

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 01/2016**

**Plerixafor para o tratamento da
macroglobulinemia de Waldenström**

**Belo Horizonte
Abril - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Plerixafor

Indicação em bula: Preparação para transplante autólogo em pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) ou Linfoma Não Hodgkin (LNH) em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF).

Pergunta: Existe evidência para o uso de plerixafor em pacientes com macroglobulinemia de Waldenström?

Evidências: Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos de avaliação econômica do plerixafor para pacientes com macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Conclusões: Apesar de estar disponível no mercado internacional desde 2008, não foram encontrados evidências, protocolos e diretrizes que recomendem o uso do plerixafor em pacientes com MW.

CONTEXTO

A MW (CID-10 C88.0) é um tipo de câncer caracterizado por distúrbio linfoproliferativo de linfócitos B, levando a uma produção monoclonal da imunoglobulina M (IgM), o que ocasiona a hipergamaglobulinemia (aumento de IgM no plasma sanguíneo) e infiltração de linfoma linfoplasmocítico na medula óssea^(1,2). De acordo com a classificação dos tumores hematopoiéticos e tecidos linfóides da Organização Mundial da Saúde (OMS), elaborado em 2008, é classificado como um tipo de linfoma linfoplasmocítico⁽³⁾. Atualmente é uma doença incurável, sendo objetivo do tratamento o aumento da sobrevida do paciente^(4,5,6).

1- População acometida: Pacientes com macroglobulinemia de Waldenström.

2- Prevalência/incidência: A MW é relativamente rara, sua incidência global é de aproximadamente 5 casos por um milhão de pessoas, por ano. Ocorre tipicamente em pessoas idosas, com a idade média de aparecimento entre 63 e 70 anos. Apresenta predomínio em pessoas do sexo masculino (5,4 casos por um milhão de pessoas) e a sua incidência é maior em indivíduos brancos (4,1 casos por um milhão de pessoas), sendo mais rara nas demais etnias^(2,4,5). Em mulheres apresenta incidência de 2,7 casos por um milhão de pessoas e em afro-americanos de 1,8 casos por um milhão de pessoas⁽⁵⁾. Não foram encontrados dados epidemiológicos específicos para o distúrbio no Brasil.

3- Curso da doença: Aproximadamente um terço dos pacientes é assintomático no momento do diagnóstico. O risco de progressão para a forma sintomática da doença é de 59% em cinco anos. Os sintomas e sua intensidade são determinados pelo grau de infiltração tecidual, pela atividade imunológica das células do linfoma e pelas características físico-químicas e especificidade imunológica da molécula de IgM. Assim, os sintomas podem variar consideravelmente de um indivíduo para o outro e a apresentação clínica da doença pode ser muito diferente dos outros linfomas malignos^(4,6). Os principais sintomas relacionados à doença são: fadiga (70%), anemia (40%), tendência para hemorragias (20-30%), sintomas constitucionais, tais como, sudorese noturna e

perda de peso (20-25%), sintomas neurológicos, principalmente polineuropatia (20-25%), linfadenopatia e hepatoesplenomegalia (10-15%) e hiperviscosidade, com sinais de dor de cabeça, visão turva ou perda de visão, episódios de confusão e epistaxe (15%)⁽²⁾. O prognóstico da doença é muito variável e apresenta uma sobrevida média global de cerca de 60 meses (5 anos)^(4,6). Em casos graves, verifica-se uma sobrevida média de 44 meses (3,7 anos) e, em casos leves, um tempo médio de sobrevida de 144 meses (12 anos)⁽⁶⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Mozobil[®]

2-Princípio ativo: Plerixafor

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Citar número e validade

Sim, para outra indicação. Citar: Indicado, em combinação com um fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), para aumentar a mobilização de células tronco¹ hematopoiéticas para o sangue periférico, para coleta e posterior transplante autólogo em pacientes com LNH e MM.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Segundo a HEMORIO, o tratamento deve ser iniciado em pacientes sintomáticos e inclui⁽⁷⁾:

➤ Plasmaférese

¹ Células que se podem diferenciar em diversas linhagens celulares tendo a capacidade de se auto-renovar e de se dividir indefinidamente.

