

Nota Técnica 3554

Data de criação: 25/05/2020 16:00:28

Data de conclusão: 25/05/2020 16:12:29

Paciente

Idade:

81 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Sapucaia do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

4ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Mieloma Múltiplo

CID:

C90.0 - Mieloma múltiplo

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

Paciente masculino de 81 anos de idade com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) aos 72 anos de idade. Em função da idade avançada, não foi candidato à Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), mas recebeu quimioterapia sistêmica com combinação de talidomida+dexametasona para a qual apresentou boa resposta. Permaneceu assintomático até consulta em dezembro de 2019, quando houve recaída da doença verificada clínica e laboratorialmente. No momento, em uso de combinação MPTal + PAM - ou seja, melfalano+prednisona (MP) associado a talidomida (Tal) e pamidronato (PAM). Laudo médico e laboratoriais.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Bortezomibe

Via de administração:

Subcutânea

Posologia:

Bortezomibe 3,5 mg/frasco. Mais precisamente, 2,4 mg/aplicação, por via subcutânea, nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo (ou seja, quatro ampolas por ciclo) por, pelo menos, seis ciclos.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

dia(s)

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:

Na Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, publicada em 2015 após consulta pública, o bortezomibe é apontado como uma das alternativas de tratamento, tanto para pacientes elegíveis como não elegíveis para TCTH. A Portaria, entretanto, não define cobertura específica para o medicamento (4).

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

Esclarece-se que para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e

tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Bortezomibe

Laboratório:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

VERAZO

Apresentação:

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

Preço de Fábrica:

1.219,53

Preço Máximo de Venda ao Governo:

1.188,45

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Bortezomibe

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

-

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

(8–10). 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.

O uso de bortezomibe em pacientes recém diagnosticados com MM, não elegíveis ao TCTH, em associação com melfalano e prednisona (esquema VMP), foi avaliado por ensaio clínico randomizado (ECR), aberto, multicêntrico, de fase 3 (11). Comparou-se o uso de bortezomibe, melfalano e prednisona com melfalano e prednisona em 682 pacientes. O grupo recebendo bortezomibe exibiu mais tempo livre de progressão da doença (desfecho primário do estudo): 24 meses vs. 16,6 meses; OR=0,48, P<0,001. O esquema VMP também se mostrou superior na taxa de resposta parcial (71% vs. 35%, P<0,001) e completa (30% vs. 4%, P<0,001) e na duração da resposta (19,9 meses vs. 13,1 meses). Após um seguimento médio de cerca de 16 meses, 45 pacientes (13%) do grupo bortezomibe e 76 (22%) pacientes do grupo controle haviam falecido (OR=0,61; P=0,008). Utilizando este dado de mortalidade, podemos calcular que o número de pacientes necessário para tratar (NNT) para evitar uma morte é 11. Em contrapartida, o esquema VMP causou mais frequentemente efeitos adversos graves (46% vs. 36%), em especial, neuropatia periférica (44% vs. 16%), sintomas gastrointestinais importantes (19% vs. 5%), herpes zoster (13% vs. 4%). Para colocar o estudo na perspectiva do caso, um terço dos pacientes apresentavam mais de 75 anos de idade e os resultados foram similares entre faixas etárias.

Uma revisão sistemática com metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados avaliou opções quimioterápicas disponíveis a pacientes recém diagnosticados com MM e inelegíveis para TCTH (12). Vinte e nove estudos, englobando mais de vinte diferentes esquemas terapêuticos, foram incluídos. O esquema VMP, bem como VMP associado a talidomida, demonstraram maior eficácia se comparados a esquemas tradicionais, como melfalano e prednisona.

Por fim, 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 dos pacientes (13). Foram encontrados 12 estudos, totalizando 4118 pacientes. 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, novamente, 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).

Sendo assim, o bortezomibe mostrou-se eficaz como primeira linha de tratamento no manejo de MM recém diagnosticados, inelegíveis ao TCTH, aumentando a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão da doença. Com relação ao manejo de MM recidivante - ou seja, do uso de bortezomibe como segunda linha de tratamento - estudos de alto grau de evidência são por ora insuficientes. Em função disso, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo inglês, divulgou parecer em que se julgou incapaz de decidir por não haver embasamento teórico o bastante (14,15).

ECR de fase 3, multicêntrico, internacional, aberto, denominado APEX, randomizou (1:1) 669 pacientes em dois grupos: bortezomibe intravenoso (n=333) ou dexametasona em altas doses (n=336) (16–18). Pacientes incluídos apresentavam boa reserva funcional (ECOG 0-2) e, pelo

menos, uma recidiva da doença. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão de doença. Bortezomibe foi associado a maior sobrevida livre de progressão da doença (189 vs. 106 dias, RR 0,55, $P<0,001$), a maior taxa de resposta (38% vs. 18%, $P<0,001$). Contudo, o tempo até o primeiro evento ósseo e a primeira infecção não diferiu entre grupos ($P=0,32$). A proporção de efeitos adversos foi semelhante entre grupos (13% vs. 16%, $P=0,19$). Toxicidade associada ao bortezomibe incluiu neuropatia periférica, sintomas gastrointestinais, fadiga, trombocitopenia, neutropenia e reativação do herpes zoster. ECR de fase 3, multicêntrico, internacional, aberto randomizou 638 pacientes com MM recidivante em dois grupos: bortezomibe em monoterapia ou bortezomibe+dexametasona (20). A combinação de bortezomibe com dexametasona aumentou taxas de resposta e tolerabilidade.

