



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 178

**Solicitante:** Dr. Emilio de Medeiros Viana  
Juiz da 15ª Vara da Fazenda Pública

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### Número do processo:

0166343-14-2018.8.06.0001

**Data:** 20/11/2018

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema ----- ---	1
2. Considerações teóricas-----	2-6
3. Eficácia medicamento-----	do 6-7
4. Evidências científicas-----	8-9
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	9
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	9
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	9-10
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	10
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	11
10. Custo da medicação-----	11



11. Conclusões----- -----	12-13
12. Referências----- -----	13-17

## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se do paciente J.A.F. 85 anos, brasileiro, casado, RG: 183547-89, CPF 169.548.663-34, residente em Cascavel Fortaleza, Ceará, com diagnóstico de Mieloma Múltiplo (CID C90.0) desde 2012, estadiamento Durie Salmon III A e ISS II A. Segundo relatório médico está em acompanhamento no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo desde 2014. Fez tratamento inicial com protocolo MPT (melfalano, prednisona, e talidomida). Apresentou toxicidade neurológica e medular importante o que fez com que fosse mudado tratamento para VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona). Obteve boa resposta e ficou em remissão até a presente data quando os exames mostraram recidiva da doença. Foi indicado uso novamente de bortezomibe (VELCADE ®) 1,5mg/m<sup>2</sup> a cada semana por quatro semana (1 ciclo) e durante nove ciclos, fazendo um total de 36 semanas.

### 2) Considerações teóricas

O O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das



**TJCE**  
Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará



**NAT-JUS**  
Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

neoplasias hematológicas. Nos EUA, a população estimada de pessoas com a doença era 83.367, em 2011 (incidência esta que, comparativamente a 1975, aumentou de 4,9 para 7,4 casos/100.000 habitantes/ano), foi duas vezes maior em negros do que em brancos, 1,5 vezes maior em homens do que em mulheres e correspondeu a uma mortalidade de 3,4/100.000 habitantes/ano. No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes. Dados antigos do IBGE, de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes. O MM é uma doença do idoso. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos, no Ocidente, mas, no Brasil, a ocorrência da doença parece se dar mais cedo, sendo de 60 anos a idade mediana dos pacientes ao diagnóstico. Ainda no Ocidente, a incidência anual da doença em pessoas com menos de 50 e 30 anos é, respectivamente, de 1,3 e 0,1 casos/100.000 habitantes, e no último levantamento, de 2007- 2011, não foram observados casos com idade inferior a 25 anos. A incidência aumenta com a idade, atingindo 36,1/100.000 habitantes/ano após os 70 anos. O MM é uma doença clonal de plasmócitos, que via de regra produzem em excesso um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M. Estruturalmente, as imunoglobulinas normais são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves; há cinco tipos de cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e dois tipos de cadeias leves (kappa e lambda), que, ao todo, podem constituir imunoglobulinas em dez combinações diferentes. Os plasmócitos malignos podem secretar imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente m leves ou nenhuma paraproteína. A avaliação do componente M é importante para o diagnóstico e no seguimento do paciente com MM. O acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores. Na avaliação radiológica inicial, quase 80% dos pacientes terão lesões líticas no esqueleto, acometendo vértebras (65%), arcos costais (45%), crânio (40%), ombros (40%), pelve (30%) e ossos longos (25%). Quase 10% dos doentes

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



têm osteopenia difusa ou osteoporose ao diagnóstico. As lesões ósseas resultam do aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea), acompanhada pela exaustão da função osteoblástica e redução da formação óssea. Apesar de geralmente diagnosticadas em radiografias, as lesões líticas só aparecem quando já se perdeu acima de 30% do trabeculado ósseo. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado conferem à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. MM representa mais de 10% de todas as neoplasias hematológicas, representando o segundo câncer de sangue mais freqüente nos Estados Unidos após linfoma não-Hodgkin. MM é quase sempre precedida por uma condição denominada Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (GMSI), definida pela presença no soro de uma paraproteína monoclonal abaixo de 30 g / L, uma acumulação de menos de 10% de células plasmáticas na medula óssea, na ausência de manifestações clínicas. A GMSI está presente em 1% dos adultos com mais de 25 anos e evolui em direção a MM maligno a uma taxa de 0,5-3% ao ano.

**Crítérios diagnósticos:** As definições a seguir são adaptadas das recomendações do International Myeloma Working Group (IMWG) e da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de neoplasias de células plasmáticas: (MM) - caracterizado quando houver concomitantemente: a1. Detecção de proteína monoclonal no soro ou urina; a2. Infiltração medular maior ou igual a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; e, alternativamente, a3. Pelo menos uma lesão de órgão alvo (LOA): hipercalcemia (cálcio sérico acima de 11,5mg/dL ou 1 mg/dL acima do limite superior normal para o método), insuficiência renal (depuração de creatinina medida ou estimada menor que 40 mL/min ou creatinina acima de 2mg/dL), anemia (hemoglobina abaixo de 10g/dL ou 2g/dL abaixo do limite inferior normal), e doença óssea (uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia de esqueleto ou tomografia); a3b. pelo menos uma característica biológica de agressividade, dentre: infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou maior que 60%; razão de cadeias leves livres séricas envolvidas:não envolvidas igual ou maior que 100; duas lesões osteolíticas focais maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética

Nos últimos anos, tratamentos mais intensos como tran-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)  
[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



plante de medula óssea com regime de quimioterapia mais agressivo, e mais importante, a introdução na prática clínica de novos compostos terapêuticos tal como a talidomida, a droga imunorreguladora lenalidomida, (Revlimid) e o inibidor do **proteassoma bortezomib**, **melhoraram consideravelmente as perspectivas dos pacientes com MM, levando a uma sobrevida global mediana acima de 10 anos para mais de 30% dos pacientes.** A análise das lesões genéticas que afetam as células tumorais e a crescente consciência do papel essencial exercido pelos o microambiente circundante na alimentação e sustentação do crescimento do tumor está fornecendo novas ferramentas de estratificação de oportunidades terapêuticas que provavelmente melhorarão ainda mais o resultado tratamento do paciente, reduzindo a toxicidade relacionada aos tratamentos.

Pacientes com mieloma múltiplo assintomático de risco padrão não requerem tratamento, mas devem ser observados em intervalos regulares sob a orientação de um hematologista ou oncologista. Muitas coisas podem causar o mieloma ou desencadear uma população de células já anormais ou pré-mieloma danificadas na medula óssea. A exposição a substâncias químicas tóxicas, radiação atômica, qualquer coisa que suprima ou interaja no sistema imunológico, ou infecção por vírus causadores de câncer, implicam em causas, ou desencadeadores do mieloma. Substâncias químicas tóxicas que foram identificadas incluem benzeno, dioxinas (como dioxinas no Agente Laranja) e uma gama completa de substâncias químicas agrícolas, solventes, combustíveis, escapamentos de motores e materiais de limpeza. A exposição séria à radiação é muito incomum, mas ocorreu no Japão em locais de testes e reatores atômicos e também em instalações industriais. Diversos vírus foram identificados, incluindo o HIV (vírus da AIDS), vírus da hepatite e diversos vírus do herpes. Alguns retrovírus, como SV40 (Vírus símio 40), um contaminante nas preparações da vacina da pólio, também foram implicados na patogênese do mieloma. Existe alguma tendência familiar para o mieloma: aproximadamente 5%-7% dos diagnósticos de mieloma ocorrem em um membro da família que tem um parente próximo anteriormente diagnosticado com GSMI ou mieloma. Em qualquer momento, existem mais de 100.000 pacientes com mieloma passando por tratamento para a sua doença nos EUA. Parece que a incidência de mieloma está aumentando em diversas partes do mundo, especialmente na Ásia.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



O mieloma raramente é curável e uma minoria dos pacientes obtém remissão em longo prazo após o transplante alogênico de células-tronco. Muitos pacientes passam a levar uma vida plena e produtiva por anos, até mesmo décadas, após o diagnóstico. Com o aumento na pesquisa, a perspectiva geral para os pacientes está em constante melhora. O mieloma é uma doença muito individual e, geralmente, de crescimento lento, mas também pode, algumas vezes, ser muito mais agressivo. A quimioterapia é indicada para mieloma sintomático e mieloma assintomático com lesão de órgão relacionada ao mieloma. O tempo médio para progressão do mieloma assintomático para sintomático é de 12 a 32 meses. A monitorização do mieloma assintomático inclui avaliação clínica trimestral e medição da paraproteína. O tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado está evoluindo rapidamente. A abordagem norte-americana envolve categorização de risco de pacientes com base em citogenética molecular e uso inicial de novos agentes como o bortezomibe (um inibidor de proteassoma) e a lenalidomida (um análogo da talidomida), enquanto essa abordagem ainda está para ser adotada no Reino Unido. A resposta ao tratamento é avaliada pelas definições dos critérios de resposta do International Myeloma Working Group.

