



NOTA TÉCNICA NÚMERO 326

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0173432-54.2019.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

20/09/2019

Data do Parecer: 30/09/2019

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	4
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
9. Custo do tratamento-----	6
10. Sobre as perguntas formuladas-----	7
11. Referências-----	9



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer acerca do uso da medicação bortezomib (Velcade®) para tratamento de paciente portadora de mieloma múltiplo (C10: 90.0). Segundo relatório médico, paciente está em acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza desde 02 de setembro do corrente e em tratamento quimioterápico com esquema CTD (Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona). Não há dados sobre resposta inicial ao tratamento com esquema CTD.

2) Tema

Tratamento de mieloma múltiplo.

3) Considerações iniciais

Este tema já foi abordado em pelo menos duas Notas Técnicas emitidas pelo NAT-JUS do TJ-CE (NT de 20/08/17 e NT 178 de 20/11/18).

Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, ou seja, originária da medula óssea, caracterizada pela proliferação clonal de um tipo de célula chamada plasmócitos. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas. Nos EUA, a população estimada de pessoas com a doença era 83.367, em 2011. A incidência é maior em negros do que em brancos, em homens do que em mulheres. No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. 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. A incidência aumenta com a idade, atingindo 36,1/100.000 habitantes/ano após os 70 anos.

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 têm osteopenia difusa ou osteoporose ao diagnóstico.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

O MM 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 desenvolvimento de novas drogas, o prognóstico para os pacientes tem melhorado progressivamente.

Pacientes com mieloma múltiplo assintomático de risco padrão não requerem tratamento, mas devem ser observados e reavaliados em intervalos regulares. A quimioterapia está indicada para MM sintomático e MM assintomático com lesão de órgão relacionada ao mieloma. O tempo médio para progressão do MM assintomático para sintomático é de 12 a 32 meses. A monitorização do MM assintomático inclui avaliação clínica trimestral e medição da paraproteína.

O tratamento do MM múltiplo recém-diagnosticado está evoluindo rapidamente. A abordagem mais avançada envolve categorização de risco de pacientes com base em citogenética molecular e tendência de uso inicial de novos agentes como o bortezomibe (um inibidor de proteassoma) e a lenalidomida (um análogo da talidomida).

Nos últimos anos, tratamentos mais intensos como transplante de medula óssea com regime de quimioterapia mais agressivo e a introdução na prática clínica de novos compostos terapêuticos tais como a talidomida, a droga imunorreguladora lenalidomid 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.

Bortezomibe é o primeiro inibidor de proteassoma específico para aplicação clínica em humanos e foi aprovado nos Estados Unidos em 2003 e na União Européia em 2004 para o tratamento de MM em recaída e refratário em pacientes que receberam pelo menos duas terapias anteriores e demonstraram progressão da doença na última terapia. 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.

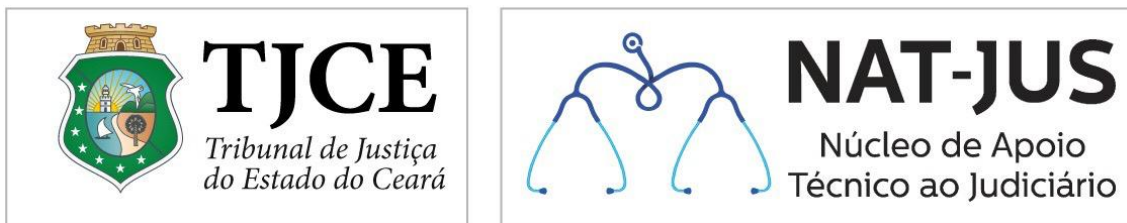
A combinação de bortezomibe-talidomida-dexametasona (VTD) provou ser superior à talidomida-dexametasona (TD) como terapia de indução antes do transplante de células tronco hematopoiéticas resultando em uma sobrevida livre de progressão de 3 anos de 68% para o braço VTD vs. 56% para o braço TD. O VTD também foi superior em um estudo espanhol associado à manutenção da talidomida. A adição de doxorrubicina ao bortezomibe-dexametasona (DAP) foi superior ao DAV.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	VELCADE®
Princípio ativo	Bortezomibe
Registro ANVISA	112363373*
Vencimento do registro	01/2020
Possui Genérico	Sim, BORTEZOMIBE
Possui similar equivalente ao medicamento de referência	Sim, BOZORED®; BORTYZ®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de 3,5 mg de bortezomibe.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Laboratório

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Indicação conforme bula

Tratamento de Mieloma Múltiplo nos seguintes casos: (i) pacientes que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea; (ii) pacientes que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoiéticas; (iii) e os que receberam pelo menos um tratamento anterior.

