

Nota Técnica 25015

Data de criação: 14/01/2021 12:02:58

Data de conclusão: 14/01/2021 12:04:40

Paciente

Idade:

54 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:

INTRAVENOSA / SUBCUTÂNEA

Posologia:

Bortezomibe 1,3 mg/m² uma ampola a cada duas semanas pelo período de dois meses, quando deverá ocorrer reavaliação do tratamento.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

02 mês(es)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

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:

Outros quimioterápicos diversos, mas não da mesma classe farmacológica (inibidores de proteassomas).

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:

-

Marca Comercial:

-

Apresentação:

Bortezomibe 3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

2.335,25

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Bortezomibe

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

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 (4–6). 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.

Dado que virtualmente todos os pacientes submetidos ao TCTH eventualmente desenvolverão doença refratária/recidivante, atualmente está em investigação o uso de agentes quimioterápicos e biológicos na tentativa de eliminar células malignas residuais após transplante (7). O uso de terapia de manutenção refere-se à administração prolongada de agentes com baixo perfil de toxicidade na tentativa de prevenir a progressão da doença. Atualmente, diretrizes internacionais recomendam a realização de tratamento de manutenção com o fármaco lenalidomida (análogo da talidomida) (7). Tal indicação baseia-se em estudos randomizados que evidenciaram ganho em sobrevida livre de progressão da doença sem benefício claro na sobrevida global (8,9).

Ensaio clínico comparou o bortezomibe com a talidomida em esquema de manutenção para pacientes com diagnóstico de MM recém submetidos ao TCTH (10,11). Para isso, 827 pacientes foram randomizados em dois grupos: um grupo realizou indução pré-transplante com vincristina+doxorubicina+dexametasona (VAD) e outro com

bortezomibe+doxorubicina+dexametasona (PAD). A seguir, os pacientes foram submetidos ao TCTH. Após o TCTH, os pacientes que utilizaram VAD passaram a usar talidomida (n=270) no tratamento de manutenção, enquanto que os pacientes manejados previamente com PAD, fizeram uso de bortezomibe (n=229) na manutenção. Bortezomibe foi prescrito na dose de 1,3 mg/m² e administrado a cada duas semanas por dois anos. Foram incluídos pacientes de 18 a 65 anos com capacidade funcional suficiente (ECOG 0-3). A taxa de resposta completa (CR) foi superior na manutenção com bortezomibe (49% vs. 34%; P<0,001). Após um acompanhamento médio de 41 meses, a sobrevida livre de progressão da doença (mediana de 35 meses vs. 28 meses; HR=0,75, IC95%=0,62-0,90; P=0,002) e a sobrevida global (HR=0,77, 95%IC=0,60-1,00; P=0,049) foram superiores no grupo manejado com bortezomibe quando comparado à talidomida. Nesse ponto, faz-se necessário ressaltar que a talidomida não se mostrou superior à placebo no tratamento de manutenção. Esse estudo possui uma grande limitação: o regime de indução anterior ao transplante também foi diferente entre os dois grupos (os pacientes foram manejados com bortezomibe para indução do TCTH e, após, para manutenção), tornando difícil avaliar o impacto da terapia especificamente na manutenção. Em acréscimo, não foi realizada comparação com placebo.

Outro ensaio clínico, de fase 3, randomizou 390 pacientes para receber tratamento de indução com talidomida+dexametasona, bortezomibe+talidomida+dexametasona ou alfa-2b-interferon (12). Depois do TCTH, para o tratamento de manutenção, 271 pacientes foram randomizados (1:1:1) em três grupos: talidomida+dexametasona, bortezomibe+talidomida+dexametasona ou alfa-2b-interferon. Bortezomibe foi prescrito na dose de 1,3 mg/m² nos dias D1, D4, D8 e D11 a cada três meses durante três anos. Após a mediana de seguimento de 58,6 meses, a adição de bortezomibe prolongou sobrevida livre de progressão da doença (50,6 vs. 40,3 vs. 32,5 meses, P=0.03), mas não alterou a sobrevida global dos participantes.

Análise retrospectiva avaliou 102 pacientes com diagnóstico de MM que receberam terapia de manutenção com bortezomibe após TCTH (13). Do total, 46% dos pacientes apresentaram eventos adversos da terapia de manutenção, predominantemente neuropatia periférica. Contudo, apenas 2% dos pacientes interromperam o tratamento em decorrência dos eventos adversos. A mediana de sobrevida livre de progressão da doença foi de 36,5 meses e a mediana da sobrevida global foi de 72,7 meses. Concluiu-se que bortezomibe é uma opção segura no tratamento de manutenção do MM.

