

**NOTA TÉCNICA Nº 537**

Solicitante: Juiz Emilio de Medeiros Viana da
Comarca de Fortaleza 15ª Vara da Fazenda
Pública

Número do processo: 0200883-
83.2021.8.06.0001

Data: 06/04/2021

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-4
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas	4-5
4. Sobre a liberação na ANVISA	6
5. Custo da medicação	6
6. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	7
7. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7-8
8. Conclusões	8-12
9. Referências	12-13



1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre pedido de fornecimento da medicação Bortezomibe (VELCADE®) 2,4 mg por dose 1 vez por semana, ciclos de 4 semanas, durante nove ciclos (total de 36 frascos), para um paciente com diagnóstico de Mieloma Múltiplo (CID C90.0).

2) Considerações teóricas

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica, caracterizado por proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea. Representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas, e 10 a 15% das neoplasias hematológicas. O MM é uma doença incurável, com evolução amplamente variável, sendo a sobrevida mediana próxima de 5 anos, e havendo significativa morbidade relacionada a dores ósseas, lesões renais e anemia. Para pacientes com MM sintomáticos elegíveis, o tratamento padrão é a quimioterapia de indução, seguida de quimioterapia (QT) de alta dose com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH). Após um período variável, a recidiva e evolução para refratariedade são a regra. Nesses casos, os pacientes são reavaliados quanto a elegibilidade para tratamentos adicionais; na maioria dos casos, será oferecido novo curso de quimioterapia. No momento do diagnóstico, os pacientes podem ser categorizados pelo Sistema Durie-Salmon (SDS), ou pelo Sistema de Estadiamento Internacional (ISS). Em ambos os casos, as classificações se correlacionam com a probabilidade de resposta a quimioterapia e com a sobrevida, mas, no Brasil, o ISS parece ter desempenho superior em sua acurácia para definir prognóstico. Estadiamento pelo SDS: Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL; proteinúria de Bence Jones < 4g/24h; ausência de lesão óssea; níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, e imunoglobulinas não-proteína-M; Estágio II - casos que não preenchem critérios para estágio I ou para estágio III; Estágio III - níveis elevados de proteína-M: IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou



hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL. Estadiamento pelo ISS: Estágio I - beta-2 microglobulina (B2M) abaixo de 3,5mg/L, e albumina maior ou igual a 3,5g/dL; Estágio II - não preenche critério para estágios I ou III; Estágio III – B2M maior ou igual a 5,5mg/dL. Adicionalmente, alterações citogenéticas trazem informações prognósticas, porém as evidências atuais não justificam mudança da conduta clínica ou do planejamento terapêutico com base na citogenética, e mesmo nos grupos com genética desfavorável, há heterogeneidade no prognóstico. Quando disponíveis, as informações de citogenética podem ser usadas para estratificação de risco no modelo proposto pelo International Myeloma Working Group (IMWG): Alto risco: estágio ISS II/III e presença de t(4;14) ou deleção 17p13; Risco padrão: não preenche critérios para alto risco ou para baixo risco; Baixo risco: Idade inferior a 55 anos, estágio ISS I/II, e ausência de deleção 17p13, t(4;14), ou ganho 1q21[84]. A sobrevida mediana é de 2 anos para pacientes de alto risco, 7 anos para pacientes de risco padrão, e mais de 10 anos para pacientes de baixo risco.

Os doentes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. Deve-se considerar que, na população mais idosa e em doentes com múltiplas comorbidades, a tolerância do tratamento é menor, necessitando modificações de dose para reduzir os efeitos secundários tóxicos e evitar interrupções precoces do tratamento, as quais podem eventualmente conduzir a uma diminuição da sua eficácia.

Quimioterapia de primeira linha: 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. Doentes elegíveis para transplante de TCTH devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorrredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguido por coleta de células-tronco hematopoéticas e quimioterapia em alta dose com TCTH.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) O principal objetivo



do TCTH é melhorar a resposta terapêutica alcançada com a quimioterapia de primeira linha. Por sua vez, a qualidade da resposta obtida com a quimioterapia antineoplásica é associada significativamente à sobrevida livre de eventos e sobrevida global, sendo que a sobrevida global dos pacientes com resposta completa antes do TCTH era melhor do que a dos pacientes com resposta parcial. Estima-se que, nos casos elegíveis, o TCTH possa melhorar a mediana de sobrevida em aproximadamente 12-18 meses, quando comparado com a quimioterapia isoladamente, além de resultar em maiores taxas de resposta (60% a 80% versus 50% a 55%) e de sobrevida livre de progressão (25 a 30 meses versus 15 a 20 meses).

