

**Data: 29/01/2016**

**NT – 02/2016**

**Solicitante: Juíz de Direito João Paulo Santos da Costa Cruz – Juizado**

**Especial de Santa Rita do Sapucaí - MG**

**Comarca: Santa Rita do Sapucaí**

**Número do processo: 0596.15.006768-1**

**Autor: N.F.C.**

**Réu: SPA-SAÚDE**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**TEMA: Lenalidomida (Revlimid®) no mieloma múltiplo (MM)**

## Sumário

1. Demanda .....	2
2. Contexto .....	2
3. Descrição da tecnologia avaliada .....	6
4. Disponibilidade no SUS.....	7
5. Revisão da literatura:.....	7
6. Recomendação: .....	10
7. Referências .....	12

## 1. Demanda

Para: SES-MG / FUNDEP / NATS

Núcleo de apoio ao Tribunal de Justiça em questões de saúde

Conforme Termos de cooperação técnica junto ao Tribunal de Justiça de Minas Gerais (TJMG); na linha do Boletim Informativo Interno Extraordinário II - Ano VIII - Serviços do Nats, publicado pelo TJMG em 07/08/2014; e na qualidade de Juiz de Direito vinculado ao TJMG, solicito parecer de cada um de V. Sas. para o seguinte caso.

A parte N.F.C. propôs ação narrando que possui quadro de Mieloma Múltiplo e pedindo a condenação de seu plano de saúde (SPA SAÚDE) a lhe fornecer o remédio REVLIMID, receitado por sua médica.

Ao que consta dos autos, a operadora de plano de saúde negou a cobertura porque o medicamento não está registrado na ANVISA.

Segue em anexo o relatório da médica assistente (2 arquivos).

**Diante disso, pergunto: há alternativas terapêuticas que tenham as mesmas efetividade e qualidade do(s) remédio(s) requerido(s) pela parte e que possam ser regularmente fornecidos pela operadora de plano de saúde?**

Favor prestarem os demais esclarecimentos que entenderem pertinentes.

Para fins de controle, o número do processo judicial é 0596.15.006768-1.

Obrigado,

João Paulo Santos da Costa Cruz

Juiz de Direito

Juizado Especial de Santa Rita do Sapucaí/MG

## 2. Contexto

**Relatório médico: 01/10/2015**

**São Germano**  
Dra. Márcia Pêly Cavalho CRM 36769  
Dr. Ricardo Rozato de Almeida CRM 41297  
Dr. Pedro Ben Nogueira CRM 39735  
Dra. Vânia T. Moraes Hungria CRM 43665

Relatório Médico

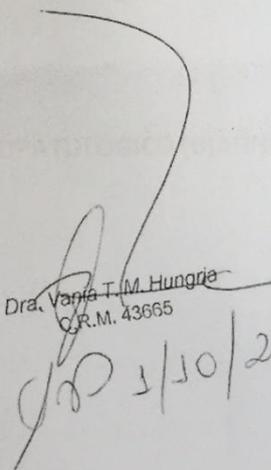
Acha [REDACTED]  
apresenta diagnóstico de mieloma múltiplo desde 2004. Foi trata-  
da em primeira linha com Vin-  
cristina, Adriblastina e decachon,  
além de talidomida e radioterapia.  
Na 1ª recidiva recebeu velcade,  
alberlan e meticorten. Na 2ª re-  
cidiva recebeu velcade, ciclofos-  
famida e decachon. Durante  
este último tratamento apre-  
senta progressão da doença.  
A única opção de tratamento  
para obter remissão, com auto-

Rua Comendador Miguel Caffa 217 - Vila Olímpia São Paulo SP - CEP 04537-000 ☎ 11 3041 9377 📠 11 3046 9370

le de sua doença, é a medicação  
Deplimid.

Sem este tratamento a  
doença seguirá em progressão,  
com todas suas complicações.

Indico Deplimid de 15mg,  
utilizará 12 caixas, o que  
corresponde a 12 ciclos.

  
Dra. Vânia T.M. Hungria  
C.R.M. 43665

5/10/2015  
C.P.

## **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS (CONTEXTO)<sup>1,2</sup>**

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). Menos de 2% dos casos ocorrem antes dos 40 anos. Há discreto predomínio no sexo masculino e incide duas vezes mais na população negra. Corresponde a 1% de todas as neoplasias (15% das hematológicas, incidência 40% maior que a doença de Hodgkin). A incidência do MM é de aproximadamente quatro por 100.000 indivíduos por ano.