- Quimioterapia:
 - Clorambucil;
 - Cladribitina ou fludarabina com ou sem rituximabe;
 - Ciclofosfamida, vincristina, prednisona com ou sem rituximabe;
 - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona com ou sem rituximabe;
 - Rituximabe, ciclofosfamida e dexametasona;
 - Melfalan, ciclofosfamida, prednisona.
 - Outras opções: bortezomibe com rituximabe⁽⁹⁾.
- Transplante

Estas opções terapêuticas estão em conformidade com protocolos internacionais para o tratamento da MW^(2,6,8).

O transplante autólogo² de medula óssea deve ser considerado em todos pacientes elegíveis com recidiva após o tratamento quimioterápico da doença (mais jovens, não resistentes à quimioterapia e que apresentam estágio de alto risco/gravidade da doença)^(2,4). Por fim, o transplante alogênico³ pode ser considerado, nos mesmos critérios, para o transplante autólogo ou em casos de recidiva a este. Entretanto, trata-se de uma técnica com alta taxa de mortalidade^(2,5,6). A maior parte dos pacientes não é elegível para o transplante devido à idade e as comorbidades apresentadas, principalmente para o alogênico^(4,6).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

² Nesta técnica são utilizadas as próprias células tronco do paciente, que são tratadas com altas doses de radiação ou quimioterapia para garantir que não existam células cancerígenas. *Transplante autogênico.*

³ Nos transplante alogênicos são utilizadas células tronco de um doador saudável.

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o plerixafor é de 16,8 mg/dia⁽¹⁰⁾. Isto corresponde a 0.24 mg/kg/dia, conforme expresso na bula do medicamento para preparação de pacientes com MM ou LNH para transplante, sendo administrado geralmente de 2 a 4 dias consecutivos⁽¹¹⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 24 de março de 2016, para os ICMS de 18%⁴ e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento com Plerixafor para 2, 3 e 4 dias de tratamento.

Plerixafor	Dose diária (mg)	2 dias		3 dias		4 dias	
	(mg)	(mg)	Ampolas	(mg)	Ampolas	(mg)	Ampolas
	16,8	33,6	2	50,4	3	67,2	4
Em Reais (R\$)	Valor Unitário	Valor 2 Ampolas		Valor 3 ampolas		Valor 4 ampolas	
ICMS 18%	10.923,27	21.846,54		32.769,81		43.693,08	
ICMS 0%	8.957,08	17.914,16		26.871,24		35.828,32	

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos

⁴ ICMS 18% - AM, AP, BA, MA, MG, PB, PE, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.

- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros: Potencializar a coleta de células tronco hematopoiéticas para posterior transplante autólogo, em combinação com um agente G-CSF.

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 01/04/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Plerixafor é eficaz e seguro para pacientes com macroglobulinemia de Waldenström?

Base pesquisada: PUBMED

Resultados: 0 estudo

Data da busca (2): 01/04/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Plerixafor é eficaz e seguro para pacientes com macroglobulinemia de Waldenström?

Base pesquisada: The Cochrane Library

Resultados: 0 estudo

Data da busca (3): 02/04/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (3):

Plerixafor é custo efetivo para pacientes com macroglobulinemia de Waldenström?

Base pesquisada: Centre for Reviews and Dissemination

Resultados: 0 estudo

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que avaliassem o uso do plerixafor para pacientes com MW.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Para os pacientes com MW sintomáticos é disponibilizado a quimioterapia de primeira linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas para os pacientes sem indicação de transplante autólogo de células hematopoiéticas e a quimioterapia de segunda linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas ou primeira linha para os pacientes com indicação de transplante autólogo de células hematopoiéticas.

Estes procedimentos encontram-se registrados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)⁵, para o CID C88.0, com as seguintes codificações:

Código	03.04.03.018-0
Procedimento	QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS - 1ª LINHA
Custo	R\$ 427,50.
Descrição	Quimioterapia de 1ª linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas (macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo, leucemia plasmocitária, plasmocitoma extra-medular, gamopatia monoclonal). Sem indicação de transplante autólogo de

⁵ Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

células tronco hematopoiéticas.

Código	03.04.03.019-8
Procedimento	QUIMIOTERAPIA DE NEOPLASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS - 2ª LINHA
Custo	R\$ 1.715,00
Descrição	Quimioterapia de 2ª linha para controle temporário de neoplasia de células plasmáticas (macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo, leucemia plasmocitária, plasmocitoma extra-medular, gamopatia monoclonal). Também se aplica a autorização inicial para entrada no sistema, ou seja, como 1ª linha, se há indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem. Cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos⁽¹²⁾.

