

Nota Técnica 12514

Data de criação: 18/08/2020 10:07:49

Data de conclusão: 18/08/2020 10:24:42

Paciente

Idade:

60 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Pelotas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Mieloma múltiplo.

CID:

C90.0 - Mieloma múltiplo

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

Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

BORTEZOMIBE

Via de administração:

SUBCUTÂNEA

Posologia:

Bortezomibe (1,5 mg/m²) 3 mg, via subcutânea, nos dias D1, D8, D15 e D22, em ciclos de 28 dias, por 6 a 8 ciclos.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

08 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:

De acordo com a DDT do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, publicada em 2015 após consulta pública, para os pacientes sem tratamentos prévios, elegíveis ao TCTH, esquemas com bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida possuem atividade clínica, podendo ser igualmente usados em diferentes combinações [\(3\)](#).

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

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

BORTEZOMIBE

Laboratório:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

VERAZO

Apresentação:

BORTEZOMIBE 1,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

1.226,77

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

BORTEZOMIBE

Dose Diária Recomendada:

3mg/dia (2amp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

BORTEZOMIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O bortezomibe é um agente quimioterápico citotóxico com ação em múltiplas neoplasias [\(7–9\)](#). Sua atividade antineoplásica deve-se a inibição reversível de um complexo protéico, chamado proteassoma 26S. O proteassoma 26S é responsável pela degradação de proteínas intracelulares, o que é essencial para o funcionamento adequado de inúmeros processos celulares. O contato com um inibidor de proteassoma, como o bortezomibe, induz a morte celular programada de células neoplásicas.

Ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto, incluiu 390 pacientes recém diagnosticados com MM, com boa reserva funcional (ECOG<3), mais jovens que 65 anos e elegíveis ao TCTH [\(11\)](#). Os 390 pacientes foram randomizados em três grupos: bortezomibe+talidomida+dexametasona, talidomida+dexametasona e bortezomibe associado quimioterapia em diversas combinações. Primeiramente, foi avaliada a resposta ao tratamento com a finalidade de realização do TCTH. Depois dos ciclos de tratamento, um total de 283 pacientes foi submetido a TCTH: 103 manejados com bortezomibe+talidomida+dexametasona, 101 em uso de bortezomibe+quimioterapia e 79 utilizando talidomida+dexametasona. As taxas de neutropenia, trombocitopenia e óbitos associados ao TCTH não diferiram entre grupos.

Contudo, maior número de pacientes alcançou resposta completa após TCTH no grupo tratado com bortezomibe+talidomida+dexametasona quando comparado ao manejo com talidomida+dexametasona (46% vs. 24%, $P=0,004$). Depois de, pelo menos, dois anos de seguimento, a sobrevida global dos pacientes manejados com a combinação bortezomibe+talidomida+dexametasona (56,2 meses) foi significativamente maior do que a sobrevida global dos pacientes tratados com bortezomibe+quimioterapia (35,3 meses) e com talidomida+dexametasona (28,2 meses) ($P=0,01$). Sendo assim, 74% dos pacientes que fizeram uso de bortezomibe+talidomida+dexametasona, 70% dos manejados com bortezomibe+quimioterapia e 65% dos tratados com talidomida+dexametasona estavam vivos em quatro anos. Dessa forma, a adição do bortezomibe à combinação talidomida+dexametasona representou um número necessário para tratar (NNT) de 11. Em contrapartida, a adição de bortezomibe aumentou o número de casos de neuropatia periférica grave, em especial na combinação bortezomibe+talidomida+dexametasona (14%), quando comparado a bortezomibe+quimioterapia (9%) e a talidomida+dexametasona (5%), resultando em requisição para reduzir a dose de bortezomibe em 25% (33 de 130) dos pacientes nos primeiros ciclos e em 57% (19 de 33) dos pacientes que chegaram aos últimos ciclos de tratamento com bortezomibe+talidomida+dexametasona.

Revisão sistemática e metanálise, do grupo Cochrane, avaliou ensaios clínicos randomizados em que se utilizou bortezomibe nos mais diversos esquemas terapêuticos, independentemente do tratamento prévio e da elegibilidade ao TCTH (12). Foram incluídos 12 estudos, totalizando 4.118 pacientes, na metanálise. Bortezomibe, isolado ou em associação, aumentou a sobrevida global ($OR=0,77$; $P<0,001$), a sobrevida livre de progressão da doença ($OR=0,67$; $P<0,001$) e a taxa de resposta completa ($OR=2,35$; $P<0,001$). A associação de bortezomibe não aumentou o número de óbitos relacionados ao tratamento ($OR=0,76$; $P=0,34$); contudo, efeitos adversos importantes foram descritos: trombocitopenia ($OR=2,05$; $P<0,001$), neutropenia ($OR=1,33$; $P=0,003$), náusea e vômitos ($OR=2,37$; $P<0,001$), diarreia ($OR=2,44$; $P<0,001$), constipação ($OR=1,59$; $P<0,001$), neuropatia periférica ($OR=3,71$; $P<0,001$), infecções ($OR=1,51$; $P<0,001$), fadiga ($OR=1,96$; $P<0,001$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

