Nota Técnica 298036

Data de conclusão: 07/01/2025 14:12:39

Paciente

Idade: 82 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Capão da Canoa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 298036

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: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Lenalidomida 5 mg - 11 comprimidos: primeiro ciclo início 19/03/24. Tomar 01 comprimido em dias alternados até 08/04/24;
Lenalidomida 5 mg- 22 comprimidos: segundo ciclo início 16/04/24. Tomar 02 comprimidos alternados até 06/05/24;
Lenalidomida 5 mg - 33 comprimidos: terceiro ciclo início 14/05/24. Tomar 03 comprimidos alternados e pausar uma semana.

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: sim, o SUS dispõe de diversas modalidades de tratamento para a condição do paciente conforme as diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT) de Mieloma Múltiplo (4,6). É importante ressaltar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos. Ainda, deve ser considerado que o tratamento paliativo (disponível no SUS) é uma alterantiva para a parte autora.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

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 com ação imunossupressora, 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 MM e de linfoma (7).

O uso da lenalidomida associada a dexametasona foi avaliado em um ensaio clínico randomizado de fase 3 que incluiu 351 pacientes com MM recidivante ou refratário (8). Todos os pacientes haviam recebido pelo menos uma terapia anterior e foram randomizados para receber 25 mg de lenalidomida ou placebo nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Além disso, todos os pacientes receberam 40 mg de dexametasona. Os pacientes continuaram no estudo até a ocorrência de progressão da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis. O desfecho primário foi o tempo para progressão da doença e este foi significativamente maior nos pacientes que receberam lenalidomida em comparação com o grupo placebo: mediana, 11,3 meses vs. 4,7 meses; P<0,001. Resposta completa ou parcial ocorreu em 106 pacientes no grupo lenalidomida (60,2%) e em 42 pacientes no grupo placebo (24,0%); P<0,001. Além disso, a resposta completa foi observada em 15,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente (P<0,001). A sobrevida geral também foi maior no grupo lenalidomida (razão de risco para morte, 0,66; P=0,03). Eventos adversos de grau 3 ou 4 que ocorreram em mais de 10% dos pacientes no grupo da lenalidomida foram neutropenia (29,5%, vs. 2,3% no grupo do placebo), trombocitopenia (11,4% vs. 5,7%) e tromboembolismo venoso (11,4% vs. 4,6%).

Em outro ensaio clínico randomizado de desenho similar, conduzido na América do Norte (9), a lenalidomida associada a dexametasona foi comparada com placebo e dexametasona. As taxas de resposta geral (61% vs. 19,9%, P<0,001), sobrevida livre de progressão (11 meses vs. 4 meses, P<0,001) e sobrevida geral (29,2 meses vs. 20,2 meses, P<0,001) favoreceram a lenalidomida. Em contrapartida, entre os desfechos de segurança, a lenalidomida apresentou um aumento no índice de neutropenia febril (aumento do risco absoluto de 36,6%) e eventos trombóticos (aumento absoluto do risco de 11,3%).

No seu relatório, a CONITEC realizou ampla revisão da literatura (5). Foram realizadas buscas

nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, Epistemonikos e LILACS. A estratégia de busca localizou 758 publicações e, ao final, foram selecionadas sete revisões sistemáticas (RS) que satisfizeram a pergunta de pesquisa de maneira indireta, por meio de meta-análise em rede. Ainda, foi realizada uma busca adicional por ensaios clínicos randomizados (ECR) posteriores à publicação das revisões sistemáticas incluídas. Os resultados foram divididos em duas comparações principais: esquemas de dois medicamentos, lenalidomida e dexametasona até progressão da doença (RDc) versus talidomida e dexametasona até progressão da doença (TDc), e esquemas de três medicamentos, melfalana, prednisona e lenalidomida, seguido de manutenção com lenalidomida (MPR-R) versus melfalana, prednisona e talidomida, seguido de manutenção com talidomida (MPT-T). Três RS apresentaram resultados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para a combinação RDc versus TDc. Em relação à SG, as três RS mostraram uma superioridade para o esquema de RDc quando comparado ao TDc. Entretanto, para SLP houve divergência entre os resultados, uma RS não apresentou diferença entre os esquemas, enquanto outras duas RS mostraram superioridade ao esquema RDc quando comparado ao TDc. Na análise de eventos adversos (EA), uma RS mostrou que não houve diferença entre os dois esquemas em relação à descontinuação de tratamento por EA; outra RS mostrou que pacientes tratados com RDc apresentam menor risco para EA neurológicos e maior risco para EA hematológicos. Três e cinco RS compararam esquemas MPR-R e MPT-T em relação à SG e SLP, respectivamente. Em nenhuma delas houve diferença entre os dois esquemas. Duas RS apresentaram resultados de EA cujos achados foram que pacientes tratados com MPR-R apresentam menor risco para EA graves, polineuropatia e EA gastrointestinais e maior risco para EA hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia). Ao final, a CONITEC considerou que a lenalidomida proporcionou aumento da SG e da SLP (RDc versus TDc). Quanto aos EA, a lenalidomida apresentou menor risco para eventos neurológicos (RDc versus TDc) e para polineuropatia (MPR-R versus MPT-T) graus 3 e 4. Entretanto, a lenalidomida não foi superior à talidomida na taxa de descontinuação de tratamento por EA. A avaliação deve considerar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados, que variou de muito baixa a moderada, bem como as evidências apresentadas, as quais são provenientes de revisões sistemáticas com meta-análise em rede para comparações entre lenalidomida e talidomida

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
LENALIDOMIDA	5 MG CAP DURA8 CT BL AL PLAS TRANS X 21		R$ 10.815,84	R$ 86.526,72

