

Nota Técnica 20630

Data de conclusão: 05/11/2020 09:12:11

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 Pelotas

Tecnologia 20630

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: SUBCUTÂNEA

Posologia: Bortezomibe 1,5mg/m na dose de aplicação subcutânea de 2,95mg para aplicar nos D1 D8 D15 D22 de cada ciclo, a cada 4 semanas por 8 ciclos.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 08 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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: De acordo com a DDT do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, publicada em 2015 após consulta pública, para os pacientes sem tratamentos prévios, elegíveis ao TCTH, esquemas com bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida possuem atividade clínica, podendo ser igualmente usados em diferentes combinações [\(4\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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: 2.335,26

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

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 [\(9–11\)](#). Sua atividade antineoplásica deve-se a inibição reversível de um complexo proteico, 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, como ocorrido com o caso em tela [\(8\)](#). Foram encontradas quatro meta-análises. Evidenciou-se que bortezomibe prolongou sobrevida livre de progressão. Ademais, bortezomibe foi responsável por aumento de taxas de remissão completa. Dois estudos evidenciaram ganho em sobrevida global e, em função disso, são detalhadamente descritos a seguir.

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 [\(13\)](#). Foram incluídos 12 estudos, totalizando 4.118 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, 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).

Revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados sobre alternativas quimioterápicas para tratamento de pacientes com diagnóstico de MM recidivante ou refratário englobou 24 ensaios clínicos randomizados [\(15\)](#). Regimes contendo bortezomibe mostraram-se superiores à regimes contendo exclusivamente dexametasona e regimes com a combinação de dexametasona e talidomida, ambos atualmente disponíveis pelo SUS. Com destaque à combinação bortezomibe+dexametasona+talidomida que representou ganho significativo em sobrevida global (OR=0,44, 95%IC 0,29-0,67) e em sobrevida livre de progressão da doença (OR=0,39, 95%IC 0,24-0,61) em comparação à dexametasona+talidomida.

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

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BORTEZOMIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O bortezomibe mostrou-se eficaz no manejo de MM em condição clínica similares ao caso em tela, 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 o 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. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate Walth MA UpToDate Inc. 2019;

2. 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.

3. 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.

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. 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.

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos previamente tratados [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_bortezomibe_mieloma_refratario_CP_31_2020.pdf

9. 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.

10. 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.

11. 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.](#)

12. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>

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. 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.

15. Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-Y. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:2817.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, o caso em tela possui diagnóstico de mieloma múltiplo (MM). Em função da atividade da doença, como primeira linha de tratamento, iniciou-se quimioterapia com esquema ciclofosfamida+dexametasona+talidomida (CTD). Foi submetido a 5 ciclos de CTD, entre maio de 2018 e abril de 2019, quando apresentou quadro de tuberculose pulmonar e, por isso, interrompeu o tratamento. Na avaliação pós-tratamento, apresentou resposta parcial. Planeja-se, então, associar bortezomibe ao esquema quimioterápico disponibilizado pelo SUS com vistas a transplante de células-tronco hematopoéticas, 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. Adicionalmente, a proliferação em demasia de uma linhagem celular reduz a produção de células sanguíneas funcionais, podendo levar a anemia e aumento do risco de infecções. Finalmente, durante a multiplicação, tem-se aumento da produção de uma imunoglobulina, denominada 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. 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.

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.

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 (5). Quimioterapia, associada ao TCTH, é padrão-ouro no manejo de MM, recomendado por protocolos internacionais (1,3,4,6,7). De fato, conforme consta em processo, o caso em tela é elegível à TCTH. Nesse caso, a DDT do Mieloma Múltiplo recomenda quimioterapia 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, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.”