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 o paciente do processo em questão. O tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível. Cabe a equipe assistente reavaliar a resposta do paciente ao tratamento após quatro ciclos para a definição da necessidade de dois ciclos adicionais, conforme sugerido em bula.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo R, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009;23\(9\):1545–56.](#)
- [2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4\(9\):1221–7.](#)
- [3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo \[Internet\]. 2015 ago \[citado 27 de fevereiro de 2020\]. Report No.: Portaria 708. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\)](#)
- [4. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335\(2\):91–7.](#)
- [5. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2009;360\(25\):2645–54.](#)
- [6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf\)](#)
- [7. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res*. 1999;59\(11\):2615–22.](#)
- [8. Goldberg A, Akopian T, Kisselev A, Lee D, Rohrwild M. New insights into the mechanisms and importance of the proteasome in intracellular protein degradation. *Biol Chem*. 1997;378\(3–4\):131–40.](#)
- [9. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, Shea TC, Baldwin AS, Stahl S, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20\(22\):4420–7.](#)
- [10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](#)
- [11. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone \(VTD\) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood J Am Soc Hematol*. 2012;120\(8\):1589–96.](#)
- [12. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;\(4\).](#)
- [13. Chen W, Yang Y, Chen Y, Du F, Zhan H. Cost-effectiveness of bortezomib for multiple myeloma: a systematic review. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2016;8:137.](#)
- [14. National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation \[Internet\]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta311>](#)
- [15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. *UpToDate Walth MA UpToDate Inc*. 2019;](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Conforme consta em laudo médico, o caso em tela possui diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) desde novembro de 2019. Em função da atividade da doença, como primeira linha de tratamento, iniciou-se quimioterapia com esquema ciclofosfamida+dexametasona+talidomida (CTD). Planeja-se acrescentar bortezomibe ao esquema. Ademais, o caso é elegível para tratamento com transplante de medula óssea (transplante de células-tronco hematopoéticas, TCTH).

O MM caracteriza-se pela multiplicação descontrolada de células de defesa do sangue, chamadas plasmócitos (15). Os plasmócitos proliferam-se excessivamente no interior da medula óssea, causando osteopenia, lesões ósseas e, por vezes, extensa destruição do esqueleto (2). Adicionalmente, a proliferação em demasia de uma linhagem celular reduz a produção de células sanguíneas funcionais, podendo levar a anemia e aumento do risco de infecções. Finalmente, durante a multiplicação, tem-se aumento da produção de uma imunoglobulina, denominada de proteína monoclonal ou paraproteína, que está associada a dano renal. Esta condição acomete predominantemente pacientes idosos (2). No Brasil, ao diagnóstico, os pacientes possuem em média 60 anos de idade (3,4). Em 2016, a incidência global de MM foi de 138.509 novos casos - ou seja, 2,1 caso a cada 100.000 habitantes (3). Nesse período, MM foi responsável por 98.437 óbitos, o que representa a mortalidade de 1,5 óbito a cada 100.000 pessoas. Dessa forma, trata-se de uma doença rara com alta mortalidade. MM apresenta trajetória conhecida que culmina com óbito (3). Inicialmente, dá-se o diagnóstico e o tratamento inicial pelo período médio de sete meses. Seguem-se as fases de remissão e metástases com duração média de 37 meses. Por fim, tem-se a quarta fase, que é terminal e dura cerca de um mês. Conforme consta em laudo e documentos médicos, o caso em tela foi recentemente diagnosticado e está recebendo tratamento inicial - ou seja, ainda não atingiu remissão.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia (DDT) do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, os pacientes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico (3). As opções terapêuticas para manejo de MM dependem da reserva funcional do paciente e de suas comorbidades (1). Quimioterapia, associada ao TCTH, é padrão-ouro no manejo de MM, recomendado por protocolos internacionais (4-6). De fato, conforme consta em processo, o caso em tela é elegível à TCTH. Nesse caso, a DDT do Mieloma Múltiplo recomenda quimioterapia de primeira linha sem especificar um agente: "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."