

Nota Técnica 57475

Data de conclusão: 07/12/2021 23:52:17

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Masculino

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: 2ª VF de Porto Alegre

Tecnologia 57475

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: SC

Posologia: Bortezomibe 1,3 mg/m² (2,2 mg), via subcutânea no D1, D8, D15 e D22 de cada ciclo, com previsão de realizar 6 a 12 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? 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: 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 [\(4\)](#). Desta forma, o bortezomibe não está disponível no SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

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 agente quimioterápico citotóxico com ação em múltiplas neoplasias (7–9). Sua atividade antineoplásica deve-se a inibição reversível de um complexo protéico, 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.

O uso de bortezomibe em pacientes recém diagnosticados com MM, não elegíveis ao TCTH, em associação com melfalano e prednisona (esquema VMP), foi avaliado por ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, de fase 3 (10). Comparou-se o uso de bortezomibe, melfalano e prednisona com melfalano e prednisona em 682 pacientes. O grupo recebendo bortezomibe exibiu mais tempo livre de progressão da doença (desfecho primário do estudo): 24 meses vs. 16,6 meses; OR=0,48, P<0,001. O esquema VMP também se mostrou superior na taxa de resposta parcial (71% vs. 35%, P<0,001) e completa (30% vs. 4%, P<0,001) e na duração da resposta (19,9 meses vs. 13,1 meses). Após um seguimento médio de cerca de 16 meses, 45 pacientes (13%) do grupo bortezomibe e 76 (22%) pacientes do grupo controle haviam falecido (OR=0,61; P=0,008). Utilizando este dado de mortalidade, podemos calcular que o número de pacientes necessário para tratar (NNT) para evitar uma morte é 11. Em contrapartida, o esquema VMP causou mais frequentemente efeitos adversos graves (46% vs. 36%), em especial, neuropatia periférica (44% vs. 16%), sintomas gastrointestinais importantes (19% vs. 5%), herpes zoster (13% vs. 4%). De maneira interessante para colocar o estudo na perspectiva do caso, um terço dos pacientes apresentavam mais de 75 anos de idade e os resultados foram similares entre faixas etárias.

Uma revisão sistemática com metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados avaliou opções quimioterápicas disponíveis a pacientes recém diagnosticados com MM e inelegíveis para TCTH (11). Vinte e nove estudos, englobando mais de vinte diferentes esquemas terapêuticos, foram incluídos. O esquema VMP, bem como VMP associado a talidomida, demonstraram maior eficácia se comparados a esquemas tradicionais, como melfalano e prednisona.

Por fim, 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 dos pacientes (12). Foram encontrados 12 estudos, totalizando 4118 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, novamente, 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).

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: Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível. Cabe a equipe assistente reavaliar a resposta do paciente ao tratamento após 6 ciclos para a definição de ciclos adicionais.

Trata-se de um paciente com MM recém diagnosticado inelegível para TCTH. O bortezomibe mostrou-se eficaz no manejo de MM em situações similares ao caso em tela, aumentando a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão da doença. 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, inelegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas, 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. 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.](#)
[3. 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.](#)
[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: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf\)](#)
[5. 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.](#)
[6. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2009;360\(25\):2645–54.](#)
[7. 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.](#)

8. [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.](#)
9. [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.](#)
10. [San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008;359\(9\):906-17.](#)
11. [Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: a systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;](#)
12. [Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(4\).](#)
13. [Chen W, Yang Y, Chen Y, Du F, Zhan H. Cost-effectiveness of bortezomib for multiple myeloma: a systematic review. Clin Outcomes Res CEOR. 2016;8:137.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Paciente masculino de 77 anos de idade com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) em janeiro de 2020 e como consequência dessa doença, perda de função renal e lesões ósseas. Além disso, é portador de comorbidades: hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica e hiperplasia prostática benigna. O tratamento inicial proposto foi quimioterapia com melfalano, prednisona e talidomida. Em contato com a equipe prescritora foi informado que o paciente não é elegível para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) devido à idade avançada. Dessa forma, o bortezomibe foi solicitado para tratamento de primeira linha (associado a melfalano e prednisona, esquema VMP).

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 (2). Adicionalmente, a proliferação em demasia de uma linhagem celular reduz a produção de células sanguíneas funcionais, podendo levar a anemia e aumentando risco de infecções. Finalmente, durante a multiplicação, tem-se aumento da produção de uma imunoglobulina, chamada 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 (3). 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. MM apresenta trajetória conhecida que culmina com óbito (3). 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 (2). Quimioterapia, associada ao TCTH, é padrão-ouro no manejo de MM (5,6). Contudo, em função da idade, o caso em tela não é elegível à TCTH. Sugere-se, nesse caso, quimioterapia de primeira linha 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.” O caso em tela está em tratamento com melfalano e prednisona.