

Data: 17/10/2012

Nota Técnica 05/2012

Solicitante:

Dra Vanessa Verdolim Hudson Andrade

1ª Câmara Cível – TJMG

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Tema: Bortezomibe e melfalano no tratamento do mieloma múltiplo
 estadiamento em grau III**

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO	2
1.1 Recomendação	2
2. ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO	4
2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA	4
2.2. QUESITOS	4
2.4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA	6
3. RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA	6
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8

1. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada:

Gostaria de solicitar informações quanto à seguinte doença e medicamentos, se possível com menção à letalidade e prognóstico da moléstia e existência de tratamentos alternativos eficazes, prestados ou não pelo SUS.

- *Doença:* Mieloma Múltiplo, com estadiamento em grau IIIⁱ.

- *Medicamentos:* "bortezomibe" (Velcade®) e "melfalano"

As informações se referem ao Agravo de Instrumento nº. 1.0480.12.014140-7/001.

1.1 Recomendação

A escolha da terapia inicial do Mieloma Múltiplo é determinada por dois fatores: critérios de elegibilidade do paciente para transplante autólogo de células hematopoiéticas e a estratificação de risco da doença. O tratamento de escolha, portanto dependem da idade, desempenho físico do paciente e progressão da doença e outros critérios laboratoriais.

Todos os pacientes apresentam recaídas eventuais. Algumas opções específicas para o tratamento do mieloma múltiplo incluem: melfalana ou ciclofosfamida, e talidomida. Quando ocorre falha terapêutica ou refratariedade, algumas opções de tratamento são: repetir a terapia inicial; quimioterapia em altas doses; associação de vincristina, doxorubicina e dexametasona; associação de melfalana e prednisona; associação de vincristina, carmustina, melfalana, ciclofosfamida e prednisona; altas doses de dexametasona; talidomida; ou altas doses de quimioterapia associadas ao transplante de medula óssea autólogo.

ⁱ Sistema Internacional de Estadiamento: Este sistema divide o MM em 3 estágios clínicos com base apenas na microglobulina beta-2 no soro e nos níveis séricos de albumina. No estágio III a microglobulina beta-2 no soro > 5,5 mg/L

Bortezomibe é um medicamento antineoplásico citotóxico que bloqueia o processo normal de destruição e reciclagem das proteínas nas células, levando à morte das células tumorais.

Está registrado no Brasil, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹, desde janeiro de 2005, sob o nome comercial Velcade®.

As indicações de bula são:

Tratamento de pacientes com mieloma múltiplo - que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, VELCADE® é utilizado em combinação com melfalam e prednisona. Ou naqueles pacientes que já receberam pelo menos um tratamento anterior.

O SUS ainda não disponibiliza o bortezomibe.

Melfalano é um medicamento antineoplásico citotóxico (mostarda nitrogenada; alquilante) que age por alterações no DNA e RNA e por inibição da síntese de proteínas, promovendo a morte das células tumorais.

Está registrado no Brasil, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹, desde julho de 2003, sob o nome comercial Alkeran®.

Há evidências científicas que suportam o uso do esquema bortezomibe + melfalano + prednisona no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo de pacientes não candidatos ao transplante de células hematopoéticas.

Informações sobre os quesitos do item 2.2 abaixo são importantes para auxiliar a tomada de decisão.

2. ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO

2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

População: Pacientes portadores de Mieloma Múltiplo (MM), com estadiamento em grau III

Intervenção: Bortezomibe/Melfalano

Comparação: Outros esquemas terapêuticos.

Desfecho: Progressão da doença ou sobrevida global ou qualidade de vida

2.2. QUESITOS (perguntas que possibilitariam uma resposta mais precisa para a tomada de decisão)

- a. Qual a idade do paciente?
- b. Quanto tempo tem de doença?
- c. Ocorreu falha terapêutica ou refratariedade a tratamentos anteriores?
O paciente é candidato a transplante autólogo de medula óssea? Critérios:
 - Idade (a maioria dos centros aceita 65 anos sendo que nos EUA faz-se até 77 anos)
 - bilirrubina >2 mg/dl
 - creatinina sérica > 2,5 mg/dl
 - Performance física (ECOG) 3 ou 4
 - avaliação cardiovascular NYHA III ou IV
- d. Quais os valores dos níveis séricos da microglobulina beta-2 e da albumina?
- f. Qual a "*performance status*"ⁱⁱ do paciente?
- g. Qual a classificação de risco do paciente?

ⁱⁱ O ***performance status de Karnofsky*** é um sistema de escore que, dentre outros, classifica os pacientes em uma escala de 0 a 100, onde 100 corresponderia à "saúde perfeita" e 0 à morte.

- h. Qual o estadiamento do paciente (Critério de Durie-Salmon e Sistema Internacional de estadiamento - ISS)

2.3. CONTEXTO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, caracterizada pela superprodução de imunoglobulina monoclonal e secreção do fator de atividade osteoclástica, que leva a lesões focais em ossos. É mais comum por volta dos 60 anos de idade (pico de incidência aos 70 anos). Corresponde a 1% de todas as neoplasias (15% das hematológicas, incidência 40% maior que a doença de Hodgkin). A sua incidência é de aproximadamente quatro por 100.000 indivíduos por ano. A mediana de sobrevida de pacientes sintomáticos sem tratamento é de menos de doze meses² O primeiro tratamento instituído com melfalano e prednisona aumentou a mediana de sobrevida para cerca de 36 meses³.

O paciente com MM assintomático não deve receber tratamento ao diagnóstico, mas apenas quando surgirem indicações.⁴

Para o paciente sintomático (anemia, hipercalcemia, alteração da função renal, presença de lesões líticas ou plasmocitoma extramedular, aumento progressivo do componente-M no soro e/ou urina), o tratamento deverá ser rapidamente instituído. Aqueles pacientes com menos de 65-70 anos, com bom *performance status*, sem outras doenças e com função renal próxima do normal são potencialmente candidatos à tratamento com altas doses de quimioterapia. São opções: dexametasona, VADⁱⁱⁱ e talidomida (com ou sem dexametasona). seguidas de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas⁴.

Os pacientes com mais de 65-70 anos, com *performance status* ruim, acometidos por outras morbidades e com função renal alterada, podem receber tratamento com agentes alquilantes (por exemplo, melfalano e prednisona, com ou sem talidomida) pois não serão submetidos a transplante. O principal objetivo nesses casos é atingir resposta com mínima toxicidade.⁴

ⁱⁱⁱ Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona

2.4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

2.4.1. Velcade® (Bortezomibe)

Laboratório: Janssen

Princípio ativo: Bortezomibe inibidor do proteassoma.

Foi aprovado no Brasil pela ANVISA em janeiro de 2005.

Aprovado pelo *American Food and Drug Administration* (FDA) em 2003 para tratamento de MM refratário por mais de uma vez; em 2005 para tratamento de MM para pacientes que receberam pelo menos uma terapia prévia e em 2008 como tratamento de primeira linha.⁵

Ainda não foi disponibilizado pelo SUS:

2.4.2. Alkeran® (Melfalano)

Laboratório: GlaxoSmithKline

Princípio ativo: antineoplásico citotóxico Foi aprovado no Brasil pela ANVISA em julho de 2003. Tem o uso aprovado pelo FDA para tratamento de MM⁶.

