



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

NOTA TÉCNICA 88/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: **25ª Vara Cível Federal de São Paulo**
- 1.3. Processo nº: **5001498-20.2020.4.03.6113**
- 1.4. Data da Solicitação: **24/07/2020**
- 1.5. Data da Resposta: **30/07/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: **24/02/1949 – 71 anos**
- 2.3. Sexo: **feminino**
- 2.4. Cidade/UF: **São Paulo - SP**
- 2.5. Histórico da doença: CID C90.0

A paciente realizou 05 ciclos de quimioterapia com a seguinte combinação medicamentosa intravenosa: Bortezomibe, Ciclofostamida e Dexametasona. Após a realização dos 04 (quatro) primeiros ciclos, apresentou remissão parcial. A doença, no entanto, continua ativa, especificamente nas regiões da coluna, dos quadris e do cóccix. Os exames demonstram a evolução ou piora da doença e comprovam que o tratamento realizado não está proporcionando o resultado esperado. Por orientação de sua médica, foi descartada a realização de transplante de medula, em razão de sua idade e de suas comorbidades.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

1) o medicamento solicitado Lenalidomida (revlimid) é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença da autora?

A Lenalidomida em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento. É indicado tbm para pacientes com mieloma múltiplo sem condições clínicas para a realização de transplante de medula óssea autólogo. É aprovado pelo FDA americano para uso no tratamento de mieloma múltiplo desde 2005. No Brasil foi aprovado pela Anvisa em 26/12/2017.

2) O medicamento solicitado Lenalidomida (Revlimid) é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

No SUS é utilizado a Talidomida porém A lenalidomida apresenta resultados positivos para o tratamento do Mieloma Múltiplo, sendo eles: maior sobrevida global, maior sobrevida livre de eventos, maior sobrevida livre de progressão, menor tempo até a progressão, menor tempo até o próximo tratamento, melhor taxa de resposta e menor incidência de toxicidade grave.

3) Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Piora da sobrevida global e sobrevida livre de progressão, maior incidência de toxicidade grave. Redução do tempo até a realização do próximo tratamento e menor taxa de resposta ao tratamento.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - Revlimid**

4.2. Princípio Ativo: **lenalidomida**

4.3. Registro na ANVISA: **1961400020046**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **Nã**

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: **As opções disponíveis no SUS para o tratamento de mieloma múltiplo para pacientes não elegíveis à realização de transplante de medula óssea autólogo são regimes quimioterápicos que utilizam Talidomida, corticoide, ciclofosfamida e melfalano.**



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **não existe genérico ou similar. A lenalidomida possui estrutura análoga à talidomida, que também tem sido utilizada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.**

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **Lenalidomida**

4.7.2. Laboratório: **Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda**

4.7.3. Marca comercial: **Revlimid**

4.7.3. Apresentação: 15mg Cap dura ct bl al plas trans x 21

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 19.017,39**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: **R\$ 19.017,39**

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 15 mg VO 1x ao dia por 21 dias.

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 19.017,39

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 19.017,39

4.9. Fonte do custo da tecnologia: **ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.** Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos ao consumidor. Disponível em:< <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>> (Publicada em 01/07/2020).

4.10. Recomendações da CONITEC: Medicamento não avaliado pela CONITEC.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, de 3 grupos, para comparar a eficácia e a segurança de lenalidomida e da dexametasona (Rd) administradas por 2 períodos com durações diferentes [ou seja, até a progressão de doença (grupo Rd) ou por até dezoito ciclos de 28 dias (72 semanas, grupo Rd18)] com aquelas de melfalano, prednisona e talidomida (MPT) por um máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os principais critérios de elegibilidade incluíram pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado sintomático que apresentaram a proteína do mieloma (proteína M) mensurável através de análises eletroforéticas de proteínas [no soro (SPEP) e/ou na urina (UPEP)] e que tinham 65 anos de idade ou mais, ou que não eram elegíveis a transplante de células-



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

tronco (TCT). A resposta, incluindo progressão da doença, foi avaliada de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Trabalho de Mieloma (IMWG), com base em valores laboratoriais centrais de medidas da proteína M.

