



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NatJus**

**NOTA TÉCNICA**

**LENALIDOMIDA / MIELOMA MÚLTIPLO COM USO PRÉVIO DE TODAS AS  
ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS NO SUS**

**PROCESSO:** 0711932-15.2023.8.07.0018

**Órgão julgador:** 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

**ABREVIATURAS**

PMC: Preço Máximo ao Consumidor

SG: sobrevida global

SLP: sobrevida livre de progressão

MM: mieloma múltiplo

TMO: transplante de medula óssea

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

**1. PACIENTE:**

**1.1. Nome:** E. G. S.

**1.2. Data de nascimento:** 10/07/1945.

**1.3. Sexo:** Feminino.

**1.4. Diagnóstico:** Mieloma múltiplo.

**1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:** Não foram anexados ao processo resultados de exames complementares.

**1.6. Resumo da história clínica e CID:** Segundo relatórios médicos emitidos pela Dra. Xênia Larissa Mota Fonseca (ID 174986430, fls. 1-4), a Sra. E. G. S. apresenta mieloma múltiplo, estando atualmente na sua 9ª linha de tratamento. Nele é descrito que a requerente já fez uso das principais alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (ciclofosfamida, melfalano, talidomida, transplante de medula óssea autólogo e ciclofosfamida) e que sua enfermidade se encontra recidivada (pancitopenia por doença, IgG elevada, pico monoclonal importante e alteração nas cadeias leves livres).

Diante das informações acima apresentadas, médico assistente prescreveu para o requerente a medicação lenalidomida, fármaco não padronizado no SUS.

CID: C90.0.

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**

**2.1. Tipo da Tecnologia:** Medicamento.

**2.2. Princípio Ativo:** Lenalidomida.

**2.3. Via de administração:** Uso oral.

**2.4. Posologia:** Segundo receituário médico anexado ao processo (ID 174986430 - Pág. 5), a requerente deverá utilizar 1 comprimido de lenalidomida 25mg por 14 dias a cada ciclo de tratamento, por um total de 6 ciclos.

**2.5. Registro na ANVISA?** Sim.

**2.6. Situação do registro:** Ativo.

**2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim.

**2.8. Oncológico?** Sim.

**2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não.

**2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?** Não.

**2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:** Já utilizadas.

**2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:** No caso da lenalidomida, existe uma apresentação de referência (Revlimid) e uma similar (Nuvyor). Segundo tabela da CMED, quando se considera o custo de uma caixa contendo 14 comprimidos de lenalidomida 25mg, o Nuvyor tem um preço discretamente inferior ao do Revlimid.

**2.13. Custo da tecnologia (DF – ICMS 18%):**

<b>Denominação genérica</b>	<b>Laboratório</b>	<b>Marca comercial</b>	<b>Apresentação</b>	<b>PMC*</b>
Lenalidomida	Eurofarma	Nuvyor	1 caixa contendo 14 comprimidos de 10mg	R\$ 23.314,04

\*PMC: Preço Máximo ao Consumidor

**Custo anual do tratamento:** O Preço Fábrica ou Preço Fabricante (PF) é o preço a ser praticado pelas empresas fabricantes, importadoras ou distribuidoras. O PF é o preço máximo permitido para venda às farmácias, drogarias e para entes da Administração Pública. O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a

ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio. Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor.

Segundo receituário médico anexado ao processo (ID 174986430 - Pág. 5), a requerente deverá utilizar 1 comprimido de lenalidomida 25mg por 14 dias a cada ciclo de tratamento, por um total de 6 ciclos. Assim, estima-se o custo do tratamento demandado em R\$ 139.884,24.

**2.14. Fonte de custo da tecnologia:** Tabela da CMED, publicada em 02/10/2023 e contendo o Preço Fábrica (PF) e o PMC de medicamentos por princípio ativo, encontra-se disponível no portal da ANVISA: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

### **3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA**

#### **3.1. Sobre os principais desfechos que devem ser avaliados nos estudos clínicos em oncologia para se definir a eficácia de um novo tratamento:**

Os principais desfechos que devem ser avaliados nos estudos de novas drogas para o tratamento do câncer são a sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença e a sobrevida livre de progressão (SLP). A SG é o tempo que o paciente permanece vivo após o diagnóstico da doença ou após o início do seu tratamento. SLP é o tempo que o paciente permanece vivo e com seu câncer controlado (não progredindo) após início de uma terapia com finalidade não curativa.

#### **3.2. Sobre o mieloma múltiplo (MM):**

O MM é um tipo de câncer do sistema hematológico que acomete principalmente idosos. É causado pela proliferação descontrolada, principalmente na medula óssea, de um tipo de célula produtora de imunoglobulinas denominada plasmócito. É uma doença incurável, que, quando sintomática, levará a maioria dos pacientes ao óbito em menos de um ano se não for adequadamente tratada.

Por envolver principalmente a medula óssea e o sistema hematológico, e por levar à produção excessiva de imunoglobulinas, que podem ser tóxicas para os rins, o MM manifesta-se principalmente por meio de dores e/ou fraturas ósseas, anemia, hipercalcemia (elevação do Cálcio no sangue) e insuficiência renal. Infecções recorrentes também são comuns nos pacientes com MM.

O prognóstico do MM depende principalmente do seu estadiamento ao diagnóstico. A principal ferramenta para estádiá-lo é o “*International Staging System*” (ISS), que leva em consideração os níveis sanguíneos de albumina e de beta2-microglobulina logo que a doença é diagnosticada. Assim, os pacientes com MM podem ser estádiados em ISS I, ISS II ou ISS III, sendo que a sobrevida mediana para os pacientes em cada uma dessas classes foi de 62, 44 e 29 meses, respectivamente, no estudo que originalmente desenvolveu essa classificação<sup>1</sup>.

### **3.3. Sobre o tratamento do MM:**

Embora incurável, o MM pode ter sua evolução retardada com o tratamento. Este pode aumentar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com MM. O tratamento do MM é baseado na combinação de duas ou mais medicações com ação anti-plasmócito associada, quando possível, ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo. No entanto, muitos pacientes acabam não podendo receber o TMO em virtude de sua idade avançada ou da presença de outras comorbidades.

As medicações com ação anti-plasmócito podem ser de vários tipos:

- Imunomoduladoras (ex: lenalidomida, talidomida);
- Inibidores do proteassoma (ex: bortezomibe, carfilzomibe);
- Corticosteroides (ex: dexametasona, prednisona);
- Drogas citotóxicas quimioterápicas (ex: ciclofosfamida, melfalano, doxorubicina);
- Anticorpos monoclonais (ex: daratumumabe).

Embora a maioria dos pacientes com MM responda ao tratamento, a recaída é inevitável, pois trata-se de uma doença incurável. Neste caso, o retratamento com novas combinações de medicações anti-plasmócitos deverá ser feito.

#### **3.4. Sobre o uso da lenalidomida no tratamento do MM:**

A lenalidomida é um imunomodulador similar à talidomida que pode ser utilizado no tratamento do mieloma múltiplo. Vários estudos mostraram que a lenalidomida em combinação com outros tratamentos, em especial com a dexametasona e o bortezomibe, pode ser útil no tratamento de indução de pacientes com mieloma múltiplo com doença em franca atividade, aumentando a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão<sup>2,3,4</sup>.

Os resultados de uma análise *post-hoc* de dois ensaios clínicos de fase III prospectivos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo mostraram que a combinação de lenalidomida mais dexametasona é superior à dexametasona isolada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que haviam sido previamente tratados com talidomida<sup>5</sup>.

A lenalidomida também pode ser utilizada em pacientes com mieloma múltiplo após a realização do TMO autólogo como tratamento de manutenção, com a finalidade de prolongar o tempo que o paciente permanece com sua doença sob controle após esse procedimento. McCarthy *et al* realizaram meta-análise na

qual o uso da lenalidomida de manutenção no pós-TMO autólogo foi comparado com placebo ou observação em pacientes com MM. Seus resultados mostraram que o uso da lenalidomida como manutenção pós TMO em pacientes com MM aumentou a sobrevida livre de progressão mediana (52,8 *versus* 23,5 meses) e a sobrevida global<sup>6</sup>.

A lenalidomida apresenta como maior vantagem sobre a talidomida sua maior tolerabilidade. Pacientes que fazem uso prolongado de talidomida frequentemente desenvolvem neuropatia periférica e acabam descontinuando o tratamento, o que é menos frequente com a lenalidomida<sup>7</sup>.

#### **4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA**

Lenalidomida: aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão.

#### **5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE**

Em relatórios de recomendação Nº 700 e Nº 701, a CONITEC recomendou pela não incorporação, no âmbito do SUS, da lenalidomida para pacientes adultos com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo ou no tratamento de manutenção de pacientes com MM que foram submetidos ao TMO autólogo. Tais recomendações foram baseadas principalmente na inexistência, em determinados contextos, de evidências inequívocas de maior eficácia da lenalidomida em relação à talidomida, medicamento da mesma classe da lenalidomida que é disponibilizado pelo SUS, e em questões de custo-efetividade, dado o alto impacto orçamentário gerado pela lenalidomida<sup>8,9</sup>.

## 6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

A agência de incorporação de tecnologias em saúde inglesa (NICE) recomenda o uso da lenalidomida como uma das opções no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo somente se o paciente tiver contraindicação ao uso da talidomida e se o laboratório fabricante fornecer a lenalidomida conforme preço acordado com o sistema público de saúde inglês<sup>10</sup>.

## 7. AVALIAÇÃO CUSTO-EFETIVIDADE

A CONITEC fez a avaliação da custo-efetividade no contexto brasileiro da lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo e recomendou pela sua **NÃO** incorporação no SUS (vide item 5).

## 8. CONCLUSÕES

### 8.1. Conclusão justificada:

Após análise dos relatórios médicos anexados ao processo, da literatura médica pertinente sobre o tema e das recomendações das agências de incorporação de tecnologias em saúde nacionais e internacionais, este NATJUS tece os seguintes comentários sobre a demanda:

a) O mieloma múltiplo é um **CÂNCER INCURÁVEL**, que invariavelmente recairá em algum momento, apesar do tratamento. Assim, múltiplas linhas de tratamento serão necessárias ao longo de toda a evolução dessa enfermidade;



b) Segundo relatórios médicos anexados ao processo, a requerente já utilizou **TODAS AS LINHAS TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS NO SUS** para o tratamento da sua enfermidade, estando ela no momento na 9ª linha terapêutica;

c) O tratamento proposto (lenalidomida) **NÃO TEM FINALIDADE CURATIVA**. No entanto, as evidências científicas mostram que ele pode **AUMENTAR DE MANEIRA SIGNIFICATIVA A SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO** de pacientes com mieloma múltiplo recaído;

d) Após análise de custo-efetividade, **A CONITEC RECOMENDOU PELA NÃO INCORPORAÇÃO DA LENALIDOMIDA AO SUS** (vide item 5).

Diante das considerações acima apresentadas, este NATJUS considera a demanda pela lenalidomida como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**, estas devendo-se ao fato de que tal medicamento foi considerado não custo-efetivo pela CONITEC.

## **8.2. Há evidências científicas?**

Sim.

## **8.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:**

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451/95 traz a definição de urgência e emergência<sup>11</sup>:

*“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.*

*Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.*

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica. O termo mais adequado para o caso é *time-sensitive* (sensível ao tempo). O termo foi cunhado pela *American Heart Association* e se relaciona àquelas situações em que o atraso maior que 1 a 6 semanas para o acesso ao tratamento/procedimento pode afetar negativamente os desfechos e levar a danos ao paciente<sup>12</sup>. A maior parte dos tratamentos/procedimentos oncológicos recaem nesta categoria.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greipp et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412.
2. Durie et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Feb 4;389(10068):519-527.
3. Kumar et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012 May;119(19):4375-82.
4. Richardson et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(5):679.
5. Wang et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple

- myeloma regardless of prior thalidomide exposure Blood. 2008 Dec 1;112(12):4445-51.*
6. McCarthy et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279.*
  7. Zou et al. *Lenalidomide versus thalidomide-based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2013 Oct;54(10):2219-25.*
  8. *Relatório de Recomendação Nº 700. Lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314\\_Relatorio\\_700\\_lenalidomida\\_elegiveis\\_mieloma\\_multiplo\\_.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf) Acessado em 08/07/2022.*
  9. *Relatório de Recomendação Nº 701. Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20210314\\_Relatorio\\_701\\_lenalidomida\\_inelegiveis\\_mieloma\\_multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf) Acessado em 08/07/2022.*
  10. *NICE. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/chapter/committee-discussion#it-is-unclear-who-cannot-take-thalidomide-in-clinical-practice> Acessado em: 18/02/23.*

11.Mena et al. *Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.*

12.Fleisher et al. *2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Dec 9;130(24):2215-45.*

**10. NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT**

BSB, 24/11/2023