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas

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.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de bortezomibe (bortezomibe) como componente da terapia de indução em comparação com os esquemas quimioterápicos recomendados pelas DDTs do MS em pacientes adultos recém diagnosticados com MM, elegíveis a TACTH. A eficácia e a segurança de regimes à base de bortezomibe foram avaliadas em diversos ensaios clínicos, todavia alguns



regimes não foram comparados de maneira direta nos estudos. Desta forma, as meta-análises em rede permitem o melhor uso das informações diretas e indiretas disponíveis para determinar a eficácia relativa dos tratamentos. Os resultados de SLP, resposta completa e taxa de resposta global favoreceram significativamente VTD em comparação com regimes à base de TD. Adicionalmente, em termos de eficácia, VTD apresentou a maior probabilidade de ser o melhor em relação a estes desfechos em relação aos demais comparadores. Na comparação de regimes contendo bortezomibe versus regimes sem bortezomibe, os resultados beneficiaram bortezomibe significativamente em termos de SLP e taxa de resposta completa. No estudo de Nooka e col. 2013 os regimes contendo bortezomibe demonstraram uma melhora na taxa de resposta global antes e após o transplante, bem como uma melhora na SLP e SG em comparação com regimes sem bortezomibe. No geral, a segurança dos regimes à base de bortezomibe foi considerada aceitável. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência de neutropenia de grau 3, infecções de grau 3, anemia de grau 3 e trombocitopenia de grau 3 entre os regimes de indução contendo bortezomibe e os regimes de indução sem bortezomibe. A incidência de neuropatia periférica de grau 3 e reativação do vírus varicela-zoster de grau 3 foi maior para os regimes contendo bortezomibe. A evidência de mundo real demonstrou que para primeira linha de tratamento os regimes à base de bortezomibe apresentaram maiores proporções de resposta completa em comparação com regimes à base de talidomida e quimioterapia em pacientes que receberam TACTH. Também foi demonstrado que, mesmo estando incluído na lista da DDT do Ministério da Saúde para o tratamento de MM, o uso de terapias à base de bortezomibe no Brasil ainda é baixo, o que pode ser reflexo da falta de acesso à essa tecnologia no país. Adicionalmente, observou-se que a maioria dos pacientes que recebe tratamento com bortezomibe é tratado em instituições privadas.



4) Sobre a liberação na ANVISA

Produto: Velcade

Registro 12363373

Classe Terapêutica: antineoplásicos citotóxicos

Autorização: 1012361

Processo: 25351.084715/2004-90

Validade: 01/01/2025

5) Custo da medicação

MEDICAMENTO	Tabela de preços da medicação (em reais)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
VELCADE (JANSSEN-CILAG) 3,5 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	3686,66	2892,92	3527,96	14.111,84	127.006,56
PF: Preço de fábrica PMVG: preço máximo venda ao governo					

Câmara de Regulação - CMED Secretaria Executiva

PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA
 COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA
 AO GOVERNO (PMVG)

Publicada em 01/02/2021, 22h00min



6) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

Para o tratamento do Mieloma Múltiplo, o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para o manejo desta patologia, por meio da Portaria SAS/MS Nº 708, de 6 de agosto de 2015, sendo o Bortezomibe indicado como um dos fármacos de primeira linha. Descreve ainda que 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, melfalana, vincristina e talidomida. Quanto à sua disponibilização, cabe esclarecer que, no SUS, não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação,



uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas). Para atender de forma integral e integrada aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de unidades de saúde referência UNACONS e CACONS, sendo estas as responsáveis pelo tratamento como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos. Elucida-se que o fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac. Assim, os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes. Destaca-se que o solicitante está sendo assistido no Hospital Universitário Antônio Pedro, unidade de saúde habilitada em oncologia e vinculada ao SUS como UNACON (ANEXO). Dessa forma, é de responsabilidade da referida unidade garantir ao Autor o atendimento integral preconizado pelo SUS para o tratamento de sua condição clínica.

8) Conclusões

Em resposta aos questionamentos

- a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *Off Label*? Qual o índice



de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Resposta: Sim. Existem evidências científicas comprovando eficácia do fármaco solicitado para uso no mieloma múltiplo. Vários protocolos quimioterápicos incluem o bortezomibe tanto em 1ª linha como em linhas subsequentes de tratamento para pacientes recidivados ou refratários. Os índices de cura são raros no mieloma múltiplo e podemos falar mais em controle da doença e transformação de uma patologia aguda e grave em uma doença crônica onde os pacientes podem viver muitos anos com as várias propostas terapêuticas disponíveis no mercado atualmente. O bortezomibe é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao bortezomibe, hipersensibilidade ao boro ou hipersensibilidade ao manitol. O bortezomib é um ácido dipeptidil borônico modificado e o manitol é um ingrediente inativo no produto. Não há dados no relatório para responder se está contraindicado para o paciente.

