

Nota Técnica 28108

Data de criação: 04/03/2021 10:32:48

Data de conclusão: 04/03/2021 10:41:51

Paciente

Idade:

49 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

4ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

D46.9 Síndrome mielodisplásica, não especificada; D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas.

CID:

D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

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

Laudo médico, biópsia de medula óssea, cariógrama, hemograma, estumo imunohistoquímico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

LENALIDOMIDA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Lenalidomida 5mg 60cp/mês. Tomar 2 comprimidos 1x ao dia de forma contínua.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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:

Fator estimulante de colônias de granulócitos/macrófagos; alfaepoetina. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou a talidomida como opção terapêutica da Síndrome Mielodisplásica (códigos da CID-10: D46.0 – Anemia refratária sem sideroblastos, D46.1 – Anemia refratária com sideroblastos e D46.4 – anemia refratária não especificada) para os pacientes refratários à alfaepoetina, tendo um protocolo de uso sido publicado pela Portaria SAS/MS 493, de 11/06/2015).

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 28

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

18.412,53

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 possui 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 (7).

Não foram identificados estudos que tenham comparado o desempenho do tratamento com lenalidomida versus talidomida, alternativa terapêutica disponível no sistema público de saúde. Assim, são apresentados estudos que comparam a tecnologia pleiteada ao uso de placebo, além de estudo que compara uso de lenalidomida associada à azacitidina versus azacitidina em monoterapia, visto a parte pretender uso associado de ambas as tecnologias.

A eficácia e segurança da lenalidomida no tratamento da SMD de baixo risco foi avaliada por um conjunto de estudos, sumarizados em metanálise que considerou: (i) eficácia de acordo com a avaliação da resposta hematológica da série vermelha (RHv), resposta citogenética (RCi), sobrevida global e progressão à LMA, e (ii) segurança com base nas taxas de ocorrência de eventos adversos de graus 3 a 4. Dezessete estudos foram incluídos, englobando um total de 2.160 pacientes. A análise indicou que a taxa geral de RHv foi de 58% (IC95% 43-74) e a

taxa de RCi foi de 44% (IC95% 19-68). Pacientes com deleção 5q apresentaram taxa significativamente mais alta de RHv e RCi do que aqueles sem deleção 5q ($P=0,002$ e $0,001$, respectivamente). As incidências de neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, trombose venosa profunda, diarreia, fadiga e as erupções cutâneas foram de 51% (IC95% 30-73), 31% (IC95% 20-42), 9% (IC95% 5-13), 7% (IC95% 2-12), 3% (IC95% 2-5), 3% (IC95% 1-5), 2% (IC95% 1-4) e 2% (IC95% 1-3), respectivamente. A lenalidomida melhorou significativamente a sobrevida global (HR 0,62, IC95% 0,47- 0,83, $P=0,001$) e reduziu o risco de progressão para LMA em pacientes com deleção 5q (RR 0.61, IC95% 0.41-0.91, $P=0.014$). Sobre eventos adversos, o risco de neutropenia e trombocitopenia graus 3-4 foi maior no grupo tratado com lenalidomida. O número limitado dos estudos incluídos, a alta heterogeneidade de alguns deles, e o fato de uma série de estudos não terem sido randomizados e controlados exercem influência no poder da análise, representando uma limitação (8).

Quanto à associação de lenalidomida e azacitidina, destacam-se os resultados apresentados em estudo de fase II que randomizou 277 pacientes com SMD de alto risco para receber azacitidina em monoterapia ($n = 92$), azacitidina associada à lenalidomida ($n = 93$) e azacitidina associada ao vorinostat ($n = 92$) (9). A idade média dos pacientes era de 70 anos (variando entre 28 e 93), 31% eram mulheres e 19% apresentavam leucemia mielomonocítica crônica. Com um acompanhamento médio de 23 meses, a melhora clínica, entendida como remissão parcial ou completa de acordo com os critérios MDS foi de 38% para pacientes que receberam azacitidina e 49% para azacitidina mais lenalidomida ($P=0,14$ na comparação com azacitidina em monoterapia) e 27% para azacitidina mais vorinostat ($P=0,16$ na comparação com azacitidina em monoterapia). Apenas para pacientes com leucemia mielomonocítica crônica a melhora clínica foi maior para o grupo que recebeu azacitidina associada à lenalidomida versus azacitidina em monoterapia (68% e 28%, respectivamente $P=0,02$). Quanto à sobrevida global, a mediana de sobrevida no grupo que recebeu azacitidina em monoterapia foi de 15 meses, já para o grupo que recebeu azacitidina associada à lenalidomida foi de 19 meses e para aquele que recebeu azacitidina mais vorinostat foi de 17 meses. Não foi observada diferença estatística entre os grupos ($P=0,68$ e $P=0,22$, quando comparado à azacitidina, respectivamente).

