



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 151/2018 (reanálise da NT 122/2018)

Solicitante: Juiz Francisco Eduardo Fontenele Batista da 15ª. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0133662-88.2018.8.06.0001

Data: quarta-feira, 5 de setembro de 2018.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Conceitos importantes -----	02-03
4) Respostas às indagações feitas pelo magistrado -----	03-06
5) Custos da terapia -----	06
6) Conclusões -----	07
7) Referências -----	07

NOTA TÉCNICA

1) Tema: Uso da lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

O mieloma múltiplo é um tipo de câncer hematológico caracterizado pela proliferação anormal de plasmócitos.

A função dos plasmócitos é a de produzir e liberar proteínas designadas imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) as quais ajudam a eliminar agentes causadores de infecção tais como as bactérias ou os vírus.

O mieloma múltiplo surge quando um grupo de plasmócitos sofre uma mutação passando a se multiplicar de forma desgovernada na medula óssea, comprometendo o seu funcionamento normal, ao afetar a produção dos componentes celulares do sangue (glóbulos brancos, hemácias e plaquetas).

Os problemas de saúde resultantes desta patologia são diversos, afetando a integridade dos ossos, do sistema imunológico (ocasionando infecções), dos rins e comprometendo a fabricação dos componentes do sangue.

A doença tem maior prevalência em indivíduos com idade superior a 65 anos. Entretanto, a incidência da doença em indivíduos mais novos vem aumentando. Atualmente, mais de 2% dos doentes com este tipo de câncer tem menos de 40 anos quando diagnosticados.

3) Conceitos importantes.

Para uma compreensão mais adequada de algumas das explicações dispostas a seguir se farão necessários o entendimento dos seguintes conceitos:

1) ***tempo de sobrevida livre de progressão da doença*** e de 2) ***tempo de sobrevida global***.

Tempo de sobrevida livre de progressão da doença (TSLP) é definido como o tempo entre a randomização (início do estudo) e a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa. O TSLP assume que as mortes dos pacientes estão randomicamente relacionadas à progressão do tumor.

Tempo de sobrevida global (TSG) é "o tempo desde a randomização (início do estudo) do paciente até sua morte por qualquer etiologia", sendo considerada o **desfecho/objetivo mais confiável e preferível**, por ser preciso e fácil de medir por meio da data do óbito.

4) Respostas às indagações feitas pelo magistrado:

3.1) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Sim. O fármaco prescrito tem registro na ANVISA, sendo aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo no país desde o dia 26/12/2017. Seu nome comercial no Brasil é Revlimid®. Este medicamento não é disponibilizado pelo SUS.

3.2) Na eventualidade de resposta negativa a uma das perguntas acima, há tratamento oficial alternativo disponibilizado?

No caso em questão, a Lenalidomida está sendo proposta como **terapia de manutenção** para o combate ao mieloma múltiplo. O SUS disponibiliza como **terapia de manutenção** apenas a talidomida, medicamento contra o qual a paciente em questão desenvolveu sintomas adversos relevantes.

O SUS também disponibiliza alguns esquemas de **terapia de indução (ciclos de quimioterapia)**, um dos quais já foi utilizado para o tratamento da paciente em questão.

3.3) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

A resposta para esse quesito passa pela compreensão mais ampla da gama de terapias disponibilizadas para o combate ao mieloma múltiplo.

A terapia inicial de pacientes com mieloma múltiplo (MM) sintomático varia de acordo com a estratificação de risco, a elegibilidade para o transplante autólogo de células hematopoiéticas (TMO) e os recursos locais disponíveis.

A quimioterapia com altas doses (terapia de indução) seguida de TMO é considerada o melhor padrão de tratamento para **pacientes elegíveis** com MM recentemente diagnosticado. No entanto, o acesso ao TMO é limitado em certas áreas do mundo tanto por restrições clínicas (idade e algumas co-morbidades) quanto por limitações de recursos financeiros. Com o advento de terapias mais modernas, o tratamento inicial (em diversos serviços de saúde dos países desenvolvidos) do mieloma múltiplo passou a incorporar drogas imunomoduladoras (por exemplo, lenalidomida) e inibidores do proteassoma (por exemplo, bortezomibe). Essas drogas, entretanto, por seu elevado custo, podem não estar disponíveis em ambientes com recursos mais restritos, o que parece se enquadrar no contexto do caso em questão.

Antes do desenvolvimento das terapias consideradas mais eficazes, a sobrevida global média de portadores de MM sintomático era inferior a um ano¹. A terapia com melfalan + prednisona (regime MP), a qual é disponibilizada pelo SUS, melhorou a sobrevida global média de tais pacientes para aproximadamente três anos². A adição de talidomida ou bortezomibe ao regime MP resultou em uma sobrevida global média ainda maior, de aproximadamente quatro anos.

Em geral, **todos os pacientes** (sejam eles candidatos ou não a realizar o TMO) **recebem a terapia de indução**, embora não haja concordância geral quanto ao regime de indução preferido, pois existem várias possibilidades de combinações distintas de fármacos tais como quimioterápicos, drogas imunomoduladoras, corticosteroídeos, inibidores de proteassoma etc. A duração da terapia de indução depende tanto dos tipos de fármacos utilizados quanto da possibilidade de paciente ser candidato ou não a realizar o TMO.

- Pacientes elegíveis para TMO recebem terapia de indução por dois a quatro meses antes deste procedimento, a fim de reduzir o número de células tumorais na medula óssea e no sangue periférico, diminuir os sintomas e mitigar os danos aos órgãos-alvo. Durante este tempo, arranjos específicos para o TMO subsequente podem ser feitos para facilitar a transição da terapia.