### 3) Eficácia do medicamento

A via da ubiquitina-proteassoma é o principal sistema de degradação celular para várias proteínas críticas para a proliferação, sobrevivência e homing das células do mieloma. O bortezomibe é o primeiro inibidor de proteassoma específico e reversível para aplicação clínica em humanos e é um inibidor de proteassoma seletivo de primeira classe, foi aprovado nos Estados Unidos em 2003 e na União Européia em 2004 para o tratamento de mieloma múltiplo em recaída e refratário em pacientes que receberam pelo menos duas terapias anteriores e demonstraram progressão da doença na última terapia. Dados pré-clínicos e clínicos demonstraram que o bortezomib aumenta a sensibilidade e inverte a resistência aos agentes terapêuticos padrão utilizado no mieloma múltiplo. Estudos de fase I definiram a dose máxima to-



lerada e a atividade sugerida contra o mieloma múltiplo. A partir de estudos de fase única com agente único, foi obtida uma taxa de respostas pelo menos parciais variando de 27% para recaída e refratária a 38% para pacientes de segunda linha. Em comparação com a dexametasona pulsada, o bortezomibe permitiu uma taxa de resposta mais alta, um tempo maior para a progressão do mieloma e uma maior sobrevida para os pacientes após uma a três linhas anteriores de terapia. Estudos pré-clínicos e clínicos de fase I bem como estudos iniciais de fase II combinando bortezomibe com quimioterapia convencional ou talidomida sustentam a suposição de que o bortezomibe sensibiliza as células do mieloma a essas drogas, resultando em atividade aditiva ou sinérgica.. In vitro, o bortezomibe induz a apoptose (morte) de células de mieloma múltiplo e inibe a adesão celular no microambiente da medula óssea. Em um grande estudo de fase III em pacientes com mieloma múltiplo recorrente, o tempo mediano até a progressão e a sobrevida global foram significativamente melhorados com o bortezomibe, em comparação com dose alta de dexametasona. É importante ressaltar que os resultados preliminares de vários estudos de fase I e II também, mostraram alta atividade anti mieloma do bortezomibe isolado ou em combinação com dexametasona ou agentes citotóxicos como doxorrubicina, melfalano ou talidomida em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Esses dados foram comprovados posteriormente.

#### 4) Evidências científicas

A análise inicial do Estudo de Avaliação da Inibição do Proteassoma para Extender Remissões (APEX) de pacientes com mieloma múltiplo em recaída mostrou um tempo significativamente maior de progressão, maior taxa de resposta e melhorou a sobrevida com bortezomibe de agente único versus dexametasona em altas doses. Nessa análise atualizada (mediana de acompanhamento: 22 meses), a sobrevida foi avaliada em ambos os braços e a eficácia foi atualizada para o braço do



bortezomibe. A sobrevida mediana foi de 29,8 meses para o bortezomibe versus 23,7 meses para a dexametasona, um benefício de 6 meses, apesar do substancial cruzamento da dexametasona para o bortezomibe. **As taxas de resposta global e completa com o bortezomibe foram de 43% e 9%, respectivamente;** Entre os pacientes que responderam 56% melhoraram a resposta com uma terapia mais longa além da resposta inicial, levando à melhora contínua na qualidade geral da resposta. Maior qualidade de resposta (100% de redução de proteína M) foi associada a uma maior duração da resposta; a duração da resposta não foi associada ao tempo de resposta. Estes dados confirmam a atividade do bortezomibe e apoiam o tratamento prolongado em pacientes com mieloma múltiplo em recaída que toleram a terapia.

A combinação de bortezomibe-talidomida-dexametasona (VTD) provou ser superior à talidomida-dexametasona (TD) como terapia de indução antes do transplante de células tronco hematopoiéticas resultando em uma sobrevida livre de progressão de 3 anos de 68% para o braço VTD vs. 56% para o braço TD. O VTD também foi superior em um estudo espanhol associado à manutenção da talidomida. A adição de doxorubicina ao bortezomibe-dexametasona (DAP) foi superior ao DAV seguido pela manutenção do TEA e da talidomida, com PFS mediana de 35 versus 28 meses, respectivamente.

A associação do bortezomibe como terapia de indução com outro ou dois fármacos mostrou uma eficácia superior em termos de respostas, mas nenhum mostrou superioridade em termos de sobrevida global (OS). Estudos de fase II mostraram que a adição de ciclofosfamida (VCD) ou lenalidomida (VRD) pode ser viável com remissão pelo menos parcial (PR) em 97 e 100% dos pacientes, respectivamente. Em outro estudo de fase II, a combinação de quatro drogas com bortezomibe-dexametasona-ciclofosfamida-lenalidomida (VCDR) pareceu ser uma boa opção de indução com uma taxa de RC de 25% e uma taxa de resposta parcial muito boa (VGPR) de pelo menos 58%.