Disponibilizado pelo SUS:

3. RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

Historicamente a sobrevida mediana de pacientes com MM e risco habitual foi descrita como inferior a um ano em pacientes que não receberam qualquer terapia adequada. O clássico esquema de associação de melfalano e prednisona (MP) proporcionou o aumento da sobrevida mediana para aproximadamente três anos.(JAMA. 1969;208(9):1680. Atualmente, o tratamento do mieloma múltiplo nos pacientes que não podem receber o

transplante de medula pode ser realizado com o regime melfalano, prednisona e talidomida (MPT). Há seis estudos fase III que compararam esse regime com o uso de melfalano e prednisona (MP) ⁽⁷⁻¹²⁾. Todos mostraram sobrevida livre da doença maior no grupo MPT. Uma metanálise que avaliou esses estudos confirmou o aumento da sobrevida livre da doença e mostrou aumento da mediana sobrevida global com o acréscimo da talidomida ao regime MP ⁽¹³⁾. O acréscimo de uma outra droga ao esquema MP parece, portanto, aumentar a sobrevida global para aproximadamente 4 anos.

O esquema bortezomibe, melfalano e prednisona (VMP) foram avaliadas em um estudo fase III (VISTA) ⁽¹⁴⁾. Esse estudo comparou o uso do melfalano e prednisona (MP) com o VMP em pacientes portadores de mieloma múltiplo não tratado previamente. Foram incluídos no estudo 682 pacientes. O desfecho primário foi o tempo até a progressão da doença. No grupo que recebeu o bortezomibe a doença progrediu em média em 24 meses, ao passo que no grupo controle isso ocorreu em 16,6 meses. No grupo do bortezomibe 30% dos pacientes atingiram a resposta completa em comparação com 4% do grupo sem bortezomibe ($p < 0,001$). Nesse estudo, devido ao curto seguimento (16,3 meses) a sobrevida mediana não foi atingida em nenhum dos grupos. Em uma publicação mais recente (J Clin Oncol. 2010;28(13):2259), com tempo de seguimento mais longo (37 meses) a sobrevida mediana do grupo tratado com MP foi de 43,1 meses e do grupo VMP continua sem ser atingida. Essa diferença se traduz em uma redução de mortalidade e pequeno ganho de sobrevida global. Nesses 37 meses a sobrevida do grupo experimental foi de 68% contra 54% do grupo padrão (redução absoluta do risco de 14% com NNT aproximado de 8).

Considerações finais

Há evidências científicas são oriundas de um único estudo com problemas metodológicos (*score* de Jadad 2/5, o que não é bom; randomizado, mas não explicita o método; não fala sobre os métodos de tornar o estudo cego; não compara com o melhor braço, não compara VMP versus MP) que suportam o uso do esquema bortezomibe + melfalano + prednisona para aumentar o tempo

livre de doença. Esse estudo avaliou pacientes com mieloma múltiplo, que não haviam recebido tratamento prévio, e que não eram candidatos a transplante de medula. Informações sobre os quesitos do item 2.2 acima são importantes para auxiliar a tomada de decisão.

O SUS ainda não disponibiliza o bortezomibe.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:

<<http://www.anvisa.gov.br>>. Acessado em 17/10/2012

2- Osgood, EE. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother Rep* 1960; 9:1.

3- Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680.

4 - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100008. Acessado em 17/10/12

5. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bortezomib>. Acessado em 17/10/12

6. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=686400&version=Patient>. Acessado em 18/10/12

7- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M, Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide

compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9513):825-31.

8- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillermin G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Intergroupe Francophone du Myelome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007; 370(9594):1209-18.

9- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008; 112(8):3107-14.

10- Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillermin G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22):3664-70.

11- Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Bjørkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Hauke E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Strøm JH, Wisloff F, Juliusson G, Turesson I, Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Sep;116(9):1405-12. Epub 2010 May 6.

12- Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H,

Sonneveld P, Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19):3160-6.

13- Kapoor, P, Rajkumar, SV, Dispenzieri, A, et al. Melphalan and prednisone (MP) versus melphalan, prednisone and thalidomide (MPT) as initial therapy for previously untreated elderly and /or transplant ineligible patients with multiple myeloma: A meta-analysis of randomized controlled trials (abstract 615). *Blood* 2009;

14- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-17.

15. <http://www.medicinanet.com.br/bula/5356/velcade.htm>. Acessado em 18/10/12