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 de SMD de baixo risco, embora promissoras, não compararam lenalidomida a seus similares (como a talidomida já oferecida pelo SUS). Ainda, o uso de lenalidomida associada à azacitidina, conforme pretendido pela parte, mostra-se superior ao tratamento com azacitidina em monoterapia apenas quando considerados pacientes com a forma crônica de SMD, sem apresentar diferença em termos de sobrevida global ou resposta clínica nos demais portadores da condição. 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 - Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). [\[Internet\]. \[citado em dezembro de 2020\]](#). Disponível em: <https://abhh.org.br>
- 2 - Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):893-908.
- 3 - Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A. Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *Hemasphere*. 2019;3(6):e314.
- 4 - Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, Raza A. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndrome Patients. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(12):66.
- 5 - Kelaidi C, Eclache V, Fenaux P. The role of lenalidomide in the management of myelodysplasia with del 5q. *Br J Haematol*. 2008;140(3):267-278.
- 6 - Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. 2016;27(1):62-68.
- 7 - UpToDate. [\[Internet\]. \[citado em dezembro de 2020\]](#). Lenalidomide: Drug information. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>
- 8 - Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165948.
- 9 - Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, Litzow MR, Buckstein R, Fang M, Roulston D, Bloomfield CD, Moseley A, Nazha A, Zhang Y, Velasco MR, Gaur R, Atallah E, Attar EC, Cook EK, Cull AH, Rauh MJ, Appelbaum FR, Erba HP. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 20;35(24):2745-2753.
- 10 - National Institute for Health and Care Excellence. [Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality. \[TA322\] \[Internet\]. Londres: NICE; publicado em 24 Set 2014, revisado em 26 Jun 2019 \[citado em dezembro de 2020\]](#). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta322>

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 atestando diagnóstico de síndrome mielodisplásica em outubro de 2020, classificada como de risco intermediário 1 conforme escore IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System). O diagnóstico foi feito com base em biópsia da medula óssea, mielograma e imunofenotipagem, que evidenciaram cariótipo com deleção 5q e excesso de blastos, fator prognóstico que representa possibilidade de rápida evolução do quadro para leucose aguda. Atualmente, paciente apresenta pancitopenia com anemia severa e plaquetopenia leve, com necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos. Encontra-se em início de processo de transplante de medula óssea e pleiteia tratamento com azacitidina e lenalidomida para controle da doença e redução da necessidade transfusional. A presente nota refere-se ao pleito de lenalidomida.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de distúrbios da medula óssea que se apresentam com um curso clínico altamente diverso, caracterizados pela deficiência na produção de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas). Nos Estados Unidos, a incidência da SMD é de 10 mil a 20 mil casos por ano, representando em torno de 40 a 80 casos a cada 1 milhão de habitantes (1). O [IPSS-R](#) é um escore utilizado para classificar a SMD de acordo com o risco de progressão para formas mais agressivas da doença e, desta forma, individualizar o tratamento. Os grupos de risco, conforme IPSS-R são: baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto. Pacientes classificados como baixo ou intermediário 1 são agrupados e designados como aqueles de menor, ou baixo risco, enquanto os classificados como intermediário 2 e alto são agrupados e designados como de maior, ou alto risco. Atualmente, o transplante alogênico de células-tronco é a única opção potencialmente curativa na SMD.

Para pacientes com SMD de baixo risco, os objetivos terapêuticos visam corrigir a anemia crônica e manter ou melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (2). O tratamento padrão para a SMD de baixo risco, associada ou não à deleção do braço longo do cromossomo 5 (deleção 5q), se constitui em transfusão de glóbulos vermelhos (TGV), terapia de quelação de ferro e uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE). As TGV frequentes associam-se a importantes consequências, tanto clínicas quanto econômicas (3). Apenas três medicamentos são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento desta condição: dois são agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina), e o terceiro é a lenalidomida (restrita a pacientes com SMD de baixo risco com deleção 5q) (4). A “síndrome 5q” é um tipo específico de SMD com características particulares, incluindo anemia grave e trombocitose frequente; sua patogênese permanece incerta (5). A lenalidomida é aprovada para o tratamento de pacientes com SMD de baixo risco com deleção 5q que sejam dependentes de transfusão sanguínea (2).