Nota Técnica 242059

Data de conclusão: 23/07/2024 09:28:59

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/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 Vara Federal de Uruguaiana.

Tecnologia 242059

CID: C90 - Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos

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: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Lenalidomida 10mg, tomar 1 (um) comprimido via oral 1 vez ao dia do D1 ao D21 de cada ciclo de 28 dias. Tempo solicitado: 06 (seis) meses.

Uso contínuo? -

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? 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: Para tratamento de MM estão previstas diversas quimioterapias citotóxicas, e ainda a talidomida com mecanismo de ação semelhante ao medicamento pleiteado (2).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 (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 (5).

A utilização especificamente da lenalidomida como terapia de manutenção após TMO no contexto do MM foi avaliada em diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas (6–11). 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.

Cabe considerar que 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 (12). 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 (13).

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 (13) concluiu que os regimes baseados em lenalidomida estão associados a um menor risco de neuropatia periférica e um maior risco de efeitos adversos hematológicos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
LENALIDOMIDA	10 MG CAP DURA7 CT BL AL PLAS TRANS X 21		R$ 17.223,68	R$120.656,76

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 12/09/2023. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A lenalidomida é produzida pela empresa Celgene sob o nome comercial Revlimid® na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2023 e com os dados de prescrição relatados no processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de 6 meses de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou em março de 2021 avaliação especificamente para o contexto de terapia de manutenção após o primeiro TMO. Como base para dados de efetividade, foi considerado uma sub coorte do estudo Myeloma XI (14), na qual os pacientes fizeram um primeiro transplante e foram randomizadas para receber manutenção com 10 mg de lenalidomida diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias, ou para ter monitoramento de sua doença sem tratamento com lenalidomida. Ao considerar os custos mais baixos da administração de lenalidomida que surgiriam ao usar a dosagem de 21 dias em vez de 28 dias, a conclusão do comitê responsável foi de que as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) calculadas estariam dentro de uma faixa normalmente considerada como um uso adequado dos recursos do sistema de saúde (abaixo de £ 30.000 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho). No entanto, essa conclusão considera fornecimento do fármaco com descontos confidenciais, e devido a esses descontos as RCEI específicas não foram descritas no relatório (18). Como conclusões finais, a lenalidomida foi recomendada como tratamento de manutenção após um transplante autólogo de células-tronco para mieloma múltiplo recém-diagnosticado em adultos, somente se: 1) o esquema de dosagem for de 10 mg por dia nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias e 2) a empresa fornecer lenalidomida de acordo com acordo comercial (sigiloso).

Em dezembro de 2021 a Conitec publicou Relatório Preliminar de Recomendação sobre uso da

lenalidomida para terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (3). Quando comparada a talidomida, lenalidomida apresentou efetividade RCEI de R$772.226,66 / QALY ganho. Como há incerteza sobre a efetividade comparada dos fármacos, foram avaliados diferentes cenários: No cenário em que se considerou o máximo de efetividade para a lenalidomida, a RCEI foi de R$481.656,22/QALY. No cenário em que considerou o mínimo de efetividade para a lenalidomida, a RCEI demonstrou dominância da talidomida (ou seja, mais benefícios a menor custo).
Nas considerações finais do parecer da CONTEC, descreve-se que a lenalidomida melhorou a SLP dos pacientes com mieloma múltiplo quando comparada à talidomida, mas que não houve diferença quanto à SG. Ainda, que os resultados devem considerar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados, que variou de baixa a moderada de acordo com as estimativas da meta-análise em rede, bem como a ausência de ECR com comparação direta entre lenalidomida e talidomida. Assim, os membros do plenário presentes na 104ª Reunião da Conitec deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

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 Recomendada

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 qualidade que comprove eficácia superior da lenalidomida em relação ao seu análogo talidomida (oferecido pelo SUS). Finalmente, trata-se de terapia de alto custo, apenas incorporada ao sistema de país de maior renda que o Brasil após negociação de preço, e cujas avaliações nacionais apontam também para perfil de custo-efetividade desfavorável. Seu alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, é elevado, podendo acarretar prejuízo indireto à toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.
2. ddt_mieloma-multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf
3. 20220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf [Internet]. [citado

26 de junho de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_700_lenalidomida_elegiveis_mieloma_multiplo_.pdf
4. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?search=lenalidomide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~138&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
5. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Natl Cancer Inst. março de 2016;108(3):djv342.
6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 10 de maio de 2012;366(19):1782–91.
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, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, 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):3073–80.
9. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 4 de setembro de 2014;371(10):895–905.
10. Alonso R, Cedena MT, Wong S, Shah N, Ríos-Tamayo R, Moraleda JM, et al. Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. Blood Adv. 26 de maio de 2020;4(10):2163–71.
11. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de outubro de 2017;35(29):3279–89.
12. Luo J, Gagne JJ, Landon J, Avorn J, Kesselheim AS. Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. janeiro de 2017;70:22–33.
13. Paumgartten FJR. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. Cienc Saude Coletiva. 2019;24(10):3783–92.
14. 3 Committee discussion | Lenalidomide maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma | Guidance | NICE [Internet]. [citado 26 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta680/chapter/3-Committee-discussion#clinical-evidence

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a parte autora de 58 anos é portadora de Mieloma Múltiplo com restrição de cadeia leve Kappa, com diagnóstico em outubro de 2020. Apresentava plasmocitoma em coluna lombar e fratura patológica do corpo vertebral de L2, lesão renal aguda, anemia e hipercalcemia. Realizou 20 sessões de radioterapia e 6 ciclos de esquema quimioterápico VCD (Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona) , atingindo

resposta completa em julho de 2022. Foi submetida a transplante de células tronco hematopoéticas autólogo em 22 de setembro de 2022. Pleiteia neste momento a medicação 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. Para a 2a, 3a 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) (2).

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) (2). 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.