- Pacientes não elegíveis para o TMO recebem **terapia de indução**, a qual pode ser baseada 1) no uso de lenalidomida e/ou 2) de um agente alquilante e/ou 3) de bortezomibe associados, em geral, a um corticosteróide (dexametasona ou prednisona). A duração da terapia instituída depende do esquema do tratamento proposto. Estes pacientes podem ou não ser submetidos também a uma **terapia de manutenção**.

A paciente em questão, por exemplo, foi submetida à terapia de indução fazendo uso de um agente alquilante (ciclofosfamida) + talidomida (no lugar da lenalidomida) + um corticoide (dexametasona), perfazendo um total de 10 ciclos de quimioterapia.

No que diz respeito à terapia de manutenção (alternativa proposta pela médica assistente da paciente), existe um debate em curso sobre o seu papel em pacientes portadores de MM e que não são candidatos a transplante autólogo de medula óssea (como parece ser o caso em questão da paciente). A bem da verdade, este debate não chegou ainda a um ponto consensual entre os especialistas, os quais diferem em suas abordagens. A maioria deles, entretanto, sugere que a terapia de manutenção deva ser ofertada para a maioria dos pacientes. Tal opinião atribui um peso relevante para a possibilidade de retardar a progressão da doença, ainda que o potencial benefício para o aumento do tempo global de sobrevida (TSG) não tenha sido comprovado. Ao mesmo tempo, tal conduta atribui um peso menor aos riscos associados à continuação da terapia (e o conseqüente aumento do risco de toxicidade medicamentosa).

Em geral, a terapia de manutenção escolhida (existem outras opções diferentes da talidomida em serviços privados) depende da estratificação de risco e das comorbidades do paciente. Sua justificativa teórica inclui tanto a questão da incurabilidade do MM quanto o reconhecimento de que a recaída da doença pode representar o surgimento de complicações que agudamente ameacem a vida. Até agora, estudos prospectivos sugerem que a terapia de

manutenção prolonga a sobrevida livre da doença (o que teria impacto na qualidade de vida da paciente). Apesar disso, os dados dos estudos são limitados para determinar se há ou não uma melhoria significativa no tempo de sobrevida global (TSG) da paciente.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, de fase III, envolvendo 459 idosos com MM (previamente não tratados e que não eram candidatos a TMO), os pacientes foram aleatoriamente designados para uma das três combinações de tratamento: 1) Indução com melfalano + prednisona + lenalidomida seguida de manutenção com lenalidomida (esquema MPL-L) ; 2) Indução com melfalano + prednisona + lenalidomida seguida de manutenção com placebo (esquema MPL); ou 3) indução com melfalano + prednisona seguida de manutenção com placebo (esquema MP)³. Em um acompanhamento médio de 30 meses, o grupo que recebeu o esquema MPL-L apresentou uma mediana do **tempo de sobrevida livre de progressão da doença (TSLP)** mais longa quando comparado com os grupos submetidos aos esquemas MPL e MP (31 versus 14 e 13 meses, respectivamente). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de **tempo de sobrevida global (TSG)** em três anos quando comparados os três grupos (70, 62 e 66 por cento, respectivamente). A manutenção da lenalidomida foi descontinuada em 8% devido aos eventos adversos (toxicidade).

Desta forma, o fármaco requerido **não parece ser imprescindível** ao tratamento da enfermidade que acomete a paciente. Contudo, é possível que contribua para a preservação de sua dignidade e melhoria da sua qualidade de vida, embora a relação de custo-efetividade da terapia proposta (vide item 5) seja bastante questionável, sobretudo quando aplicada a um sistema de saúde pública com recursos extremamente limitados.

5) Custos da terapia

Os custos estimados da terapia pleiteada, estimados pela defesa da paciente, são da ordem de R\$ 427.076,00, considerando a cotação do dólar a R\$ 3,70 (vide folha 18 do processo).

6) Conclusões

- A paciente em questão ***já recebeu terapia de indução*** (num total de 10 ciclos de quimioterapia).

- A lenalidomida (medicação proposta pela médica assistente da paciente como ***terapia de manutenção***) tem registro na ANVISA desde dezembro de 2017.

- Os custos da terapia pleiteada, estimados pela defesa da paciente, são da ordem de R\$ 427.076,00 (considerando a cotação do dólar a R\$ 3,70).

- Com exceção da Talidomida, o SUS não disponibiliza opções terapêuticas alternativas para ***a fase de manutenção da terapia***.

- A terapia proposta pela médica assistente para a fase de manutenção proporciona, em média, um ***tempo de sobrevida livre de progressão da doença (SLP)*** maior que o placebo (nenhum tratamento).

- Apesar disso, as evidências científicas atuais sugerem que a terapia proposta não proporciona um aumento do ***tempo de sobrevida global (TSG)*** da paciente em relação ao placebo.

- Desta forma, o fármaco requerido ***não parece ser imprescindível*** ao tratamento da enfermidade que acomete a paciente. Contudo, é possível que contribua para a preservação de sua dignidade e melhoria da sua qualidade de vida, embora a relação de custo-efetividade da terapia proposta seja bastante questionável, sobretudo quando aplicada a um sistema de saúde pública com recursos extremamente limitados.

7) Referências

1. OSGOOD, E. E. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother. reports* **9**, 1–10 (1960).
2. Palumbo, A. *et al.* Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1759–69 (2012).
3. Alexanian, R. *et al.* Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* **208**, 1680–5 (1969).