O diagnóstico do mieloma múltiplo requer a presença de lesões de órgãos (hipercalcemia-elevação do cálcio sérico-, insuficiência renal, anemia ou doença óssea) relacionadas com a proliferação celular. Após o diagnóstico e estratificação de risco, deve-se determinar se o paciente é elegível para transplante de células hematopoiéticas, considerado o tratamento de escolha.

Pacientes portadores de mieloma múltiplo são examinados periodicamente para avaliar a progressão ou recidiva da doença. Conceitualmente a progressão da doença se define pelo aumento em 25% do valor dos seguintes parâmetros:

- Proteína M sérica (ou aumento absoluto  $\geq 0,5\text{g/dL}$ );
- Proteína M urinária (ou aumento absoluto  $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$ );
- Percentual de células plasmáticas na medula óssea (pelo menos 10% de aumento absoluto);
- Diferença nos níveis em células FLC kappa e lambda (aumento absoluto deve ser  $>10\text{mg/dL}$ )

Além disso, a progressão também pode ser diagnosticada quando há aumento de tamanho de lesões pré-existentes ou o aparecimento de níveis de cálcio sérico acima de 11,5 mg/dL.

A doença refratária é definida como aquela que não responde a terapia ou que progride dentro de 60 dias após o último tratamento. Há duas categorias de mieloma refratário:

- “Recidivado e refratário”: definido como uma recidiva na doença em paciente que apresentou melhoras com o tratamento, mas que se tornou não responsivo enquanto em uso do tratamento ou progrediu em até 60 dias após o término da última terapia.
- Primariamente refratário: se refere ao paciente que não obteve resposta com o tratamento instituído.

Por fim o mieloma recidivado refere-se àquele do paciente que após um período sem tratamento com a doença controlada requer um tratamento de resgate.

### 3. **Descrição da tecnologia avaliada**

**(Revlimid®)**

**Apresentação:** cápsulas de 2,5; 5; 10; 15; 20 e 25 mg.

**Classificação terapêutica:** agente imunomodulador/antiangiogênico.

**Mecanismo de ação:** lenalidomida é um análogo da talidomida com propriedades antineoplásicas. Especificamente, lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo células plasmocitárias tumorais de MM e aquelas com deleções no cromossoma 5); aumenta a imunidade mediada por células T e células NK e aumenta o número de células NKT; inibe a angiogênese mediante o bloqueio da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de microvasos; aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a

produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- $\alpha$  e IL-6) pelos monócitos. Em SMD Del (5q), demonstrou-se que a lenalidomida inibe seletivamente o clone anormal, aumentando a apoptose de células com Del (5q).

**Registro na ANVISA: NÃO TEM REGISTRO<sup>a</sup>**

#### 4. Disponibilidade no SUS

Não disponível

#### 5. Revisão da literatura:

##### Pergunta estruturada

**Paciente:** Portadora de mieloma múltiplo politratada

**Intervenção:** Lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>)

**Comparação:** Outros esquemas de quimioterapia, transplante de medula óssea, tratamento suportivo

**Desfecho:** Melhora da sobrevida, melhora da qualidade de vida, segurança

Existem dois ensaios clínicos randomizados<sup>3,4</sup> que avaliaram pacientes para tratamento com lenalidomida após progressão da doença ou refratários a tratamentos anteriores.

Ambos avaliaram pacientes com ECOG<sup>b</sup> igual ou menor que 2, ou seja, pacientes com estado físico comprometido pela doença, mas ainda capazes de realizar suas atividades diárias. Para esse perfil

<sup>a</sup> <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/nota+sobre+indeferimento+da+lenalidomida>. Acesso em 29/01/2016

<sup>b</sup> ECOG Performance status

0	Assintomático – em plena atividade, capaz de executar todas as tarefas que executava antes da doença, sem restrição.
1	Sintomas da doença, mas deambula e tem atividades normais durante o dia.
2	Sintomático – capaz de auto-cuidado, mas incapaz de qualquer outra atividade.
3	Sintomático – apenas capaz de limitado auto-cuidado, confinado ao leito ou cadeira por mais de 50% do tempo em que está acordado.
4	Restrito ao leito- dependência completa, não consegue desenvolver tarefas de auto-cuidado.
5	Morto

de pacientes a lenalidomida apresentou ganho de sobrevida estatisticamente significativo em ambos os estudos (de cerca de 4 meses<sup>f</sup>), com melhora do tempo até a progressão da doença.