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:

Não há evidência que sustente o benefício do tratamento de manutenção do mieloma múltiplo pós-transplante com bortezomibe. Sonneveld e colaboradores (2012) avaliaram o bortezomibe para indução pré-transplante e para manutenção, de forma que não é possível afirmar que o ganho obtido em sobrevida global deva-se ao especificamente ao tratamento de manutenção. Rosiñol e colaboradores (2017), por sua vez, não encontraram ganho em sobrevida global.

É digno de nota que a CONITEC posicionou-se de forma favorável à incorporação de bortezomibe ao SUS para pacientes com diagnóstico de MM previamente tratados ou não, elegíveis ou não ao TCTH (3,14,15). Nesses casos, há extensa literatura científica evidenciando ganho em sobrevida global e análise de custo-efetividade adequado à realidade brasileira. Em função disso, o caso em tela realizou tratamento com bortezomibe nessas condições. No entanto, no processo atual, pleiteia seu uso para uma indicação diferente da prevista pela CONITEC, como tratamento de manutenção após transplante.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019;](#)
- [2. 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: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\)](#)
- [3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Relatório Final: Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados. \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200928_Relatorio_de_Recomendacao_557_Bortezomibe.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200928_Relatorio_de_Recomendacao_557_Bortezomibe.pdf\)](#)
- [4. 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.](#)
- [5. 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.](#)
- [6. Orlowski 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.](#)
- [7. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation. *Uptodate.* 2020.](#)
- [8. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366\(19\):1782–91.](#)
- [9. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371\(10\):895–905.](#)
- [10. Goldschmidt H, Lokhorst H, Mai E, van der Holt B, Blau I, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018;32\(2\):383–90.](#)
- [11. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30\(24\):2946–55.](#)
- [12. Rosiñol L, Oriol A, Teruel A, De La Guía A, Blanchard M, De La Rubia J, et al. Bortezomib](#)

[and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. Leukemia. 2017;31\(9\):1922–7.](#)

13. [Sivaraj D, Green MM, Li Z, Sung AD, Sarantopoulos S, Kang Y, et al. Outcomes of maintenance therapy with bortezomib after autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23\(2\):262–8.](#)

14. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Relatório Final: Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200928_Relatorio_de_recomendacao_559_Bortezomibe_mieloma_inelegiveis.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200928_Relatorio_de_recomendacao_559_Bortezomibe_mieloma_inelegiveis.pdf\)](#)

15. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Relatório Final: Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Sociedade/20200928_R_eSoc216_bortezomibe_elegiveis_Final.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Sociedade/20200928_R_eSoc216_bortezomibe_elegiveis_Final.pdf\)](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora possui diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM) desde janeiro de 2018. Entre janeiro e abril de 2018 e, novamente, entre maio e junho de 2018, realizou quimioterapia paliativa com ciclofosfamida+dexametasona. Entre julho e outubro de 2019, realizou quatro ciclos (16 aplicações) de bortezomibe, fármaco obtido judicialmente, no protocolo CYBORD (bortezomibe+dexametasona+ciclofosfamida). Entre janeiro e setembro de 2020, fez uso de bortezomibe em ciclos de 21 dias, totalizando doze ciclos (48 aplicações). Em junho de 2020, foi submetido ao TCTH. No momento, aguarda exame da medula óssea para reavaliação de doença residual mínima. Caso se detecte doença residual mínima, planeja-se realização de mais quatro ciclos de bortezomibe. Pleiteia-se, contudo, medicamento para uso nos dois meses em que aguarda o resultado do exame. Nesse contexto, trata-se de bortezomibe em tratamento de manutenção.

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que acomete linfócitos B diferenciados - os plasmócitos - secretores de uma proteína monoclonal (imunoglobulina) (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1-2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos.

MM apresenta trajetória conhecida que culmina com óbito (2). 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.

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM [\(1,2\)](#). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de TCTH para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis diversas classes de drogas que podem ser utilizadas em muitos esquemas terapêuticos [\(1\)](#). Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam duas ou três drogas em combinação para uma melhor chance de resposta.