

Nota Técnica 26279

Data de criação: 04/02/2021 09:19:05

Data de conclusão: 04/02/2021 09:21:48

Paciente

Idade:

71 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Caxias do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Diagnóstico

Diagnóstico:

Mieloma múltiplo.

CID:

C90.0 - Mieloma múltiplo

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

Laudos médicos e laudos de exames complementares.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Bortezomibe

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Bortezomibe 2,14 mg EV nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo num total de 6 ciclos.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

06 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:

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:

2.335,21

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Bortezomibe

Dose Diária Recomendada:

2,14mg/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:

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.

Revisão sistemática da literatura, realizada pela CONITEC, incluiu meta-análises explorando a eficácia e tolerabilidade do uso de bortezomibe por pacientes com diagnóstico recente de MM, mas também àqueles com doença recidivada ou refratária (3). O caso em tela recebeu seis ciclos de tratamento com bortezomibe, conforme previsto em parecer da CONITEC e, atualmente, pleiteia extensão do tratamento por ciclos subsequentes.

Revisão sistemática e meta-análise 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 (8). Foram incluídos 12 estudos, totalizando 4.118 pacientes. Dentre os estudos incluídos, apenas cinco avaliaram pacientes com doença refratária (estudos APEX, CREST, MMVAR/ IFM 2005-04, MMY-3021, NMSG 17/07), como ocorrido com o caso em tela. A maioria deles investigou a eficácia de bortezomibe quando utilizado por oito ciclos. Em geral, 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 associados 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).

Considerando-se especificamente o desempenho do bortezomibe utilizado ao longo de 12 ciclos (esquema pleiteado pela parte autora), foi encontrado um ensaio clínico randomizado (9). Nele, 269 pacientes com diagnóstico de MM refratário, depois de TCTH, foram randomizados para receber bortezomibe+talidomida+dexametasona (bolus intravenoso de 1,3 mg/m² de bortezomibe) ou talidomida+dexametasona por 12 meses. A adição de bortezomibe prolongou o tempo médio para progressão da doença (19,5 vs. 13,8 meses; RR=0,59, IC95%=0,44-0,80; P=0,001), aumentou a taxa de resposta completa (45% vs. 21%; P=0,001) e estendeu a mediana de duração da resposta (17,9 vs. 13,4 meses; P=0,04).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Favorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

O bortezomibe mostrou-se eficaz no manejo de MM em condição clínica similar ao caso em tela, quando utilizado por doze ciclos, aumentando a taxa de resposta completa, de sobrevida livre de progressão de doença e de sobrevida global. De acordo com a melhor evidência disponível e considerando estudo de custo-efetividade adaptado ao cenário do SUS apresentado no relatório da CONITEC, o bortezomibe é recomendado como parte de esquemas de tratamento quimioterápico de paciente com diagnóstico de MM previamente tratado, como a autora 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. 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. 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.

7. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med.* 2011;9(1):79.

8. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4).

9. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2475–82.

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 informando ser portadora de mieloma múltiplo. Inicialmente a paciente foi considerada elegível para transplante de medula óssea, porém o procedimento falhou. Agora, levando em consideração a idade limítrofe para realização do transplante, corroborado pela resposta parcial com o tratamento já realizado (08 ciclos de quimioterapia) e o fato de apresentar insuficiência renal com necessidade de tratamento dialítico, foi decidido por proceder o tratamento sem a realização do transplante. Neste contexto, foi pleiteado o bortezomibe com objetivo de melhorar a sobrevida livre de doença. Esta solicitação foi deferida em sede de tutela antecipada, para fornecer a parte autora o medicamento pelo período de seis meses (seis ciclos, sendo aplicado um ciclo por mês). A demandante requereu a continuidade deste tratamento, de forma contínua. Dessa forma, trata-se de um pleito de fornecimento de bortezomibe para tratamento de mieloma múltiplo por 12 ciclos em uma paciente não candidata a transplante de medula óssea.

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. O 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 Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH autólogo) 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 hoje 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.