- b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta: O paciente possui ECOG 1 de acordo com as informações complementares solicitadas. Para o mieloma, no momento do diagnóstico, os pacientes podem ser categorizados pelo Sistema Durie-Salmon (SDS), ou pelo Sistema de Estadiamento Internacional (ISS). Em ambos os casos, as classificações se correlacionam com a probabilidade de resposta a quimioterapia e com a sobrevida, mas, no Brasil, o ISS parece ter desempenho superior em sua acurácia para definir prognóstico. Estadiamento pelo SDS: Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL; proteinúria de Bence Jones < 4g/24h; ausência de lesão óssea; níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, e imunoglobulinas não-proteína-M; Estágio II - casos que não preenchem critérios para estágio I ou para estágio III; Estágio III - níveis elevados de proteína-M: IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de



Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL. Estadiamento pelo ISS: Estágio I - beta-2 microglobulina (B2M) abaixo de 3,5mg/L, e albumina maior ou igual a 3,5g/dL; Estágio II - não preenche critério para estágios I ou III; Estágio III – B2M maior ou igual a 5,5mg/dL.

- c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Sim. Para o tratamento do Mieloma Múltiplo, o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para o manejo desta patologia, por meio da Portaria SAS/MS Nº 708, de 6 de agosto de 2015, sendo o Bortezomibe indicado como um dos fármacos de primeira linha. Descreve ainda que 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, melfalana, vincristina e talidomida. Quanto à sua disponibilização, cabe esclarecer que, no SUS, não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas). Para atender de forma integral e integrada aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de unidades de saúde referência UNACONS e CACONS, sendo estas as responsáveis pelo tratamento como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos. Elucida-se que o fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação



Ambulatorial (Apac-SIA) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac

- d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: Sim, estudos clínicos demonstraram que o bortezomibe aumenta a sobrevida assim como melhora a qualidade de vida e a progressão livre de doença dos pacientes em tratamento com o mesmo. A tabela do SUS descreve, e prevê valores de remuneração, para cerca de 4,6 mil procedimentos médicos, desde atendimentos ambulatoriais até cirurgias mais complexas, como transplantes. Ou seja, o hospital realiza o tratamento e recebe o valor do procedimento, baseado na Tabela SUS.

A Portaria GM/GN nº 3.728, de 22 de dezembro de 2020, altera valores da Tabela SUS, para que os hospitais possam comprar a medicação adequada.

Entre os novos procedimentos estão:

03.04.03.025-2- QUIMIOTERAPIA DE MIELOMA MÚLTIPLA – 1ª LINHA, com Valor Total Ambulatorial de R\$ 5.224,65 e 03.04.03.0260-0- QUIMIOTERAPIA DE MIELOMA MÚLTIPLA – 2ª LINHA, também com Valor Total Ambulatorial de R\$ 5.224,65.

- e) O Fármaco prescrito possui registro na ANVISA?

Resposta: Sim, possui registro na ANVISA sob o número 12363373 (VELCADE®)

- f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?



Resposta: Há tratamento alternativo disponibilizado.

- g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Sim.

- h) 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

- i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

Resposta: O custo anual para os nove ciclos requeridos é de R\$ 127.006,56 (cento e vinte e sete mil, seis reais e cinquenta e seis centavos) de acordo com a tabela CMED publicada em 01/02/2021, 22h00min.

- j) 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?

Resposta: Podemos afirmar que o bortezomibe se constitui uma boa opção terapêutica para o requerente.

- k) Há diferença entre a situação da parte autora e a do paciente que ensejou a edição da NT 335, residente por cópia nos autos (páginas 149/158), que imponham conclusão diversa da que ali foi apontada?

Resposta: Não há dados suficientes nos autos para responder a esse questionamento.



9) Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE NOTA TÉCNICA Nº 966/2018-JUD/SE/GAB/SE/MS
2. PORTARIA SCTIE/MS Nº 43, DE 25 DE SETEMBRO DE 2020
3. Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Desenvolvido por: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). Submissão para: CONITEC Submetido em: janeiro de 2020
4. PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 1131/2017
5. Câmara de Regulação - CMED Secretaria Executiva -PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). Publicada em 01/02/2021, 22h00min