Por fim, verifica-se no SIGTAP os procedimentos para os transplantes autólogo e autogênico para pacientes com LNH e MM.

Código	05.05.01.008-9
Procedimento	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOIETICAS DE SANGUE PERIFERICO
Custo Hospitalar	R\$ 19.523,47
Custo Profissional	R\$ 3.445,31
Custo Total	R\$ 22.968,78

Código	05.05.01.007-0
Procedimento	TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOIETICAS DE MEDULA OSSEA
Custo Hospitalar	R\$ 19.523,47
Custo Profissional	R\$ 3.445,31
Custo Total	R\$ 22.968,78

Código	05.05.01.005-4
Procedimento	TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOIETICAS DE SANGUE PERIFERICO - APARENTADO
Custo Hospitalar	R\$ 46.698,38
Custo Profissional	R\$ 8.240,89
Custo Total	R\$ 54.939,27

Código	05.05.01.001-1
Procedimento	TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO

HEMATOPOIÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - APARENTADO

Custo Hospitalar	R\$ 46.698,38
Custo Profissional	R\$ 8.240,89
Custo Total	R\$ 54.939,27

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

Em um protocolo do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2016 para o tratamento de MW, não foi encontrada nenhuma referência ao medicamento plerixafor⁽¹³⁾. Nos demais protocolos internacionais avaliados também não foram encontradas referências em relação ao medicamento^(2,4,5,6,8).

Não foram encontrados estudos no National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) e Na International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INATHA).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de estar disponível no mercado internacional desde 2008, no Food And Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), e 2010, na ANVISA, não existem evidências para a disponibilização e uso do plerixafor em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom. O SUS não disponibiliza este medicamento. As opções de tratamento do SUS são disponibilizadas por meio do Programa de Oncologia.

REFERÊNCIAS

1. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. Volume 30, Issue 2, 110-115. doi:10.1053/sonc.2003.50082
2. Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, Matthey F, McCarthy H, McNicholl FP, Rassam SM, Wagner SD, Streetly M, D'Sa S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2014 May;165(3):316-33. doi: 10.1111/bjh.12760. Epub 2014 Feb 15. PubMed PMID: 24528152.
3. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050. Epub 2011 Feb 7. Review. PubMed PMID: 21300984; PubMed Central PMCID: PMC3109529.
4. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallef IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):824-33. doi: 10.4065/mcp.2010.0304. Epub 2010 Aug 11. Review. PubMed PMID: 20702770; PubMed Central PMCID: PMC2931618.
5. London Cancer. Lymphoplasmacytic Lymphoma / Waldenström's Macroglobulinaemia Guidelines. London, v1, 12.03.2015. Approved by Pathway Board for Haematological Malignancies Disponível em: <<http://www.londoncancer.org/media/111753/lymphoplasmacytic->

- lymphoma_waldenstrom-s-london-cancer-guidelines-2015.pdf>. Acesso em: 31 abr 2016.
6. Vos JM, Minnema MC, Wijermans PW, Croockewit S, Chamuleau ME, Pals ST, KleinSK, Delforge M, van Imhoff GW, Kersten MJ; HOVON Multiple Myeloma Working Party; HOVON Lymphoma Working Party. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. *Neth J Med*. 2013 Mar;71(2):54-62. PubMed PMID:23462052.
 7. Instituto Estadual De Hematologia Arthur De Siqueira Cavalcanti. Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - 2. Ed. - Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014.159 p.: il. tab.
 8. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M; ESMOGuidelines Working Group. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013Oct;24 Suppl 6:vi155-9. doi: 10.1093/annonc/mdt298. PubMed PMID: 24078658.
 9. Neto, MC. Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlak, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores). São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013. 516p.
 10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Plerixafor. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L03AX16>. Acesso em: 03 abr 2016.
 11. Genzyme. Mozobil®. Bula do profissional. Genzyme do Brasil Ltda. 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4418122015&pldAnexo=2634826>. Acesso em: 31 mar 2016.
 12. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Brasília, 2015.

13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenström's Macroglobulinaemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. NCCN Guidelines. 2016.