



## PROTOCOLO DE USO DE BORTEZOMIBE NA PRÁTICA CLÍNICA

Medicamentos:  
Bortezomibe 3,5mg

### 1. Introdução

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). Quando bem sucedida, esta abordagem pode trazer melhora significativa da sobrevida livre de progressão e qualidade de vida, e pode, em alguns casos, manter o MM em remissão durante vários anos. O Bortezomibe pode, juntamente com outros quimioterápicos, compor a terapia de indução supracitada, precedendo e viabilizando o TACTH.

O Bortezomibe trata-se de uma medicação incorporada pelo Ministério da Saúde conforme a Portaria SCTIE/MS nº 45, de 25 de setembro de 2020, incluindo posteriormente os códigos de procedimento na tabela SIGTAP de acordo com a Portaria GM/GM nº 3.728, de 22 de dezembro de 2020.

Os códigos de procedimentos incluídos na SIGTAP, 03.04.03.025-2 (quimioterapia de mieloma múltiplo - 1ª linha) e 03.04.03.0260-0 (quimioterapia de mieloma múltiplo - 2ª linha), habilitam os serviços de alta complexidade em oncologia como UNACON, através do médico hematologista e oncologista clínico, a realizar o tratamento/procedimento com Bortezomibe.

Com a padronização da medicação e a compra sendo realizada pela SES, as UNACONS da rede própria conseguirão otimizar as doses dos pacientes pois, além de ser do mesmo laboratório, eles seriam agendados para a realização do procedimento num único dia da semana. Desta forma haveriam vantagens como: menos desperdício de medicamento e menor custo ao governo devido às demandas judiciais atuais (a APAC pagaria um valor de R\$ 5.224,65/mês/paciente).

### 2. Diagnóstico através de avaliação clínica e exames complementares

Na maioria dos casos, os plasmócitos clonais do MM produzem um tipo específico de proteína, relacionada à imunoglobulina humana, chama proteína monoclonal (proteína-M), ou paraproteína. A avaliação da presença e características da proteína-M é um componente fundamental do diagnóstico, estadiamento, e seguimento dos pacientes com MM.

O diagnóstico do MM é baseado na detecção concomitante de proteína-M detectável, infiltração por plasmócitos, e acometimento sistêmico, conforme detalhado abaixo:

- Proteína-M: detectada no plasma ou na urina; não há ponto de corte específico;
- Infiltração por plasmócitos: mais de 10% de plasmócitos clonais em amostra de medula óssea, ou detecção de plasmocitoma;
- Acometimento sistêmico: hipercalcemia, lesão renal, anemia, lesões osteolíticas, ou critérios de agressividade (infiltração medular extrema, grande volume de cadeias leves séricas).

### 3. Critérios de elegibilidade

- Idade > 19 anos

- Diagnóstico anatomopatológico de Mieloma Múltiplo

- Pacientes que não receberam tratamento prévio, impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea (TMO).
  - Pacientes que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e TACTH.
- Pacientes que receberam pelo menos um tratamento anterior.
- Retratamento com bortezomibe pode ser considerado para pacientes com MM que haviam respondido previamente ao tratamento com bortezomibe. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

### 4. Critérios de exclusão quando aplicável

Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao bortezomibe, boro ou manitol.

### 5. Alternativas Terapêuticas padronizadas na SES/SC

Em casos elegíveis para o TCTH:

CTD (Ciclofosfamida, Talidomida e

Dexametasona). VAD (Vincristina,

Doxorrubicina e Dexametasona) Thal/Dex

(Talidomida e dexametasona)

Dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina.

Em casos não elegíveis para TCTH:

MPA (Melfalano, Prednisona e Talidomida)

MP (Melfalano e Prednisona)

Em revisão sistemática da literatura, o demandante selecionou 4 meta-análises que compararam esquemas de QT contendo bortezomibe com esquemas mo-bortezomibe, em pacientes com MM recém-diagnosticado, elegíveis para transplante. A qualidade metodológica foi considerada moderada para 3 dos estudos, e alta para 1 dos estudos. Há algumas limitações com relação à heterogeneidade dos estudos incluídos e a qualidade dos dados primários, mas parece consistente o achado de melhora da sobrevida livre de progressão, remissão completa e resposta global com o uso de bortezomibe. Para sobrevida livre de progressão, o hazard ratio variou entre 0,66 (IC95% 0,51 - 0,84), e 0,76 (IC90% 0,6 — 0,83); no caso da remissão completa, observou-se hazard ratio de 1,4 (IC95% 1,17 — 1,69). Com relação à segurança, os principais achados foram o aumento do risco de efeitos colaterais neurológicos. O conjunto das evidências permite concluir que há superioridade do bortezomibe em comparação com o tratamento padrão, com confiabilidade global moderada.

## 6. Tratamento

1. Que não receberam tratamento prévio, impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea (TMO). Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com melfalana e prednisona;  
Bortezomibe 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, Dias 1, 8, 15, 22  
Melfalano 7 mg/m<sup>2</sup> VO, Dias 14  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> VO, Dias 1-4

2. Que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia e TACTH. Nesses pacientes, o bortezomibe é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida;  
Bortezomibe 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC, Dias 1, 4, 8 e 11  
Talidomida 50 -100 mg VO / dia  
Dexametasona 20 mg VO, Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12

## 7. Monitorização laboratorial

No início de cada ciclo:

B-HCG para mulheres pré-menopausa, com idade inferior a 55 anos;  
Hemograma, Função renal (Uréia e Creatina), Função hepática (TGO / TGP, Bilirrubinas) e cálcio. Glicemia.  
Avaliação de proteína monoclonal após dois meses de tratamento.

## 8. Tempo de tratamento estimado:

O esquema de administração, de acordo com a bula, é de duas doses por semana durante as duas primeiras semanas do ciclo de 28 dias, fazendo 4 ciclos, e mais 2 ciclos adicionais em caso de resposta pelo menos parcial.

## 9. Associações possíveis

Bortezomibe, Talidomida e Dexametasona (VTD)  
Bortezomibe, Dexametasona e Ciclofosfamida (VCD)  
Bortezomibe, Melfalano, Prednisona (VMP)

## 10. Procedimento em caso de evolução clínica desfavorável

O tratamento com Bortezomibe deve ser interrompido ao início de qualquer evidência de toxicidade não hematológica de Grau 3 ou hematológica de Grau 4, excluindo neuropatia. Após a remissão dos sintomas de toxicidade, o tratamento com Bortezomibe pode ser reiniciado com dose 25% menor (1,3 mg/m<sup>2</sup> /dose reduzida para 1,0 mg/m<sup>2</sup> /dose; 1,0 mg/m<sup>2</sup> /dose reduzida para 0,7 mg/m<sup>2</sup> /dose)

Em caso de neuropatia grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves, limitando as AVD de autocuidado) interromper o tratamento com Bortezomibe até a remissão da toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de Bortezomibe (0,7 mg/m<sup>2</sup>) uma vez por semana.

Em caso de neuropatia grau 4 (consequências que ameaçam a vida do paciente; indicado intervenção urgente), Descontinuar o tratamento com Bortezomibe.

## 11. Referências

1. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo: Portaria no 708, de 6 de agosto de 2015; 2015.
2. Conitec. Relatório de Recomendação. Bortezomibe para o tratamento do mieloma múltiplo em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Brasília, Ministério da Saúde, 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
4. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/gm-n-3.728-de-22-de-dezembro-de-2020-295788457>
5. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-45-de-25-de-setembro-de-2020-279712043>