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 05/03/2024. 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 por diversas empresas na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15, 20 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou em 2019 uma avaliação do uso da lenalidomida associada à dexametasona em pacientes com MM que já haviam recebido pelo menos um tratamento com bortezomibe (10). Neste documento, a lenalidomida com dexametasona é recomendada como uma opção para o tratamento de MM em adultos apenas se: 1- o paciente tiver sido tratado com apenas uma terapia anterior, que inclua bortezomibe, e; 2- a empresa fornecer o medicamento conforme o acordo comercial.
Já o Scottish Medicines Consortium (SMC) recomenda a incorporação da lenalidomida entre pacientes com MM tratados previamente com esquema de quimioterapia baseado em bortezomibe e que tenham intolerância inaceitável ou contraindicação ao uso de talidomida (11).
No seu relatório, a CONITEC realizou avaliação econômica da tecnologia pleiteada (5). A efetividade incremental variou de 2,65 anos de vida ganhos (LY) e de 1,66 anos ajustados pela qualidade (QALY) para a comparação RDc versus TDc, com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 482.008,72/QALY, e de 0,24 LY e de 0,15 QALY para a comparação MPR-R versus MPT-T, com RCEI de R$ 2.418.782,83/QALY. O impacto orçamentário incremental acumulado para o período de 2022-2026 teria variação de R$ 176.358.208,00 a R$ 529.074.624,02 para o esquema RDc versus TDc e de R$ 144.447.343,16 a R$ 433.342.029,46 nos diferentes cenários para MPR-R versus MPT-T.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida geral quando comparado com corticoides em monoterapia.

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 associada à dexametasona no tratamento do MM recidivado, demonstra que este esquema terapêutico aumenta a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em comparação com o uso de dexametasona associada à placebo. Por sua vez, a superioridade da lenalidomida em relação a talidomida, disponível no SUS, é proveniente de meta-análise em rede (comparação indireta), com qualidade da evidência que varia de muito baixa a moderada. Além disso, o medicamento apresenta custo elevado, e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, independentemente de se tratar de assistência individual ou política de saúde pública, uma vez que envolve o uso de recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar em risco para toda a política pública de saúde.
Ademais, a CONITEC avaliou o uso desse medicamento para a condição clínica pleiteada e, após análise dos resultados, consulta pública e debate em plenário, emitiu decisão de recomendação de não incorporação do medicamento no sistema público.

Há evidências científicas? Sim

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

CFM? Sim

Justificativa: Com risco potencial de vida

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. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 08 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=%20multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
3. Multiple myeloma: Prognosis. Dynamed [Internet]. [Citado em 08 de fevereiro de 2023]. Disponível em https://www.dynamed.com/condition/multiple-myeloma#GUID-8874AF5C-5C5A-4E53-ADCF-CFB826D0EFAE
4. ddt_mieloma-multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf
5. 0210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf
6. 20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf
7. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. 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
8. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 22 de novembro de 2007;357(21):2123–32.
9. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 22 de novembro de 2007;357(21):2133–42.
10. 1 Recommendations | Lenalidomide plus dexamethasone for multiple myeloma after 1 treatment with bortezomib | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/chapter/1-Recommendations
11. lenalidomide (Revlimid) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 6 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-nonsubmission-121116/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 79 anos, apresenta laudo médico informando ser portador de mieloma múltiplo, com diagnóstico realizado em outubro de 2021. O paciente apresentou à época do diagnóstico sintomas B (febre, sudorese noturna e perda ponderal >

10% nos seis meses anteriores), dor torácica, lesão renal e lesões osteolíticas. Foi submetido a biópsia de medula óssea e outros exames complementares que culminaram no diagnóstico citado. Iniciou com tratamento quimioterápico VCD (bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida) em novembro de 2021 completando nove ciclos e atingindo resposta completa na avaliação da época. Manteve conduta conservadora/expectante devido a contraindicação de transplante como consolidação pelas morbidades e idade avançada, até janeiro de 2024. Em janeiro de 2024, foi internado com suspeita de recidiva do mieloma múltiplo secundário a uma fratura patológica de fêmur esquerdo. Novamente, foi submetido a testes diagnósticos que comprovaram a recaída bioquímica da doença. No momento em recuperação pós operatória de correção cirúrgica de fratura de fêmur distal. Como comorbidades apresenta vitiligo, doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatia isquêmica. Nesse contexto, pleiteia tratamento com o medicamento lenalidomida e dexametasona devido à fragilidade do paciente.

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no soro ou na urina (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo de 1% a 2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).

O diagnóstico se dá pela suspeita clínica aliada à critérios diagnósticos como evidência de dano em órgãos-alvo que possa ser atribuído à doença proliferativa de plasmócitos acrescido de um ou mais biomarcadores de malignidade - plasmócitos monoclonais na medula óssea ? 60%, relação da cadeia leve afetada versus não afetada ? 100 (desde que a concentração absoluta da cadeia leve afetada seja ? 100 mg/L) e mais de uma lesão focal ?5 mm em exame de ressonância magnética (2). O MM é uma doença heterogênea; alguns pacientes apresentam sintomas rapidamente progressivos e disfunção orgânica, enquanto outros apresentam uma apresentação clínica mais indolente. O prognóstico depende de diversos fatores como o estadiamento da doença, fatores biológicos como anormalidades citogenéticas, fatores clínicos como idade, comorbidades e resposta ao tratamento (3).

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) autólogo para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizados em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação para uma melhor chance de resposta.

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a primeira linha de tratamento do MM, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de medicamentos por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TCTH autólogo, para aqueles pacientes elegíveis para tal (4). Dentre os medicamentos 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. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste

um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.