O desfecho de eficácia primário (SLP) foi definido como o tempo da randomização até a primeira documentação de progressão da doença (com base nos critérios IMWG) ou morte decorrente de qualquer causa durante o estudo até o fim da fase de acompanhamento da SLP. A análise primária da SLP foi baseada na avaliação independente IRAC (Comitê Independente de Avaliação de Resposta) para Rd versus MPT. Para a análise de eficácia de todos os desfechos, a comparação primária foi realizada entre os grupos Rd e MPT. Os resultados de eficácia estão resumidos a seguir. A SLP foi significativamente maior com Rd do que com MPT: HR 0,72 (IC de 95%: 0,61-0,85 $p = 0,00006$) indicando 28% de redução no risco de progressão da doença ou morte. Um percentual inferior de pacientes no grupo Rd em comparação com o grupo MPT apresentou eventos da SLP (52% versus 61%, respectivamente). A mesma proporção (10%) de eventos de morte durante o estudo contribuiu para a SLP em ambos os grupos de tratamento. A melhora do tempo mediano de SLP no grupo Rd em comparação com o grupo MPT foi 4,3 meses. A taxa de resposta do mieloma foi significativamente maior com Rd em comparação com MPT (75,1% versus 62,3%; $p < 0,00001$) com uma resposta completa em 15,1% de pacientes no grupo Rd versus 9,3% dos pacientes no grupo MPT. O tempo mediano até a primeira resposta foi 1,8 meses no grupo Rd versus 2,8 meses no grupo MPT. Para a análise de SG, o tempo mediano de acompanhamento para todos os pacientes que sobreviveram é 37,0 meses, com 574 eventos de morte, em 64% de ocorrência (574/896) dos eventos finais de SG. A HR observada foi 0,78 para Rd versus MPT (IC de 95% = 0,64; 0,96; nominal $p = 0,01685$) indicando 22% de redução no risco de morte.

Os eventos adversos não hematológicos mais frequentes são: fadiga, insônia, diarreia (3,4%), neuropatia periférica (1,7%), constipação (2,8%), e infecção, sendo que há aumento nas infecções nos pacientes tratados com lenalidomida em 23,8%, aumento nos eventos tromboembólicos em 11,3%, aumento na ocorrência de neutropenia e trombocitopenia em 36,6% e 7,8%. Há redução na descontinuidade do tratamento da lenalidomida por causa de progressão da doença em 51,8%, mas aumento pelos eventos adversos em 9,6%. Há aumento na redução na dose de dexametasona com o uso de lenalidomida em 15,7% dos casos.

Outro estudo comparou o uso de lenalidomida associado a dexametasona em 351 pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário a pelo menos uma terapia inicial. Nos pacientes que usaram a associação das drogas houve resposta



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital

CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

completa em 15,9% dos pacientes, contra 3,4% dos pacientes que usaram placebo. Houve ainda resposta completa ou parcial em 60,2% nos pacientes que usaram lenalidomida com dexametasona, comparado a 24% no grupo placebo. A sobrevida também foi maior no grupo que usou a associação de lenalidomida e dexametasona.

Um terceiro estudo comparou a terapia padrão com 18 ciclos de melfalana, prednisona e talidomida com 18 ciclos ou uso contínuo de lenalidomida associada a dexametasona em 1623 pacientes com mieloma múltiplo não candidatos a transplante de medula óssea. O uso contínuo de lenalidomida e dexametasona foi associado a uma maior sobrevida livre de progressão da doença (mediana de 25,5 vs 21,2 meses) comparado ao uso de melfalan, prednisona e talidomida. Houve ainda melhor resposta ao tratamento (parcial, resposta parcial muito boa ou resposta completa) no grupo lenalidomida (75% vs 72%) e menor tempo até a resposta (1,8 meses vs 2,8 meses). Em 2018, foi publicada uma análise final deste mesmo estudo mostrando um aumento de sobrevida de 10 meses (59,1% vs 49,1%), além de um aumento de sobrevida de 30 meses (69,5% vs 39,9%) em pacientes com resposta completa ou resposta parcial muito boa. O esquema de tratamento proposto em questão, que inclui a combinação de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona, foi estudado em 2017, em comparação com o uso de lenalidomida e dexametasona, em 525 pacientes não candidatos a transplante de medula. A associação de bortezomibe aumentou a sobrevida livre de progressão da doença de 30 para 43 meses em média, e aumentou a sobrevida global de 64 para 75 meses em média.

