



NOTA TÉCNICA NÚMERO 335

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

Número do processo: 0105858-
14.2019.8.06.0001

Data: 11/11/19

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

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



1) Tema

Trata-se do paciente V.Q.M. de 68 anos, brasileiro, solteiro, aposentado, com diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgG kappa (CID: C 90.0), estadio ISS II, que solicita o fornecimento do fármaco bortezomibe 3,5 mg/ frasco, para ser usado nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de quimioterapia (4 frascos ao mês), com ciclos se repetindo a cada 28 dias, por um período de 6 a 9 meses. O relatório médico informa que o paciente já fez uso de protocolo quimioterápico prévio sem obter resposta satisfatória.

2) Considerações teóricas

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 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 vez 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. 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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



dez combinações diferentes. Os plasmócitos malignos podem secretar imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente m leves ou nenhuma para proteína. 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 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 dão o à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3) Eficácia do medicamento

O bortezomibe é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas. A via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, desta forma, a homeostase intracelular. A inibição do proteassoma 26S impede esta proteólise dirigida o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Os experimentos demonstraram que o bortezomibe é citotóxico para uma variedade de tipos de células neoplásicas in vitro. O bortezomibe causa um retardo no crescimento tumoral in vivo em modelos tumorais pré-clínicos, incluindo mieloma múltiplo.

4) Evidências científicas

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

nat.ceara@tjce.jus.br



A análise inicial do Estudo de Avaliação da Inibição do Proteassoma para Estender 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 tslnplante de células ronco 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



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, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.

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.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo o tratamento da doença recidivada/refratária à quimioterapia inclui: novo TCTH autólogo, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes com atividade clínica anti mieloma ainda não utilizados na primeira linha. A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios. Não se encontra estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado. Para a seleção da conduta terapêutica, é importante considerar a possibilidade de seleção clonal depois de recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o pacientes, tais como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



6) Sobre a liberação 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.

7) 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>).

8) Do fornecimento da medicação 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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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.

9) Sobre a presença de diretriz clínica 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, doxorubicina, doxorubicina 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.

10) Custo da medicação

Valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 02/09/2019.

TABELA DE PREÇOS (R\$)

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

nat.ceara@tjce.jus.br



BORTEZOMIBE		ICMS 0%	Custo estimado do tratamento (1 ciclo)	Custo médio do tratamento (6 ciclos)	Custo médio estimado do tratamento (6 ciclos)
PF		PMC			PMVG
Medicamento de Referência					
VELCADE	3.571,31	*	2.851,33	11.405,32	68.431,92
3,5 MG PÓ					
LIOF INJ CT					
FA VD INC					
Medicamento Genérico					
BORTEZO	2.321,31	*	1.853,33	7.413,32	44.479,92
MIBE 3,5					
MG PÓ LIOF					
SOL INJ CT					
FA VD					
TRANS					
Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência					
BOZORED	2.946,32	*	2.352,34	9.409,36	56.456,16
3,5 MG PÓ					
LIOF SOL INJ					
CT FA VD					
TRANS					

11) Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

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

Resposta: Sim

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

Resposta: Sim, mas não pelo SUS.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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

Resposta: Sim, 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).

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

Resposta: Tem registro na ANVISA, mas não é disponibilizado pelo SUS

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

Resposta: Sim, mas não com a mesma eficácia.

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?

Resposta: Não.

g) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentada 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?

Resposta: Sim. O fármaco solicitado constitui-se uma boa opção terapêutica para o caso citado.

12) Referências

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.
2. 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-Mediavilla J,



- Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira, 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
3. 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.
 4. 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, Jakubowiak 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
 5. Bladé J, Cibeira MT, Rosiñol L. Bortezomib: a valuable new antineoplastic strategy in multiple myeloma. *Acta Oncol*. 2005; 44(5):440-8.
 6. 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.
 7. Bula ANVISA Velcade. DIZERES LEGAIS MS - 1.1236.3373 Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304