

Nota Técnica 21125

Data de conclusão: 12/11/2020 11:59:24

Paciente

Idade: 71 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 21125

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: LENALIDOMIDA

Via de administração: ORAL

Posologia: Lenalidomida 10 mg por dia, via oral, uso contínuo até progressão ou toxicidade inaceitável.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há diversas alternativas de quimioterapia citotóxica no SUS e a talidomida com mecanismo de ação semelhante ao medicamento pleiteado.

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 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 (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo 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 (3).

O uso de drogas imunomoduladoras (IMiDs), como talidomida e lenalidomida, como terapias de manutenção em pacientes com MM, foi avaliado por uma revisão sistemática que incluiu dezoito ensaios clínicos randomizados de fase III envolvendo 7.730 pacientes (4). O uso de IMiDs prolongou de maneira estatisticamente significativa a sobrevida livre de progressão da doença (SLP) (HR 0,62; IC95% 0,57 a 0,67; $P < 0,001$), mas não conseguiu melhorar a sobrevida global (SG) (HR 0,93; IC95% 0,85 a 1,01; $P = 0,082$). A terapia de manutenção baseada em IMiDs no MM levou a um maior risco de tromboembolismo de grau 3-4 (HR 2,52; IC95% 1,41 a 4,52; $P = 0,002$). Limitações do estudo incluem análise limitada pelo alto grau de variação entre os ensaios incluídos (heterogeneidade quanto a critérios de inclusão e exclusão, características do paciente como perfil citogenético e protocolo de tratamento, definição de resultados de sobrevivência, duração do acompanhamento) e potencial viés de publicação.

Por sua vez, a utilização da lenalidomida como terapia de manutenção após TMO no contexto do MM foi avaliada em diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas (4-13). De maneira geral estes estudos demonstraram que o uso do fármaco na dose de 10 mg por dia (com aumento para 15 mg por dia conforme tolerância dos pacientes) resulta em ganho de SLP, porém sem impacto na SG. Estes resultados foram todos em comparação com placebo e não encontramos comparações da lenalidomida com terapias ativas (como talidomida, por exemplo).

Em relação aos efeitos adversos, uma dessas revisões sistemáticas (7) demonstrou que os pacientes no grupo da lenalidomida, em comparação com placebo, experimentaram maior risco de neutropenia (OR 4,88; IC95% 3,67 a 6,50), infecção (OR 2,82; IC95% 1,67 a 4,73), cânceres hematológicos (OR 3,31; IC95% 1,30 a 8,41) e tumores sólidos (OR 2,24; IC95% 1,01 a 4,98). Nenhuma diferença significativa foi observada com trombose venosa profunda (OR 2,15; IC95% 0,92 a 5,06), neuropatia periférica (OR 1,50; IC95% 0,53 a 4,25), trombocitopenia (OR 1,05; IC95% 0,12 a 9,54) e anemia (OR 1,36; IC95% 0,02 a 83,86). Entre todos os eventos adversos, heterogeneidade significativa foi observada apenas com trombocitopenia ($P < 0,0001$; $I^2 = 93\%$) e anemia ($P = 0,0001$; $I^2 = 93\%$).

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 do MM como terapia de manutenção pós-TMO, demonstra que este fármaco embora tenha impacto na sobrevida livre de progressão não se mostrou eficaz no aumento da sobrevida global. Além disso, os estudos não compararam lenalidomida a seus similares (como a talidomida oferecida pelo SUS), apenas a placebo, associação com dexametasona ou em combinação a outros agentes quimioterápicos.

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 não consideraram a lenalidomida uma alternativa custo-efetiva. 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 - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf

2 - 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

3 - UpToDate. [Internet]. [citado 22 de agosto de 2020]. Lenalidomide: Drug information.

4 - Wang Y, Yang F, Shen Y, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2015;108(3):djv342.

5 - Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1782-1791.

6 - Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013;8(8):e72635.

7 - Gao M, Gao L, Yang G, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(6):3073-3080.

8 - Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.

9 - Wang Y, Yang F, Shen Y, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2015;108(3):djv342.

10 - McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289.

11 - Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Haematol. 2018 Aug;5(8):e332] [published correction appears in Lancet Haematol. 2018 Dec;5(12):e608]. Lancet Haematol. 2017;4(9):e431-e442.

12 - Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):57-73.

13 - Alonso R, Cedena MT, Wong S, et al. Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4(10):2163-2171.

14 - National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least 2 prior therapies. [TA171] [Internet]. Londres: NICE; publicado em 18 Jun 2009, revisado em 26 Jun 2019 [citado 31 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta171/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ter o diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) desde outubro de 2008, na ocasião sem comprometimento ósseo em tomografias computadorizadas e ressonância magnética. Iniciou tratamento com protocolo CTD (talidomida, dexametasona e ciclofosfamida) com boa resposta e enquanto esperava fila para transplante de medula óssea (TMO) fez tratamento com talidomida e dexametasona. Realizou o TMO autólogo em setembro de 2009, mantendo-se bem até novembro de 2015 quando apresentou recidiva laboratorial. Ficou em acompanhamento até março de 2018, com aumento gradual marcadores laboratoriais, quando iniciou anemia discreta e plasmocitose medular > 10%. Neste momento fez exame de PET-CT negativo e iniciou tratamento com protocolo VTD (bortezomibe, talidomida e dexametasona) com boa resposta, porém com desenvolvimento de neuropatia periférica. Foi então encaminhado para avaliação com vistas a um segundo TMO, mas foi indicado o tratamento de manutenção com lenalidomida, medicamento pleiteado no processo, cuja toxicidade neurológica é menor que os outros medicamentos de mesmo mecanismo de ação. Segundo o laudo médico anexado ao processo o objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida livre de doença.

O MM caracteriza-se pela multiplicação descontrolada de células de defesa do sangue, chamadas plasmócitos. É uma neoplasia que acomete a medula óssea, apresentando-se comumente com anemia importante, doença óssea e insuficiência renal. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas. Seu prognóstico está associado a diversos fatores, entre eles o estadiamento da doença ao diagnóstico, as características de cada paciente, a biologia da doença (agressividade) e a resposta aos tratamentos utilizados. Entretanto, a despeito das novas terapias disponíveis, é considerada, ainda hoje, uma doença incurável. Nesse contexto, os tratamentos disponíveis visam uma maior sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e melhor qualidade de vida (1).

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a 1ª linha de tratamento do mieloma múltiplo, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de drogas por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, para aqueles pacientes elegíveis para tal (2). Dentre as drogas disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e sobrevida livre de doença, mesmo naqueles pacientes não submetidos ao TCTH autólogo (1). Para a 2ª, 3ª ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexistem esquemas formalmente indicados, mas sugerem-se combinações de drogas que não tenham sido usadas em protocolos anteriores e, após, um novo TCTH (se possível) (1).

Em agosto de 2015 foi publicada a portaria no 708, que tratou das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (1). Essa

portaria sintetizou as informações referidas anteriormente. Dentre as drogas citadas para utilização em primeira linha estão bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. Para os pacientes com recidiva (linhas subsequentes de tratamento), foi sugerida a utilização de combinação de drogas não utilizadas anteriormente.