

# Nota Técnica 19238

Data de criação: 08/10/2020 10:29:56

Data de conclusão: 08/10/2020 10:32:47

## Paciente

---

**Idade:**

68 anos

**Sexo:**

Feminino

**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:**

LENALIDOMIDA

**Via de administração:**

ORAL

**Posologia:**

Lenalidomida 10 mg via oral por dia durante 21 dias (do D1 ao D21), em ciclos de 28 dias; uso contínuo por 24 meses, ou mais conforme avaliações médicas.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

24 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?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

LENALIDOMIDA

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Talidomida.

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

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

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

LENALIDOMIDA

**Laboratório:**

CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

**Marca Comercial:**

Revlimid®

**Apresentação:**

LENALIDOMIDA 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

14.407,34

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

LENALIDOMIDA

**Dose Diária Recomendada:**

10mg/dia

**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:**

LENALIDOMIDA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de mieloma e de linfoma (4). A lenalidomida tem sua bula aprovada na ANVISA, dentre outras indicações, como monoterapia para tratamento de manutenção de pacientes com Mieloma Múltiplo recém diagnosticado que foram submetidos a TACT (5).

O uso de drogas imunomoduladoras (IMiDs), como talidomida e lenalidomida, como terapias de manutenção em pacientes com MM foi avaliado por uma revisão sistemática que incluiu dezoito ensaios clínicos randomizados de fase III envolvendo 7.730 pacientes (10). O uso de IMiDs prolongou de maneira estatisticamente significativa a sobrevida livre de progressão da doença (SLP) (HR = 0,62, IC95% = 0,57-0,67, P <0,001), mas não conseguiu melhorar a sobrevida global (SG) (HR = 0,93, IC95% = 0,85-1,01, P = 0,082). A terapia de manutenção baseada em IMiDs no MM levou a um maior risco de tromboembolismo de grau 3-4 (HR = 2,52, IC95% = 1,41-4,52, P = 0,002). Limitações do estudo incluem análise limitada pelo alto grau de variação entre os ensaios incluídos (heterogeneidade quanto a critérios de inclusão e exclusão, características do paciente como perfil citogenético e protocolo de tratamento, definição de resultados de sobrevivência, duração do acompanhamento) e potencial viés de publicação.

Por sua vez, a utilização da lenalidomida como terapia de manutenção após TACT no contexto do MM foi avaliada em diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas (6-14). De maneira geral estes estudos demonstraram que o uso do fármaco na dose de 10 mg por dia (com

aumento para 15 mg por dia conforme tolerância dos pacientes) resulta em ganho de SLP, porém sem impacto na SG. Estes resultados foram todos em comparação com placebo e não encontramos comparações da lenalidomida com terapias ativas (como talidomida, por exemplo).

Em relação aos efeitos adversos, uma dessas revisões sistemáticas demonstrou que os pacientes no grupo da lenalidomida experimentaram maior risco de neutropenia (OR 4,88; IC95% 3,67-6,50), infecção (OR 2,82; IC95% 1,67-4,73), cânceres hematológicos (OR 3,31; IC95% 1,30-8,41) e tumores sólidos (OR 2,24; IC95% 1,01-4,98). Nenhuma diferença significativa foi observada com trombose venosa profunda (OR 2,15; IC95% 0,92-5,06), neuropatia periférica (OR 1,50; IC95% 0,53-4,25), trombocitopenia (OR 1,05; IC95% 0,12-9,54) e anemia (OR 1,36; IC95% 0,02-83,86). Entre todos os eventos adversos, heterogeneidade significativa foi observada apenas com trombocitopenia ( $P < 0,0001$ ;  $I^2 = 93\%$ ) e anemia ( $P = 0,0001$ ;  $I^2 = 93\%$ ) (8).

**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:**

Não favorável

**Conclusão:**

A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo como terapia de manutenção pós-transplante autólogo de células tronco demonstra que este fármaco é uma opção eficaz para melhorar a sobrevida livre de progressão, porém sem impacto na sobrevida global. Contudo, os estudos não compararam lenalidomida a seus similares (como a talidomida oferecida pelo SUS), apenas a placebo, associação com dexametasona ou em combinação a outros agentes quimioterápicos. Por fim, o medicamento apresenta custo elevado, e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda apenas o consideraram uma alternativa custo-efetiva após acordo comercial. Portanto, é razoável inferir que não seja no momento custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.