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351084715200490/?nomeProduto=velcade> (Acesso 23/09/2019)

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Foi protocolada no dia 03 de setembro de 2019, na CONITEC, demanda para analisar a incorporação do bortezomibe para tratamento de Mieloma Múltiplo no âmbito do Sistema Único de Saúde, conforme disponível no site da CONITEC (Última atualização em 23 de setembro de 2019, 10h38; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>)

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

As estratégias de cuidados disponibilizadas pelo SUS para os pacientes portadores de Mieloma Múltiplo podem ser verificadas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo (Portaria SAS/MS nº 708 - 06/08/2015). Segundo DDT, os doentes com Mieloma Múltiplo sintomático, patologia que acomete a parte autora, devem receber tratamento logo após o diagnóstico. O tratamento recomendado consiste em poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações com os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida) seguido de Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH autólogo). Pacientes elegíveis para TCTH autólogo devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorrredutora, sem melfalano, considerando o esquema disponível de maior taxa de resposta, baseado na estratégia terapêutica de três ou quatro antineoplásicos.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento pleiteado (Bortezomibe - VELCADE[®]) não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não é disponibilizado pelo SUS. Cabe salientar que, para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento.

O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 02/09/2019.

BORTEZOMIBE	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento (1 ciclo) [§]	Custo médio estimado do tratamento (6 ciclos) [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
Medicamento de Referência					
VELCADE 3,5 MG					
PÓ LIOF INJ CT FA VD INC	3.571,31	*	2.851,33	11.405,32	68.431,92

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Medicamento Genérico

BORTEZOMIBE 3,5 MG	2.321,31	*	1.853,33	7.413,32	44.479,92
PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS					

Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência

BOZORED 3,5 MG	2.946,32	*	2.352,34	9.409,36	56.456,16
PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS					

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009

§O custo médio do tratamento é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

Resposta: Ver tópico 7 e 8. Pacientes com Mieloma Múltiplo sintomático, patologia que acomete a parte autora, devem receber tratamento logo após o diagnóstico. De acordo com PCDT brasileiro, o tratamento recomendado consiste em poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações (bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida), seguido de Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH autólogo).

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim, de acordo com o PCDT brasileiro para MM e outras diretrizes internacionais, bortezomibe está indicado e é eficiente para o tratamento da doença que acomete a parte autora. O tratamento com a medicação demandada deve ser ministrado no caso da parte promovente.



C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: Bortezomibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao medicamento, boro ou manitol. Bortezomibe não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Sim. O PCDT dá opções de tratamento para MM.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: Está aprovada pela ANVISA e está citada no PCDT brasileiro. Contudo, ainda não foi incorporada pelo SUS. Foi protocolada no dia 03 de setembro de 2019, na CONITEC, demanda para analisar a incorporação do bortezomibe para tratamento de Mieloma Múltiplo no âmbito do Sistema Único de Saúde.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Bortezomibe está disponível no Brasil em sua formulação original e em formulações genérica e similar. Bortezomibe genérico e similar são menos dispendiosos que a droga original de marca. Na ação, a petionante se posiciona solicitando Bortezomibe original, mas não justifica porque não utilizar a droga genérica, que é menos cara.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, 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? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Pode-se dizer que Bortezomibe, original de marca ou genérico, é imprescindível ao tratamento da enfermidade que acomete a parte autora e também à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade.

10) Referências

Bula do VELCADE[®]. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9706132015&pldAnexo=2932549>. Acesso em 23 de setembro de 2019.

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (Portaria SAS/MS nº 708 - 06/08/2015). Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf>. Acesso em 24 de setembro de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-09-02.pdf/7cfd6bd6-3a28-4d2b-83f5-6abbea870270>. Acesso em 23 de setembro de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-09-02.pdf/f81a0504-8bbf-4906-8871-2022d4c0d578>. Acesso em 23 de setembro de 2019.

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.



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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.