Nota Técnica 61525

Data de conclusão: 20/01/2022 17:38:36

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Prata/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 61525

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: lenalidomida 10mg, via oral, uma vez ao dia, contínuo

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: talidomida, com mecanismo de ação semelhante ao medicamento pleiteado (1)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 19.173,56

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lenalidomida é um medicamento análogo da talidomida, 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 (3,4).

O uso de drogas imunomoduladoras (IMiDs), como talidomida e lenalidomida, como terapias de manutenção em pacientes com MM, foi avaliado por uma revisão sistemática de Wang e colaboradores que incluiu dezoito ensaios clínicos randomizados de fase III envolvendo 7.730 pacientes (5). 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. Cabe mencionar que, dos 18 ensaios clínicos incluídos na análise, 12 utilizaram talidomida e 6 utilizaram lenalidomida. As análises de subgrupos mostraram que tanto a talidomida (HR 0,66; IC95% 0,61 a 0,72; P <0,001) quanto a lenalidomida (HR 0,52; IC95% 0,44 a 0,62; P <0,001) melhoraram a SLP.

A utilização especificamente da lenalidomida como terapia de manutenção após TMO no contexto do MM foi avaliada em diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas (6-14). 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 ensaios clínicos comparando lenalidomida com terapias ativas (como talidomida, por exemplo) no contexto de terapia de manutenção. Um estudo de coorte de base populacional, utilizando dados de registro de seguradora de saúde, comparou a sobrevida de pacientes com MM recebendo talidomida ou lenalidomida em cuidados de rotina nos EUA. Na análise de 1.264 pacientes, não houve diferença na mortalidade (RR 1,00; IC95% 0,71-1,41) entre os grupos (15). Considerando o contexto clínico de terapia de indução (pré TMO), revisão de Francisco Paumgartten, que aborda como caso de estudo a aprovação de venda da lenalidomida no Brasil, avaliou três estudos observacionais e dois ensaios clínicos comparando os dois fármacos, e concluiu que não há evidência de efetividade superior de um fármaco sobre o outro (16).

Em relação aos efeitos adversos, uma dessas revisões sistemáticas (8) 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%). Na metanálise de Wang previamente citada (5), as análises demonstraram que a terapia de manutenção com talidomida aumentou o risco de

neuropatia periférica; a terapia de manutenção com lenalidomida aumentou os riscos de mielossupressão e segundas neoplasias hematológicas primárias. A revisão de Paumgartten também previamente citada (16) concluiu que os regimes baseados em lenalidomida estão associados a um menor risco de neuropatia periférica e um maior risco de efeitos adversos hematológicos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão em comparação com o uso de placebo

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 teve impacto no aumento da sobrevida global. Além disso, não há evidência de eficácia superior da lenalidomida em relação ao seu análogo talidomida (oferecido pelo SUS).

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 - Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. Ther Adv Hematol. 2018 Jul;9(7):175-190.
5 - 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.

6 - 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.
7 - 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.
8 - 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.
9 - 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.
10 - 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.
11 - 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.
12 - 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.
13 - 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.
14 - 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.
15 - Luo, Jing et al. Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study. European journal of cancer (Oxford, England: 1990) vol. 70 (2017): 22-33.
16 - Paumgartten FJR. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. Ciênc Saúde Coletiva. 26 de setembro de 2019;24:3783–92.
17 - 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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente foi diagnosticada com mieloma múltiplo (MM) em setembro de 2019. Consta que realizou quimioterapia (sem descrição dos medicamentos usados), entre 2019 e dezembro de 2020, para preparação para transplante autólogo de medula óssea (TMO) em janeiro de 2021. No momento, apresenta mielograma que demonstra remissão da doença e pleiteia uso de lenalidomida como terapia de manutenção.

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, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de drogas por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TMO, 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 TMO (1). Para a 2 a, 3 a ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de drogas que não tenham sido usadas em protocolos anteriores e, após, um novo TMO (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.