**Há evidências científicas?**

Sim

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

Não

**Referências bibliográficas:**

1 - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2015 ago [citado 22 de agosto 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)

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 - 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)

4 - UpToDate. [Internet]. [citado 22 de agosto de 2020]. Lenalidomide: Drug information. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>

5 - Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 191, de 11 de dezembro de 2017 [Internet]. [citado 22 de agosto de 2020]. Report No.: Portaria 708. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3351931/%281%29RDC\\_191\\_2017\\_COMP.pdf/57b144bb-731b-474d-a659-ad981ca34ef7](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3351931/%281%29RDC_191_2017_COMP.pdf/57b144bb-731b-474d-a659-ad981ca34ef7)

6 - Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-1791.

7 - Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013;8(8):e72635.

8 - Gao M, Gao L, Yang G, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(6):3073-3080.

9 - Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.

10 - Wang Y, Yang F, Shen Y, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2015;108(3):djv342.

11 - McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289.

12 - Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Haematol. 2018 Aug;5(8):e332] [published correction appears in Lancet Haematol. 2018 Dec;5(12):e608]. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e442.

13 - Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):57-73.

14 - Alonso R, Cedena MT, Wong S, et al. Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. Blood Adv. 2020;4(10):2163-2171.

15 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. [Internet]. [citado 31 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-produtos-registrados>

16 - National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least 2 prior therapies. [TA171] [Internet]. Londres: NICE; publicado em 18 Jun 2009, revisado em 26 Jun 2019 [citado 31 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta171/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudo médico relatando ser portadora de Mieloma Múltiplo (MM) subtipo IgG lambda com diagnóstico em outubro de 2017, abrindo quadro com anemia e insuficiência renal que necessitou de hemodiálise. Conforme avaliação por tomografias, não se evidenciou comprometimento ósseo. Paciente iniciou tratamento com protocolo CTD (ciclofosfamida + talidomida + dexametasona) em outubro de 2017, estendendo uso até fevereiro de 2018, completando cinco ciclos. Manteve talidomida enquanto aguardava medicação por via judicial (bortezomibe). Evoluiu com melhora clínica sem dependência de hemodiálise, corroborada por exame de imunofixação de proteínas séricas e urinárias negativa. Reavaliação da medula óssea mostrou 1% de plasmócitos e pesquisa de doença residual mínima (DRM) positiva. Com a liberação do medicamento bortezomibe, iniciou tratamento com protocolo VCT (bortezomibe + ciclofosfamida + talidomida) por quatro ciclos. Paciente foi chamada para procedimento de transplante autólogo de células tronco (TACT) no segundo semestre de 2019; a partir deste momento, propôs-se iniciar o uso de LENALIDOMIDA, droga imunomoduladora utilizada no tratamento de manutenção após TACT em pacientes com MM.

O MM é uma neoplasia maligna de origem hematopoética caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas. A proliferação em demasia de uma linhagem celular reduz a produção de células sanguíneas funcionais, podendo levar à anemia e aumentado risco de infecções. Durante a multiplicação, tem-se aumento da produção de uma imunoglobulina, chamada de proteína monoclonal ou paraproteína, que está associada a dano renal. O acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) (1).

Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos. No Brasil, ao diagnóstico, os pacientes possuem em média 60 anos de idade. Em 2016, a incidência global de MM foi de 138.509 novos casos - ou seja, 2,1 caso a cada 100.000 habitantes. No mesmo 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 (2).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, pacientes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico (1). As opções terapêuticas para manejo de MM dependem da reserva funcional do paciente e de suas comorbidades. Quimioterapia, associada ao transplante de células tronco hematopoiéticas é padrão-ouro no manejo do MM (3). Como o MM ainda é uma condição incurável, os principais objetivos do tratamento são controlar a doença, buscar respostas mais profundas (resposta completas ou melhores), prolongar a sobrevida e maximizar a qualidade de vida (1).