

# Nota Técnica 157815

Data de conclusão: 21/08/2023 12:03:36

## Paciente

---

**Idade:** 74 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Canoas/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 5a Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 157815

---

**CID:** C90.0 - Mieloma múltiplo

**Diagnóstico:** Mieloma múltiplo

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** BORTEZOMIBE

**Via de administração:** via subcutânea

**Posologia:**

Bortezomibe 3,5mg injetável, 24 frascos, aplicar 2mg via subcutânea nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo. Previsão de 4 a 6 ciclos.

**Uso contínuo?** Não

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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 sabe

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

---

### Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** BORTEZOMIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do MS, 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 (3). Desta forma, o bortezomibe não está disponível no SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

---

### Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** BORTEZOMIBE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**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 inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas. A via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, desta forma, a homeostase intracelular. A inibição do proteassoma 26S impede esta proteólise dirigida o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Experimentos in vitro demonstraram que o bortezomibe é citotóxico para uma variedade de tipos de células neoplásicas. Em experimentos com modelos tumorais pré-clínicos in vivo, incluindo de mieloma múltiplo, o bortezomibe causou retardo no crescimento tumoral.

Duas revisões sistemáticas da literatura avaliaram o uso de bortezomibe em pacientes com MM sem tratamento prévio e elegíveis para TCTH (4, 5). Na primeira delas, foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III, totalizando 2.169 pacientes. Tanto antes (fase de indução) quanto após o transplante, as taxas de resposta completa (RC), resposta parcial muito boa (RPMB) e resposta global (ORR) foram superiores com bortezomibe quando comparado com o regime sem bortezomibe, com razão de azares sempre acima de 2,0 em benefício da intervenção. Quanto aos eventos adversos, o risco de infecção por herpes zoster e de neuropatia periférica foram maiores no grupo que recebeu bortezomibe na fase de indução (4). A segunda revisão sistemática, feita pelo grupo Cochrane, incluiu os mesmos quatro ECR da revisão anterior porém com algumas diferenças metodológicas na metanálise. Mesmo com esta diferença metodológica, os resultados de efetividade foram semelhantes e favoráveis ao bortezomibe (5).

De maneira geral, baseado nessas evidências, podemos afirmar que regimes de tratamento com bortezomibe na indução do tratamento de MM para pacientes elegíveis para TCTH demonstraram um benefício do bortezomibe. As duas revisões sistemáticas incluídas que avaliaram os desfechos taxa de resposta, apresentam consistência nos resultados. Nenhum dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas apresentou cegamento dos pacientes e profissionais, apesar desta limitação, os resultados foram consistentes e precisos para o benefício do bortezomibe. Com relação a sobrevida global somente um ensaio clínico, com o número de amostra mais significativo, demonstrou melhora deste desfecho, embora quando os estudos foram analisados agrupados foi demonstrado um benefício no grupo de pacientes tratados com bortezomibe.

Apesar do benefício clínico demonstrado com o uso do bortezomibe alguns eventos adversos são frequentes nos pacientes que recebem este fármaco. A neuropatia periférica (grau  $\geq 3$ ) foi mais frequente nos pacientes que receberam bortezomibe em todos os ECR em que este desfecho foi avaliado. Este evento adverso é descrito em bula e pode ser amenizado com ajustes de dose, vias de administração e esquemas de tratamento. Distúrbios gastrointestinais

e reativação do vírus varicela-zoster também foram significativamente mais frequentes nos pacientes que receberam bortezomibe.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.**

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** BORTEZOMIBE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** Para pacientes com mieloma múltiplo, sem tratamento prévio e elegíveis para o transplante de células-tronco hematopoéticas, (TCTH) as evidências apontam para o benefício do tratamento com bortezomibe nos desfechos sobrevida livre de doença, taxa de resposta e sobrevida global. Foi observada maior ocorrência de eventos adversos entre os pacientes tratados com bortezomibe, sendo a neuropatia periférica o mais relevante e frequente. De acordo com a melhor evidência disponível e considerando estudos de custo-efetividade realizados em outros cenários, é possível recomendar o bortezomibe como parte de esquemas de indução em pacientes sem tratamento prévio, elegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas, como a paciente 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. [Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
2. [Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: Overview of management. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
3. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015, Ministério da Saúde) disponível em <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.**
4. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013 Dec 1;119(23):4119-28.
5. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4.
6. [Chen W, Yang Y, Chen Y, Du F, Zhan H. Cost-effectiveness of bortezomib for multiple myeloma: a systematic review. Clinicoecon Outcomes Res. 2016 May 3;8:137–51.](#)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS/UFRGS

## Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

### Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo de médica assistente afirmando o diagnóstico de mieloma múltiplo recém diagnosticado. Já iniciou quimioterapia com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona. Solicita o bortezomibe em adição ao tratamento já em curso, com o objetivo de aumentar a sobrevida global, qualidade de vida e função renal. Em contato realizado com a parte autora, foi afirmado que a paciente encontra-se em ECOG 2 e estadiamento pelo International Staging System (ISS) de III (classificação que vai de I a III, sendo a III de pior prognóstico). Além disso, a parte autora afirmou que a paciente apresenta critérios para tratamento com transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Dessa forma, o uso do bortezomibe deve ser avaliado no contexto de paciente elegível para o TCTH.

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia em que ocorre proliferação de plasmócitos oriundos de um único clone que produzem um excesso de proteínas monoclonais. A apresentação clínica reflete a infiltração da medula óssea pelos plasmócitos - levando a lesões osteolíticas - e a produção excessiva de proteínas - levando a dano renal. Os pacientes podem ser assintomáticos ou podem apresentar dor óssea, fadiga, anemia, hipercalcemia e perda da função renal. O diagnóstico é firmado com a presença de pelo menos 10% de plasmócitos monoclonais em biópsia de medula óssea ou biópsia de outras lesões, associada a disfunção tecidual secundária à proliferação plasmocitária e/ou presença de marcadores que indicam pior prognóstico. Representa cerca 10-20% das neoplasias hematológicas e acomete usualmente indivíduos a partir dos 60 anos (1).

A base do tratamento do MM é o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Entretanto, nem todos os pacientes são elegíveis para esse tratamento, devendo essa decisão ser tomada baseada na performance clínica do paciente e suas comorbidades. Estratificar o risco do paciente para selecionar aqueles de alto risco para progressão da doença, baseado em aspectos citogenéticos da biópsia e outros achados laboratoriais também pode orientar a conduta terapêutica (2). Na Portaria no 708 de 06 de agosto de 2015, o Ministério da Saúde publica as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo e cita o bortezomibe está entre as diversas alternativas terapêuticas para o tratamento inicial da doença, independente de o paciente ser elegível ou não para o TCTH (3).