## 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS





Apesar de contemplado na PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015 que aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo, o Bortezomibe não faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem disponível para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário: dexametasona, talidomida, melfalana, prednisona, doxorubicina e vincristina, além do transplante autólogo de medula óssea.

#### **6) Sobre a liberação pela ANVISA**

O medicamento bortezomibe está registrado no Brasil, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde janeiro de 2005 sob o nome comercial de VELCADE®, sob o número: 112363373.

#### **7) Sobre a incorporação pela CONITEC**

No parecer Técnico-Científico sobre o Uso do bortezomibe no tratamento do mieloma múltiplo refratário, publicado em novembro de 2010, pelo MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia Parecer Técnico-Científico: foi escrito:

“Assim, até o momento, com intensidade de recomendação “B” na melhor evidência científica disponível sugere apenas que bortezomibe por via intravenosa não seria inferior à administração de altas doses de dexametasona por via oral para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Apesar de apresentarem resultados favoráveis, os estudos apresentam limitações metodológicas e intervalos de confiança amplos, sendo necessários



estudos com métodos de melhor qualidade para comprovar sua superioridade à dexametasona e às outras terapias já estabelecidas”.

Vale ressaltar no entanto que esse parecer é antigo, considerando os avanços científicos e as evidências estão desatualizadas.

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

De Acordo com a PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015 que aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo, o Bortezomibe **os doentes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico**. Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo da Portaria

Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo da Portaria

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

De Acordo com a PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015 que aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do **Mieloma Múltiplo, os doentes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico**.

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.

### 10) Custo da medicação

	Tabela de preço				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$	R\$	R\$2.783	R\$ 11.132,00	R\$ 100.188,00
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

Bortezomibe (Velcade®)

01 frasco contém 3,5mg pó liof injetável

PMGV (ICMS 0%) = R\$2.783,00

**Fonte:**

**Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**

**[www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br)**

### 11) Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

-SIM

b) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

-pelo SUS não

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



c) existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

-Por tratar-se de um neoplasia recidivada, o quanto antes for iniciado o tratamento, maiores as chances de resposta e menores as probabilidades de complicações do mieloma com Insuficiência renal, anemia sintomática, infecções e lesões ósseas.

d) o fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

- O medicamento bortezomibe está registrado na ANVISA desde janeiro de 2005 sob o nome comercial de Velcade®, sob o número: 112363373, porém não é disponibilizado pelo SUS apesar de contemplado na Diretriz clínica e terapêutica do Ministério da Saúde.

e) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

-Sim, porém com respostas muito limitadas.

f) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

-Não

g) 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?

-Sim

## 12) Referências



1. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011; 118 (22):5752-8; quiz 982.
2. Buda G, Orciuolo E, Carulli G, Galimberti S, Ghio F, Cervetti G, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus doxorubicin and dexamethasone as induction therapy in previously untreated multiple myeloma patients. *Acta Haematol*, 2013; 129 (1): 35-9.
3. Berenson JR, Yellin O, Chen CS, Patel R, Bessudo A, Boccia RV, et al. A modified regimen of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib and dexamethasone (DVD) is effective and well tolerated for previously untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol*, 2011; 155(5):580-7.
4. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol*, 2008; 141(4):512-6.
5. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2009; 23 (7):1337-41.
6. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*, 2010; 116 (8):1220-7
7. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 2012; 30 (24):2946-55.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



8. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2005; 129(6):776-83.
9. Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2012; 91 (6):875-88
10. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 2014; 28(5):981-92.
11. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2014; 32 (6):587-600.
12. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011; 154(1):32-75.
13. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Deliliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Bacarani M, GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18; 376(9758): 2075-85.
14. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Medavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira



- MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Bladé J, Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23; 120 (8):1589-96.
15. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrens U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt HM. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20; 30(24): 2946-55.
  16. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* (2008) 111:2521–610.1182/blood-2007-08-104984.
  17. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC, Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16; 352 (24):2487-98.
  18. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:2609–2617
  19. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* (2008) 111:2516–2010.1182/blood-2007-10-116129
  20. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Miguel JS, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Alsina M, Rajkumar SV, Lacy M, Jaku-

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



- bowiak A, Dalton W, Boral A, Esseltine DL, Schenkein D, Anderson KC. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007 Nov 15; 110
21. Kropff M, Bisping G, Wenning D, Berdel WE, Kienast. Proteasome inhibition in multiple myeloma. *J.Eur J Cancer*. 2006 Jul; 42 (11):1623-39. Epub 2006 Jul 3
22. Bladé J, Cibeira MT, Rosiñol L. Bortezomib: a valuable new antineoplastic strategy in multiple myeloma. *Acta Oncol*. 2005; 44(5):440-8.