ECR de fase 3, multicêntrico, internacional, aberto randomizou (1:1) 269 pacientes com MM recidivante em dois grupos: bortezomibe+talidomida dexametasona ($n=135$) ou talidomida+dexametasona ($n=134$) (21). Exclusivamente pacientes com boa reserva funcional (ECOG 0-2), em primeira recidiva e sem história de TCTH foram incluídos. A combinação bortezomibe+talidomida dexametasona apresentou resultados superiores a talidomida+dexametasona com maior sobrevida livre de progressão de doença (19,5 vs. 13,8 meses; RR 0,59, IC95% 0,44-0,80, $P=0,001$) e maiores taxas de resposta completa (45% vs. 21%, $P=0,001$); contudo, a proporção de sobrevida global em 24 meses não variou significativamente entre os grupos (71% vs. 65%, $P=0,093$). Efeitos adversos foram mais frequentes entre os pacientes utilizando bortezomibe, em especial a neuropatia periférica (29% vs. 12%; $P=0,001$).

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:

Trata-se de um paciente com MM recidivado inelegível para TCTH, para o qual foi prescrita a combinação melfalano+prednisona+bortezomibe, cuja eficácia foi amplamente demonstrada no aumento de sobrevida global de pacientes recém diagnosticados com MM tanto inelegíveis quanto candidatos à TCTH. Embora não tenha sido encontrado ECR de fase 3 testando o uso da combinação melfalano+prednisona+bortezomibe em pacientes diagnosticados com MM recidivado (23), há evidências de eficácia do uso de bortezomibe em pacientes com MM recidivante em monoterapia (16–18), em combinação com dexametasona (20) e em associação com talidomida e dexametasona (21,24) no que tange aumento de sobrevida livre de progressão de doença.

Apesar de eletivo, 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 6 ciclos para a definição de ciclos adicionais.

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 Inc. 2019.
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2645–54.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906–17.
12. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: a systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;
13. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4).
14. National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal) [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta602>
15. National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for treating multiple myeloma after second or subsequent relapse (terminated appraisal) [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta453>

16. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 16 de junho de 2005;352(24):2487–98.
17. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin DH, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2006;106(6):1316–9.
18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood J Am Soc Hematol*. 2007;110(10):3557–60.
19. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;
20. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol*. 2009;144(2):169–75.
21. 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.
22. 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.
23. Grammatico S, Brinchen S, Vozella F, Siniscalchi A, Boccadoro M, Petrucci MT. Bortezomib, melphalan, and prednisone in elderly relapsed/refractory multiple myeloma patients: update of multicenter, open-label Phase 1/2 study. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(11):2738–40.
24. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30(5):1005–17.

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Paciente masculino de 81 anos de idade com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) aos 72 anos de idade. Em função da idade avançada, não foi candidato à Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), mas recebeu quimioterapia sistêmica com combinação de talidomida+dexametasona para a qual apresentou boa resposta. Permaneceu assintomático até consulta em dezembro de 2019, quando houve recaída da doença verificada clínica e laboratorialmente. No momento, em uso de combinação MPTal + PAM - ou seja, melfalano+prednisona (MP) associado a talidomida (Tal) e pamidronato (PAM). Planeja-se associar bortezomibe ao regime melfalano+prednisona (MP) para tratamento de segunda linha de MM em paciente não-candidato à TCTH.

O MM caracteriza-se pela multiplicação descontrolada de células de defesa do sangue, chamadas plasmócitos (1). 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 aumentando risco de infecções. Finalmente, durante a multiplicação, tem-se aumento da produção de uma imunoglobulina, chamada 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). 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. 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.

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 (4). As opções terapêuticas para manejo de MM dependem da reserva funcional do paciente e de suas comorbidades (2). Quimioterapia, associada ao TCTH, é padrão-ouro no manejo de MM (5,6). Contudo, em função da idade, o caso em tela não é elegível à TCTH. Sugere-se, nesse caso, 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, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.”

O caso em tela recebeu tratamento de primeira linha com talidomida+dexametasona e obteve boa resposta; contudo, apresentou recidiva da doença. Para segunda linha de tratamento, ou seja, tratamento do MM recidivado, recomenda-se repetição de agentes quimioterápicos prévios ou uso de outros agentes dado que não está estabelecida sequência ideal de tratamento. Diretrizes internacionais também recomendam repetição de fármacos de primeira linha (7). Internacionalmente, os regimes preferidos envolvem combinação de bortezomibe com outros fármacos, como ciclofosfamida e dexametasona.