. Dexametasona 3. Ondansetrona ou Palonosetrona ou Granisetrona Atropina <i>Opcional</i> - Lorazepam - Omeprazol ou Ranitidina	Adulto Dexametasona ou metoclopramida ^a <i>Opcional</i> - Lorazepam - Omeprazol ou Ranitidina	Adulto 1. Difenidramina 2. Hidrocortisona ou Dexametasona Paracetamol Ranitidina	Adulto Difenidramina Paracetamol	Adulto Mínimo de acordo com a clínica, podendo ser incorporado o esquema de Baixo Potencial
Esquema Pediátrico ¹ 1. Ondansetrona ou Granisetrona 2. Dexametasona ¹	Esquema Pediátrico ¹ 1. Ondansetrona ou Granisetrona ^{5,6} 2. Dexametasona ¹	Esquema Pediátrico ¹ Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.	Esquema Pediátrico ¹ Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.	Esquema Pediátrico ¹ Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.	Esquema Pediátrico ¹ Nenhuma recomendação devido à falta de estudos. Adotar protocolo similar ao dos adultos, sendo a dose passível de ajuste.

SUGESTÕES

- Questionamentos e contribuições da FenaSaúde:
O tratamento profilático deve ser garantido no Rol?



DUT DE NÁUSEAS E VÔMITOS ANTECIPATÓRIOS

- Cobertura obrigatória de alprazolam e/ou lorazepam para náuseas e vômitos antecipatórios associado ao uso de antineoplásicos.



SUGESTÕES

- Questionamentos e contribuições da FenaSaúde: Como a operadora fará a regulação desta DUT? Será necessária uma avaliação psiquiátrica ou psicológica com relatório descritivo do profissional de saúde?



DUT DE TRATAMENTO DE RESGATE PARA NÁUSEAS E VÔMITOS

- Cobertura obrigatória de metoclopramida e/ou dolasetrona e/ou ondansetrona e/ou granisetrona e/ou haloperidol e/ou dexametosana e/ou prometazina e/ou olanzapina para o tratamento de resgate de náuseas e vômitos associado ao uso de antineoplásicos.



DUT RASH CUTÂNEO

- Cobertura obrigatória de antibióticos (tópicos e/ou via oral) e/ou corticóide tópico com ou sem antibiótico para pacientes com rash cutâneo relacionado ao uso de antineoplásicos.

Questionamentos e contribuições da FenaSaúde: É importante vincular a previsibilidade de ocorrência do efeito adverso ao uso de determinado antineoplásico na DUT, objetivando esclarecer se a cobertura será restrita aos casos em que na bula do antineoplásico estiver especificado que há risco médio ou alto de ocorrência de rash cutâneo? Ou contemplará qualquer episódio de rash cutâneo, mesmo quando este não for um efeito previsto na bula do antineoplásico?



DUT TROMBOEMBOLISMO

1. Cobertura obrigatória de heparina de baixo peso molecular e/ou antagonistas de vitamina K e/ou aspirina na profilaxia do tromboembolismo, em pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de mieloma múltiplo, em uso de agentes antiangiogênicos quando preenchidos pelo menos um dos seguintes critérios:
 - a) Em uso de quimioterapia;
 - b) Em uso de dexametasona
2. Cobertura obrigatória de heparina fracionada ou de baixo peso molecular e/ou antagonistas de vitamina K na profilaxia secundária do tromboembolismo, em pacientes ambulatoriais, com diagnóstico prévio de tromboembolismo venoso ou tromboembolismo pulmonar.



DUT TROMBOEMBOLISMO

3. Cobertura obrigatória de inibidores de trombina e/ou inibidor indireto de trombina para pacientes incluídos nos itens 1 e/ou 2 e que apresentem trombocitopenia induzida por heparina.
- Referências: Journal of Clinical Oncology (2010) – American Society of Clinical Oncology / ESMO Guidelines Working Group (Annals of Oncology 22 supplement 6: v85-v92, 2011/ NCCN National Comprehensive Cancer Network - vol 9, n. 7, 2011.
 - Questionamentos e contribuições da FenaSaúde: A DUT será acompanhada de uma lista com todas as drogas relacionadas a cada uma das diretrizes ou tudo o que estiver disponível no mercado com registro na ANVISA estará coberto?



CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

- 20/03/2014 -----Instalação do comitê
- 24/03/2014 -----Reunião do GT-Medicção-Lei 12.880
- 15/04/2014-----Reunião do GT-Medicção-Lei 12.880
- **28/04/2014-----Fechamento da RN e seus anexos.**

- Aprovação da Dicol e publicação para entrar em vigor junto com a Lei 12.880/2013.



Obrigado

cosaude@ans.gov.br