No estudo de Weber et al<sup>4</sup>, os efeitos adversos foram principalmente fadiga, insônia, diarreia, câimbras musculares e infecção. A trombose foi significativamente maior no grupo que usou lenalidomida. Efeitos adversos hematológicos (graus 3 e 4, portanto muito graves) ocorreram em 52% dos pacientes do grupo lenalidomida versus 13,7% no grupo placebo. Setenta e sete por cento dos pacientes tiveram a dose do medicamento reduzida ou suspensa devido a efeitos colaterais. Três óbitos (em 177 pacientes) foram atribuídos a efeito da droga no grupo lenalidomida.

No estudo de Dimopouluset al<sup>3</sup> os efeitos adversos mais frequentes foram neutropenia, câimbras, constipação intestinal, náuseas, tremores e tonteira. Relataram neutropenia em 25% dos pacientes, trombocitopenia graus 3 e 4 em 11,4%, neuropatia periférica em menos de 10% entre os pacientes em uso de lenalidomida. A necessidade de interrupção do tratamento ou redução da dose do medicamento foi similar nos dois grupos (76,1% no grupo lenalidomida e 56,9% no grupo placebo). Ocorreram cinco óbitos (em 176 pacientes) relacionados ao uso da lenalidomida e 6 óbitos no grupo placebo (em 175 pacientes).

Dados dos dois estudos randomizados<sup>3,4</sup>, fase 3, avaliando a combinação de lenalidomida e dexametasona para mieloma múltiplo recidivado ou refratário foram agrupados para identificar o grupo de pacientes que atingiam melhores benefícios com o terapia. Os resultados mostram que os pacientes com maior chance de ganho de sobrevida, quando tratados com lenalidomida, foram aqueles com idade menor que 65 anos, com  $\beta_2$ microglobulinas < 2,5 mg/l e menos linhas de tratamento anteriores.<sup>3</sup>

**Dano:** Foi encontrada incidência aumentada de segundo câncer hematológico em pacientes em uso de lenalidomida<sup>5</sup> em 3,1% dos pacientes em uso de lenalidomida e 1,4% em pacientes que

---

\* Fonte: Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

usaram outras terapias, com HR3,8 (IC95% 1,2-12,6, e  $p=0,029$  (risco quase quatro vezes maior). A exposição à lenalidomida e melfalan oral aumentou significativamente o risco de segundo câncer hematológico, comparado ao uso de melfalan isolado (HR 4,86, IC95%2,8-8,5). Este foi um dos principais argumentos utilizados pela ANVISA<sup>6</sup> quando do indeferimento da incorporação da lenalidomida. Segue o parecer técnico da ANVISA:

- **Após extensa avaliação técnica dos estudos clínicos, foi constatado que esta substância tem elevado potencial teratogênico, isto é, pode causar má formação fetal. A Câmara Técnica de Medicamentos sugeriu que este medicamento não fosse registrado no Brasil, pois diante dos dados não foi possível estabelecer uma relação de benefício – risco que fosse satisfatória.**

Segue abaixo, de maneira resumida, os motivos expostos por esta ANVISA para o indeferimento do registro do medicamento REVLIMID® (lenalidomida):

- O estudo clínico apresentado para a indicação terapêutica Síndrome Mielodisplásica com deleção do cromossomo 5q, não pode ser aceito como subsídio para o registro do medicamento, pois trata-se de um estudo de único braço, não comparativo, aberto e de fase II. Os dados fornecidos pelo estudo não são suficientes para avaliar a segurança da lenalidomida para esta indicação terapêutica por não estabelecer comparação entre o medicamento e qualquer outro tratamento. Não foi possível determinar se o tratamento com lenalidomida aumenta o risco de progressão da doença para leucemia mielóide aguda.
- Os estudos clínicos apresentados para a indicação terapêutica Mieloma Múltiplo refratário ou recidivante compararam o tratamento da lenalidomida com dexametasona e placebo com dexametasona. Apesar de terem sido apresentados estudos clínicos de fase III realizados com o medicamento em questão, estes utilizaram placebo como comparador ao avaliar a indicação pretendida para segunda linha no tratamento de mieloma múltiplo. Apesar de, na época da condução dos referidos estudos, a dexametasona + placebo ter sido uma associação adequada para comparar a lenalidomida + dexametasona; e os estudos comprovarem a superioridade da

lenalidomida com relação ao placebo para o tratamento de mieloma múltiplo; entendemos que não foi demonstrado adequadamente o benefício da lenalidomida frente às opções de tratamento atuais disponíveis no Brasil para a indicação pretendida, o que torna inviável a aprovação, mesmo o medicamento ter apresentado sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e resposta ao tratamento significativamente superiores quando comparado com placebo. Além do mais, estes estudos não foram suficientes para expor a população ao risco de mais um medicamento com perfil de efeitos teratogênicos semelhantes aos da talidomida. Sendo assim, os estudos apresentados e analisados não foram considerados suficientes para determinar um perfil de risco-benefício favorável ao registro de uma droga comprovadamente teratogênica.

