

Nota Técnica 10462

Data de conclusão: 11/08/2020 10:27:38

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 10462

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Relato do prescritor informando resultado de biópsia de medula óssea e cariograma realizados em 2015.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LENALIDOMIDA

Via de administração: ORAL

Posologia: Lenalidomida 10mg, 21cp/mês. Tomar 1 cápsula via oral uma vez ao dia por 21 dias a cada ciclo de 28 dias, durante 6 meses (teste terapêutico).

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 06 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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 (1cp)

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).

Um estudo randomizado multicêntrico internacional de fase III, duplo cego e controlado por placebo avaliou a eficácia e segurança de lenalidomida comparada a placebo em pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco **sem deleção 5q** dependentes de TGV e ineleáveis ou refratários aos AEE. Foram avaliados 239 pacientes no esquema randômico 2:1 para o tratamento com lenalidomida 10 mg/dia (n=160) ou placebo (n=79) uma vez ao dia, em ciclos de 28 dias. Pacientes com depuração da creatinina de 40 a 60 mL/min receberam lenalidomida 5 mg/dia. Considerou-se como desfecho primário a independência de transfusão de glóbulos vermelhos (ITGV) por 8 semanas consecutivas ou mais. Desfechos secundários foram ITGV por 24 ou mais semanas consecutivas, duração da ITGV, resposta eritróide, progressão para leucemia mieloide aguda (LMA), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A ITGV por 8 semanas foi alcançada em 26.9% e 2.5% dos pacientes nos grupos lenalidomida e placebo, respectivamente (P< 0.001). Noventa por cento dos pacientes que atingiram a ITGV responderam dentro de 16 semanas de tratamento. A duração média da ITGV com lenalidomida foi de 30.9 semanas (IC95% 20.7-59.1). A redução da TGV de 4 bolsas ou mais, baseadas na avaliação do 112º dia do estudo, foi de 21.8% no grupo lenalidomida e 0% no grupo placebo. A obtenção de ITGV em 8 semanas ou mais associou-se à melhoria significativa na QVRS (P<0.01). Taxas de resposta mais altas foram observadas em pacientes com níveis de eritropoietina endógena basal inferior a 500 mU/mL (34% versus 15% para > 500 mU/mL). Na semana 12, as médias de mudança nos escores da QVRS da linha de base não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento. Itens que compuseram a análise da QVRS incluíram fadiga, dispnéia, condicionamento físico, status emocional e qualidade de vida global. (8)

Eventos adversos mostraram-se mais frequentes no grupo da lenalidomida. Neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 99 (61.9%) e 10 (12.7%) pacientes nos grupos lenalidomida e placebo, respectivamente. Trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 57 (35%) e três (3.8%) pacientes nos grupos lenalidomida e placebo, respectivamente. Trombose venosa profunda (TVP) foi relatada em cinco (3,1%) pacientes no grupo de tratamento com lenalidomida; nenhum evento de embolia pulmonar (EP) foi observado. Nenhum episódio de TVP ou EP ocorreu no grupo placebo. Descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 51 (31.9%) e nove (11.4%) pacientes nos grupos lenalidomida e placebo, respectivamente. (8)

Dados de uma coorte retrospectiva multicêntrica envolvendo 1.698 pacientes com SMD de

baixo risco **sem deleção 5q** tratados previamente com AEE revelaram que nenhum dos tratamentos de segunda linha mais comumente usados neste cenário clínico (agentes hipometilantes e lenalidomida) foram capazes de melhorar significativamente a sobrevida global. Perda de resposta aos AEE associou-se a um risco maior de progressão para LMA. Dos 450 pacientes (39%) que receberam tratamento de segunda linha, 194 receberam agentes hipometilantes, 148 receberam lenalidomida e 108 receberam outros tratamentos; 697 receberam apenas TGV. A incidência cumulativa em 5 anos de progressão para LMA foi de 20.3%, 20.3% e 11.3% para aqueles que receberam agentes hipometilantes, lenalidomida e outros tratamentos, respectivamente (P=0.05). A sobrevida global em cinco anos para pacientes que receberam agentes hipometilantes, lenalidomida e outros tratamentos foi de 36.5%, 41.7% e 51%, respectivamente (P=0.21). Em uma análise multivariável ajustada por idade, sexo, escore IPSS-R e refratariedade a AEE, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos com relação à sobrevida global. (9)

Uma metanálise examinou a eficácia e segurança da lenalidomida no tratamento da SMD de baixo risco. A eficácia foi avaliada de acordo com a avaliação da resposta hematológica da série vermelha (RHv), resposta citogenética (RCi), sobrevida global e progressão à LMA. A segurança foi avaliada com base nas taxas de ocorrência de eventos adversos de graus 3 a 4. Dezessete estudos foram incluídos (destes, seis foram ECR), englobando um total de 2.160 pacientes. A análise indicou que a taxa geral de RHv foi de 58% (IC95% 43-74). 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 (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: LENALIDOMIDA

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 **sem deleção 5q** demonstra que este fármaco pode ser uma opção eficaz para melhora dos níveis de hemoglobina, melhorando a anemia e suas consequências em cerca de um quarto dos pacientes. Contudo, os estudos não compararam lenalidomida a seus similares (como a talidomida oferecida pelo SUS), apenas a placebo ou em combinação a agentes estimuladores da eritropoiese. O uso de lenalidomida é recomendado pelos guidelines do NCCN (National Comprehensive Cancer Network), embora associado a outras terapias consideradas de suporte. 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 28 de junho 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 28 de junho de 2020]. Lenalidomide: Drug information. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>

8 - Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. J Clin Oncol. 2016;34(25):2988-2996.

9 - Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. J Clin Oncol. 2017;35(14):1591-1597.

10 - 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.

11 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. [Internet]. [citado 10 de julho de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-produtos-registrados>

12 - 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 \[citado 28 de junho de 2020\]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta322](#)

NatJus 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 portador de síndrome mielodisplásica com diagnóstico em 2015, classificada como de muito baixo risco conforme escore IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System). O diagnóstico foi

feito com base em biópsia da medula óssea e cariograma (este último evidenciando ausência de deleção 5q). Atualmente, paciente apresenta anemia sintomática (tonturas, cansaço, dificuldade para caminhar sem auxílio, episódio de síncope) e necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos semanalmente. Submetido a tratamento prévio com estimuladores da eritropoiese (eritropoetina), para a qual houve perda de resposta e/ou refratariedade. Paciente não faz parte de nenhum estudo clínico neste momento.

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. 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 apresentando com anemia consiste 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). Evidências crescentes sugerem que a lenalidomida é eficaz não apenas na redução de TGV, mas também na modificação da história natural da doença ao suprimir o clone maligno, também se aplicando a pacientes sem a deleção 5q (6).