

Nota Técnica 4273

Data de conclusão: 08/07/2020 10:48:24

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/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 4273

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome Mielodisplásica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Mielograma, imunofenotipagem e cariograma através de aspirado de medula óssea (resultados informados pelo prescriptor e em anexo no processo).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LENALIDOMIDA

Via de administração: Via Oral

Posologia: Lenalidomida 10mg. Tomar 1 cápsula via oral uma vez ao dia por 21 dias a cada ciclo de 28 dias. Uso por tempo indeterminado ou até que surjam refratariedade e/ou toxicidade.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: 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: 10 mg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo: 14.407,34

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 multicêntrico de fase II de lenalidomida (10 mg/dia por 21 dias a cada 4 semanas ou 10 mg diariamente) em pacientes com SMD com deleção 5q e anemia dependente de TGV (n=148) demonstrou que a resposta hematológica à lenalidomida foi rápida (mediana de tempo de resposta: 4,6 semanas; variação 1-49 semanas) e sustentada. Entre os pacientes com IPSS-R de baixo risco ou risco intermediário (n=120), 69% alcançaram independência de TGV. Resposta citogenética foi alcançada em 62 dos 85 pacientes avaliáveis (73%). Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns incluíram mielossupressão (neutropenia 55%; trombocitopenia 44%). Deve-se ressaltar que este estudo tem uma limitação importante, uma vez que não tem grupo comparador (8).

Um estudo randomizado controlado de fase III comparou lenalidomida (5 mg/dia por 28 dias ou 10 mg/dia por 21 dias a cada 28 dias) com placebo em pacientes dependentes de TGV com SMD de baixo risco e deleção 5q. O desfecho primário de independência de TGV além de 26 semanas foi alcançado em proporção maior de pacientes tratados com lenalidomida (5 mg ou 10 mg) versus placebo (37% vs. 57% vs. 2%, respectivamente; $P \leq 0,001$ para ambos grupos de lenalidomida vs. placebo). Entre os pacientes que atingiram independência de TGV com lenalidomida, o início da resposta da série vermelha foi rápida, com mediana de tempo de 4,2 e 4,3 semanas nos grupos de lenalidomida 5 mg e lenalidomida 10 mg, respectivamente. O risco cumulativo estimado de progressão à LMA em 2 anos não foi diferente entre os três grupos: 17% (IC95%, 8,7-33,3), 12,6% (IC95%, 5,4-27,7) e 16,7% (IC95%, 8,3-32%) nos grupos lenalidomida 5 mg, lenalidomida 10 mg e placebo, respectivamente. A mediana de sobrevida global entre os grupos lenalidomida 5 mg, lenalidomida 10 mg e placebo (3,5 vs. 4,0 vs. 2,9 anos, respectivamente) também não diferiu de maneira estatisticamente significativa; contudo, em análise de subgrupo, a mediana de sobrevida foi significativamente maior em pacientes que alcançaram independência de TGV (5,7 anos; IC95%, 3,2-sem resposta) comparado a não respondedores (2,7 anos; IC95%, 2,0-4,7) (9). Este estudo, tem como principal limitação o fato de ser comparado com placebo. Apesar de ser uma evidência melhor que o estudo anteriormente citado, a sua aplicabilidade clínica é limitada uma vez que esses pacientes têm indicação de tratamento e existem outras alternativas terapêuticas.

Uma metanálise examinou a eficácia e segurança da lenalidomida no tratamento da SMD de baixo risco. A eficácia foi analisada de acordo com a avaliação da resposta hematológica da

série vermelha (RHv), resposta citogenética (RCi), sobrevida global e progressão à leucemia mieloide aguda (LMA). A segurança foi avaliada com base nas taxas de ocorrência de eventos adversos de graus 3 a 4. Dezesete estudos foram incluídos (destes, seis foram ECR), englobando um total de 2.160 pacientes. A maioria dos estudos não apresentava braço comparador e naqueles com grupo comparador somente um comparou a lenalidomida com tratamento ativo (talidomida). 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 com deleção 5q demonstra que este fármaco pode ser uma opção eficaz para melhora dos níveis de hemoglobina, melhorando a anemia e suas consequências, além de reduzir a chance de progressão para LMA (o que acarretaria maior morbimortalidade). Contudo, os estudos não compararam lenalidomida aos tratamentos considerados padrão, como a talidomida oferecida pelo SUS, apenas contra placebo. 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. Published 2019 Oct 30.
- 4 - Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, Raza A. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndrome Patients. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(12):66. Published 2018 Oct 25.
- 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 - List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-1465.
- 9 - Pierre Fenaux, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*, 6 October 2011, Volume 118, Number 14.
- 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 28 de junho 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: TelessaúdeRS-UFRGS

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 abril de 2020, classificada como de baixo risco conforme escore IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System). O diagnóstico foi feito com base em aspirado da medula óssea através de mielograma, imunofenotipagem, exame anatomopatológico e cariógrama (este último evidenciando deleção 5q). Relata anemia sintomática. Não recebeu nenhum tratamento para a doença até o momento, nem faz parte de nenhum estudo clínico.

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 à deleção do braço longo do cromossomo 5 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 pode associar-se consequências clínicas indesejáveis (eventos adversos), tanto econômicas quanto de QVRS (3). Apenas três drogas são aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento desta condição: duas são agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina), e a terceira é 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, trombocitose frequente e dismegacariopose típica; 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, suprimindo o clone maligno (6).