Há um consenso internacional de 2014 coloca o tratamento à base de bortezomibe ou lenalidomida como tratamentos de escolha para pacientes com melanoma recidivado.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Pacientes com MM recidivado submetidos ao menos a um prévio tratamento, com doença ativa não resistente à dexametasona (dose >200 mg), podem ser tratados com 25 mg diários de lenalidomida oral por 21 dias a cada ciclo de 28 dias e 40 mg diários de dexametasona oral nos dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20, e após o quarto ciclo, 40 mg de dexametasona nos dias 1 a 4. O tratamento com lenalidomida aumenta a resposta (completa ou parcial) em 41,1% . Não aumento no tempo de resposta, mas a duração da resposta à lenalidomida é superior aos pacientes não tratados (15,8 meses vs 5,1 meses), bem como o tempo de progressão (11,1



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

meses vs 4,7 meses). A sobrevida global também é superior no grupo tratado (29,6 meses vs 20,2 meses).

Além do aumento de sobrevida global, com maior chance de resposta a terapêutica e menor tempo para a resposta clínica.

5.3. Conclusão Justificada:

A lenalidomida (também conhecida como Revlimid®, CC-5013) é um derivado imunomodulador da talidomida e possui efeitos antitumorais e anti-inflamatórios mais potentes que a talidomida. Os mecanismos moleculares da atividade antitumoral da lenalidomida foram extensivamente estudados em mieloma múltiplo (MM), tanto em modelos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos. Lenalidomida: desencadeia diretamente a parada do crescimento e / ou apoptose de células MM resistentes a medicamentos; inibe a ligação de células MM a proteínas da matriz extracelular da medula óssea (BM) e células estromais; modula a secreção de citocinas e inibe a angiogênese. Também aumenta no hospedeiro a imunidade antitumoral. A lenalidomida obteve respostas em pacientes com MM refratário recidivado. Além disso, a lenalidomida com dexametasona (Dex) demonstra atividades anti-MM mais potentes que a dexametasona tanto in vitro quanto em ensaios clínicos randomizados de fase III. Especificamente, a combinação melhorou o nível geral e a extensão da resposta, bem como o tempo prolongado para progressão e sobrevida geral, resultando na aprovação da lenalidomida com Dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado após tratamento anterior.

A lenalidomida é terapêutica normalmente utilizada em pacientes com mieloma múltiplo, estando aprovada pela ANVISA desde 2017. A dose preconizada no tratamento de lenalidomida com dexametasona é de 25 mg/dia por 21 dias porém essa dose pode ser reduzida para 15 mg e até mesmo 10 mg levando-se em conta efeitos colaterais já apresentados à tratamentos anteriores, comorbidades e doenças prévias.

As alternativas disponíveis no SUS tem eficácia inferior em relação a tempo de sobrevida e sobrevida livre de progressão da doença.

Concluindo, **considera-se justificável o uso da medicação como adequado** para o paciente em questão frente à falta de alternativas terapêuticas.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

5.4. Referências bibliográficas:

Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Rajkumar SV. Am J Hematol 2020 May;95 (5) 548-567

Lenalidomide plus dexametasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Meletios Dimopoulos et al . N. Engl. J Med 2007 nov 22;357(21) 2123032

A review of lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. Teru Hideshima . Ther Clin Risk Manag, 2008 feb; (4) : 129-136

Meletios Dimopoulos, Andrew Spencer, Michael Attal, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2007; 357:2123-2132

Lotfi Benboubker,, Meletios A. Dimopoulos, Angela Dispenzieri, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. N Engl J Med 2014; 371:906-917

Thierry Facon, Meletios A. Dimopoulos, Angela Dispenzieri, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood (2018) 131 (3): 301–310.

Brian G M Durie 1, Antje Hoering 2, Muneer H Abidi, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519-527

Antonio Palumbo, S. Vincent Rajkumar, Jesus F. San Miguel, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. Journal of Clinical Oncology32, no. 6(February 20, 2014)587-600.

5.5. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP