

**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

BORTEZOMIBE / MIELOMA MÚLTIPLO

PROCESSO: 0747849-43.2019.8.07.0016

1. PACIENTE: A.N.S

1.2. Resumo da história clínica: Em relatório anexo ao processo tratado por este parecer, o médico assistente do autor da demanda descreve que o paciente, sexo masculino, 75 anos, é portador de Mieloma Múltiplo secretor de imunoglobulina G sendo acompanhado pelo serviço de hematologia do Hospital de Base e após ter realizado 8 ciclos de CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona), apresentou grande intolerância à talidomida, além de recidiva da doença com piora da anemia, aumento progressivo da imunoglobulina G e piora da proteinúria.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: medicação.

2.2. Princípio Ativo: Bortezomibe.

2.3. Registro na ANVISA? Sim.

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Não.

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: ciclofosfamida, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina.

2.6. Existe genérico ou similar: Sim.

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*	
Bortezomibe	Janssen	Velcade (ref.)	3.5mg Frasco-ampola		R\$3435,35 (Velcade)	
	Bergamo	Genérico			R\$2232,97 (Genérico)	

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

**PMC: Preço Máximo ao Consumidor

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. 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 (SLD) 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. SLD é o tempo que o paciente permanece vivo e sem sinais de recidiva

da sua doença, após o início de uma terapia com finalidade curativa. 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.

2.9.2. 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 chamada plasmócito. É uma doença incurável, que, quando sintomática, se não tratada, levará a morte em menos de um ano, na maioria dos casos.

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, as principais manifestações do MM são dores e/ou fraturas ósseas, anemia, hipercalcemia 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 “the 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 classificação¹.

2.9.3. Sobre o tratamento do MM:

Embora incurável, o MM pode ter sua evolução freada 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 antiplasmócito associadas, quando possível, ao transplante de medula óssea (TMO). No entanto, muitos pacientes acabam não podendo receber o TMO em virtude de sua idade avançada ou presença de outras comorbidades.

As medicações com ação antiplasmócito podem ser de vários tipos:

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

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

2.10. Sobre a eficácia e segurança do bortezomibe:

Como dito anteriormente, o bortezomibe é um medicamento com ação antiplasmócito da classe dos inibidores do proteassoma. Na maioria dos serviços do mundo, faz parte da terapia de primeira linha do MM, sendo associado em geral

à talidomida/lenalidomida e à dexametasona (terapia VRd), ou à ciclofosfamida e à dexametasona (terapia VCd). Sua eficácia no tratamento do MM foi confirmada por diversos estudos:

- Durie *et al*, em estudo clínico controlado fase III que comparou a combinação bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (terapia VRd) com a combinação lenalidomida e dexametasona (terapia Rd) no tratamento de pacientes com MM não tratados previamente, mostrou que o bortezomibe aumentou as medianas da SG e SLP em 11 e 13 meses, respectivamente, em relação à terapia sem bortezomibe, com um perfil de efeitos colaterais considerado aceitável².
- Scott *at al*, em revisão sistemática e metanálise sobre os efeitos do bortezomibe no tratamento do MM, concluiu que os pacientes com MM que foram tratados com o bortezomibe se beneficiaram em termos de SG, SLP e taxa de resposta em comparação com aqueles pacientes que não o receberam³.
- Zeng e al, também em revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos controlados sobre o efeito do bortezomibe no tratamento de pacientes com MM, concluiu que regimes de tratamento baseados no bortezomibe aumentaram significativamente a SG dos pacientes com MM quando comparados com regimes terapêuticos sem bortezomibe ou baseados na vincristina⁴.

2.11. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora taxa de resposta, sem aumentar a toxicidade com relação à neuropatia e mielossupressão.

2.12. Recomendações da CONITEC:

O Ministério da Saúde, na portaria Nº 708 de 6 de agosto de 2015, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Mieloma Múltiplo. Nele há a seguinte orientação quanto aos medicamentos que podem ser utilizados em primeira linha no tratamento do MM: “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, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida”. Assim, segundo o PCDT para MM, o bortezomibe é colocado como uma opção de tratamento de primeira linha para pacientes com MM.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando o quadro relatado pelo médico assistente, referente a paciente de 75 anos, portador de Mieloma Múltiplo, com grande intolerância à talidomida e histórico de recidiva da doença;

Considerando que evidências científicas de qualidade apontam que o bortezomibe é eficaz no tratamento do mieloma múltiplo, embora não curativo;

Considerando que, segundo as principais sociedades médicas, o uso do bortezomibe é recomendado em combinação com outros fármacos para o tratamento de primeira linha ou dos casos recaídos/resistentes de pacientes com mieloma múltiplo, inclusive estando sua utilização para essas indicações prevista pelo próprio Ministério da Saúde do Brasil (vide recomendações CONITEC);

Este NATJUS conclui por considerar a demanda pela medicação Bortezomibe como **JUSTIFICADA**.

3.2. Há evidências científicas? Sim.

3.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Sim.

3.4. 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. Scott *et al.* *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev,* 2016 Apr.
4. Zeng *et al.* *Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hematol.* 2013 Jul;92(7):935-43.
5. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol.* 2012; 87(1): p. 78.
6. Pineda-Roman M. *Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2.. Br J Haematol.* 2008.
7. Barlogie B. *Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br J Haematol.* 2007;138(2):176.
8. Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, *et al.* *Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. J Clin Oncol* 2002; 20: 4.420-4.427.
9. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, *et al.* *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med* 2003; 348:2.609-2.617.

10. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol 2004;127:165-172.

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 10/01/2020.