

Nota Técnica 1131

Data de criação: 29/11/2019 15:30:53

Data de conclusão: 29/11/2019 15:31:06

Paciente

Idade:

70 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Canoas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5a Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Mieloma Múltiplo

CID:

-

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Não relatado.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

bortezomibe

Via de administração:

subcutânea

Posologia:

2mg via subcutânea nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo. Previsão de 4 a 6 ciclos.

Uso contínuo?

Não

Duração do tratamento:

18 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Sim

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

bortezomibe

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do MS, publicada em 2015 após consulta pública, o bortezomibe é apontado como uma das alternativas de tratamento, tanto para pacientes elegíveis como não elegíveis para TCTH. A Portaria, entretanto, não define cobertura específica para o medicamento (3). Desta forma, o bortezomibe não está disponível no SUS.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

-

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

bortezomibe

Laboratório:

-

Marca Comercial:

-

Apresentação:

-

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

bortezomibe

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

bortezomibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O bortezomibe é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas. A via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, desta forma, a homeostase intracelular. A inibição do proteassoma 26S impede esta proteólise dirigida o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Experimentos in vitro demonstraram que o bortezomibe é citotóxico para uma variedade de tipos de células neoplásicas. Em experimentos com modelos tumorais pré-clínicos in vivo, incluindo de mieloma múltiplo, o bortezomibe causou retardo no crescimento tumoral.

Duas revisões sistemáticas da literatura avaliaram o uso de bortezomibe em pacientes com MM sem tratamento prévio e elegíveis para TCTH (4, 5). Na primeira delas, foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III, totalizando 2.169

pacientes. Tanto antes (fase de indução) quanto após o transplante, as taxas de resposta completa (RC), resposta parcial muito boa (RPMB) e resposta global (ORR) foram superiores com bortezomibe quando comparado com o regime sem bortezomibe, com razão de azares sempre acima de 2,0 em benefício da intervenção. Quanto aos eventos adversos, o risco de infecção por herpes zoster e de neuropatia periférica foram maiores no grupo que recebeu bortezomibe na fase de indução (4). A segunda revisão sistemática, feita pelo grupo Cochrane, incluiu os mesmos quatro ECR da revisão anterior porém com algumas diferenças metodológicas na metanálise. Mesmo com esta diferença metodológica, os resultados de efetividade foram semelhantes e favoráveis ao bortezomibe (5).

De maneira geral, baseado nessas evidências, podemos afirmar que regimes de tratamento com bortezomibe na indução do tratamento de MM para pacientes elegíveis para TCTH demonstraram um benefício do bortezomibe. As duas revisões sistemáticas incluídas que avaliaram os desfechos taxa de resposta, apresentam consistência nos resultados. Nenhum dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas apresentou cegamento dos pacientes e profissionais, apesar desta limitação, os resultados foram consistentes e precisos para o benefício do bortezomibe. Com relação à sobrevida global somente um ensaio clínico, com o número de amostra mais significativo, demonstrou melhora deste desfecho, embora quando os estudos foram analisados agrupados foi demonstrado um benefício no grupo de pacientes tratados com bortezomibe.

Apesar do benefício clínico demonstrado com o uso do bortezomibe alguns eventos adversos são frequentes nos pacientes que recebem este fármaco. A neuropatia periférica (grau ≥ 3) foi mais frequente nos pacientes que receberam bortezomibe em todos os ECR em que este desfecho foi avaliado. Este evento adverso é descrito em bula e pode ser amenizado com ajustes de dose, vias de administração e esquemas de tratamento. Distúrbios gastrointestinais e reativação do vírus varicela-zoster também foram significativamente mais frequentes nos pacientes que receberam bortezomibe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento de sobrevida.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Para pacientes com mieloma múltiplo, sem tratamento prévio e elegíveis para o transplante de células-tronco hematopoéticas, (TCTH) as evidências apontam para o benefício do tratamento com bortezomibe nos desfechos sobrevida livre de doença, taxa de resposta e sobrevida global. Foi observada maior ocorrência de eventos adversos entre os pacientes tratados com bortezomibe, sendo a neuropatia periférica o mais relevante e frequente. De acordo com a melhor evidência disponível e considerando

estudos de custo-efetividade realizados em outros cenários, é possível recomendar o bortezomibe como parte de esquemas de indução em pacientes sem tratamento prévio, elegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas, como a paciente do processo em questão.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. [Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
2. [Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: Overview of management. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
3. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015, Ministério da Saúde) disponível em <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.**
4. **Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. Cancer. 2013 Dec 1;119(23):4119-28.**
5. **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 20;4.**
6. [Chen W, Yang Y, Chen Y, Du F, Zhan H. Cost-effectiveness of bortezomib for multiple myeloma: a systematic review. Clinicoecon Outcomes Res. 2016 May 3;8:137–51.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaudeRS/UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaudeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo de médica assistente afirmando o diagnóstico de mieloma múltiplo recém diagnosticado. Já iniciou quimioterapia com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona. Solicita o bortezomibe em adição ao tratamento já em curso, com o objetivo de aumentar a sobrevida global, qualidade de vida e função renal. Em contato realizado com a parte autora, foi afirmado que a paciente encontra-se em ECOG 2 e estadiamento pelo International Staging System (ISS) de III (classificação que vai de I a III, sendo a III de pior prognóstico). Além disso, a parte autora afirmou que a paciente apresenta critérios para tratamento com transplante autólogo de células-tronco

hematopoéticas (TCTH). Dessa forma, o uso do bortezomibe deve ser avaliado no contexto de paciente elegível para o TCTH.

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia em que ocorre proliferação de plasmócitos oriundos de um único clone que produzem um excesso de proteínas monoclonais. A apresentação clínica reflete a infiltração da medula óssea pelos plasmócitos - levando a lesões osteolíticas - e a produção excessiva de proteínas - levando a dano renal. Os pacientes podem ser assintomáticos ou podem apresentar dor óssea, fadiga, anemia, hipercalcemia e perda da função renal. O diagnóstico é firmado com a presença de pelo menos 10% de plasmócitos monoclonais em biópsia de medula óssea ou biópsia de outras lesões, associada a disfunção tecidual secundária à proliferação plasmocitária e/ou presença de marcadores que indicam pior prognóstico. Representa cerca 10-20% das neoplasias hematológicas e acomete usualmente indivíduos a partir dos 60 anos (1). A base do tratamento do MM é o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Entretanto, nem todos os pacientes são elegíveis para esse tratamento, devendo essa decisão ser tomada baseada na performance clínica do paciente e suas comorbidades. Estratificar o risco do paciente para selecionar aqueles de alto risco para progressão da doença, baseado em aspectos citogenéticos da biópsia e outros achados laboratoriais também pode orientar a conduta terapêutica (2). Na Portaria no 708 de 06 de agosto de 2015, o Ministério da Saúde publica as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo e cita o bortezomibe está entre as diversas alternativas terapêuticas para o tratamento inicial da doença, independente de o paciente ser elegível ou não para o TCTH (3).

Custo

Não encontramos estudo econômico levando em consideração a realidade brasileira. Uma revisão sistemática de estudos de custo-efetividade concluiu que tratamentos de primeira linha contendo bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo em relação a regimes sem bortezomibe foram custo-efetivos no Canadá, Polônia e Alemanha, com razão incremental de custo-efetividade variando entre 0,6 a 2,3 vezes o PIB per capita por QALY nesses países (6).