- Outro ponto importante considerado foi a qualidade de vida dos sujeitos de pesquisa e os estudos clínicos apresentados não forneceram dados sobre este ponto.

## 6. Considerações/Recomendação:

Praticamente todos os pacientes que sobrevivem ao tratamento inicial do mieloma múltiplo, irão apresentar recidiva ou refratariedade da doença (apesar do tratamento).<sup>7</sup>

**As opções de tratamento para pacientes refratários ou recidivados**, conforme a revista eletrônica científica uptodate<sup>7</sup>, conforme parecer técnico sobre Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde(2010)<sup>8</sup>, conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do MS (2014)<sup>9</sup>, conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do MS(2015)<sup>10</sup>:

- Repetir a terapia inicial;
- Altas doses de quimioterapia
- VAD (vincristina, doxorrubicina e dexametasona) ou esquemas similares
- Melfalana e prednisona;

- VBMCP (vincristina, carmustina, melfalana, ciclofosfamida e prednisona) ou esquemas similares;
- Talidomida como monoterapia ou associada a outros medicamentos;
- Altas doses de quimioterapia associadas a transplante de medula óssea autólogo, particularmente em pacientes jovens.

Considerando a perspectiva de ganho marginal de sobrevida (se houver), prognóstico sombrio da doença em estadió avançado, elevado grau de toxicidade e indeferimento da ANVISA (LENALIDOMIDA - REVLIMID® não tem registro na ANVISA), **o NATS não recomenda o uso do medicamento.**

Enfatizamos a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis.

## Referências

1. EMEA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO LENALIDOMIDA. EMEA. 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf).
2. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol*. 2006;77(5):378-386. doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x.
3. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
4. Weber DM, Christine C, Niesvizk R et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
5. Palumbo A, Brighen S, Kumar SK et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):333-42.
6. [file:///F:/Users/uni012560/Downloads/Parecer814\\_RevlimideLenalidomida\\_RegistroIndefido.pdf](file:///F:/Users/uni012560/Downloads/Parecer814_RevlimideLenalidomida_RegistroIndefido.pdf).
7. Rajkumar SV. Overview of the management of multiple myeloma. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Jan 2016 / This Top last Updat Nov 16, 2015*. 2015.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. O uso do Bortezomibe no tratamento do Mieloma Múltiplo refratário. *Parec Técnico Científico*. 2010. [https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwjUy6rOid7KAhVGVZAKHTclBEEQFgg4MAI&url=http%3A%2F%2Fportal2.saude.gov.br%2Fprebrats%2Fvisao%2Festudo%2FleituraArquivo.cfm%3Fanexo%3D62%26est%3D162&usg=AFQjCNHbVAUSi2Z0iWLVO8mvr2tYp-y\\_g&sig2=eT5GxsZ0KFez0yoGDJ53jA&bvm=bv.113370389,d.Y2I&cad=rja](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwjUy6rOid7KAhVGVZAKHTclBEEQFgg4MAI&url=http%3A%2F%2Fportal2.saude.gov.br%2Fprebrats%2Fvisao%2Festudo%2FleituraArquivo.cfm%3Fanexo%3D62%26est%3D162&usg=AFQjCNHbVAUSi2Z0iWLVO8mvr2tYp-y_g&sig2=eT5GxsZ0KFez0yoGDJ53jA&bvm=bv.113370389,d.Y2I&cad=rja).
9. SAÚDE M DA, Secretaria de Ciência T e IE, Tecnologia D de C e. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. *MINISTÉRIO DA SAÚDE Secr Ciência, Tecnol e Insumos Estratégicos Dep Ciência e Tecnol*. 2014. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf>.

10. Saúde M da, Saúde S de A à. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. *Ministério da Saúde - Secr Atenção à Saúde - PORTARIA Nº 708, 6 AGOSTO 2015*. 2015. [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt\\_Mieloma-Multiplo.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf).