

## Talidomida para tratamento da Síndrome Mielodisplásica

**Demandante:** Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS/SCTIE

### Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

### 1. A SÍNDROME

Síndrome mielodisplásica ou mielodisplasia (MDS, sigla em inglês) é uma desordem da célula-tronco hematopoiética caracterizada pela displasia em uma ou mais linhagens e pela hematopoese ineficaz. O resultado é uma pancitopenia (diminuição global de todos os elementos do sangue – hemácias, leucócitos e plaquetas) levando à anemia dependente de transfusões e a um aumento do risco de infecções ou hemorragia, além do aumento do risco de desenvolver leucemia mieloide aguda (Larson, 2006) (Raza, et al., 2001).

A MDS possui sete subtipos morfológicos: citopenia refratária com displasia unilinhagem (CRDU), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), anemia

refratária com excesso de blastos-1 (RAEB-1), anemia refratária com excesso de blastos-2 (RAEB-2), citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM), síndrome mielodisplásica não-classificada e mielodisplasia associada com a deleção isolada (5q). Além destes, a leucemia mielomonocítica crônica (CMML) e a leucemia mielomonocítica juvenil são tipos de cânceres de sangue que a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica como “doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas mistas”. Os diferentes tipos de cânceres de sangue possuem manifestações diferentes e também exibem diferenças no prognóstico e na mortalidade (Brunning, et al., 2008) (Bennett 1982 apud Xu, et al., 2013).

Na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), encontram-se as seguintes classificação e categorias (OMS, 2009):

D46 Síndrome mielodisplásica

D46.0 Anemia refratária s/sideroblastos

D46.1 Anemia refratária c/sideroblastos

D46.2 Anemia refratária c/excesso de blastos

D46.3 Anemia refratária c/excesso de blastos com transformação

D46.4 Anemia refratária NE (não especificada)

D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas

D46.9 Síndrome mielodisplásica NE (não especificada)

A MDS é mais prevalente em indivíduos idosos, com uma média de idade de 70 anos, com uma incidência anual não correlacionada à idade de 3-5/100.000 pessoas, mas em ascensão para >20/100.000 entre aqueles com mais de 70 anos. Há a predominância de homens e muitos deles já sofrem de outras condições médicas (Larson, 2006) (OMS 2008 apud Aul, et al., 1992) (Germing, et al., 2004).

## **Tratamento**

As opções terapêuticas para MDS incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade. Os cuidados de suporte requerem transfusões de células vermelhas do sangue ou transfusões plaquetárias para trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica (Greenberg, 2002).

A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, agentes que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição ao cuidado de suporte. A terapia de alta intensidade, indicada para os casos de risco alto e muito alto, busca, geralmente, alterar a história natural da doença (por ex. melhorar a sobrevivência, diminuir a evolução para leucemia mieloide aguda) e inclui quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hemopoiéticas (Greenberg, 2002).

A anemia da Mielodisplasia é causada pela deficiência de produção medular de hemácias, vez que a Mielodisplasia resulta da proliferação clonal de células da medula óssea, caracterizada por pancitopenia devida a defeitos de maturação. Pode haver, inicialmente, citopenia isolada e, por vezes, evolui da fase pré-leucêmica para a franca leucemia (40%), ao passo que outros pacientes evoluem a óbito por falência medular (30%) ou por outras causas (30%). Os pacientes idosos que apresentam formas indolentes de MDS sobrevivem anos com apenas tratamento de suporte para controle da anemia.

Em caso de Mielodisplasia, o tratamento da anemia pode ser o único tratamento a ser indicado e é feito com eritropoetina; neste caso (e mesmo quando associada à quimioterapia), o seu uso pode ser codificado e registrado, visto que os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada

procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (o código D46.3 - Anemia refratária com excesso de blastos com transformação está compatível com os procedimentos de quimioterapia curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt).

O SUS disponibiliza seis procedimentos para o tratamento de mielodisplasia, por meio de APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade):

- RISCOS MUITO BAIXO, BAIXO E INTERMEDIÁRIO:

- 03.04.03.003-1 - Quimioterapia de doença mieloproliferativa rara - 1ª linha;

- 03.04.03.004-0 - quimioterapia de doença mieloproliferativa rara - 2ª linha;

- RISCOS ALTO E MUITO ALTO:

- 03.04.06.007-0 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia /linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt - 1ª linha;

- 03.04.06.008-9 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia/linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt - 2ª linha;

- 03.04.06.009-7 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt 3ª linha;

- 03.04.06.010-0 - Quimioterapia de leucemia aguda/mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt - 4ª linha.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais – uso de Fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos (Portaria nº 212, de 22/04/2010) indica o uso desses Fatores estimulantes (Filgrastim e Molgramostim) de forma individualizada, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoiese.

A talidomida está sendo proposta como uma opção terapêutica de baixa intensidade no tratamento da Síndrome Mielodisplásica (CID: **D46.0** – Anemia refratária sem sideroblastos, **D46.1** – Anemia refratária com sideroblastos e **D46.4** – Anemia refratária NE – não especificada) para os pacientes **refratários à eritropoetina**, iniciando com 100mg diários e aumentando-se 100mg a cada mês de tratamento, no máximo até 400mg, buscando a redução das complicações da síndrome com a menor dose efetiva. Não havendo resposta clínica satisfatória (controle da anemia) por 12 a 16 semanas, o tratamento será abandonado, o que também será feito, a qualquer tempo, se sobrevier evento adverso sério.

## 2. A TECNOLOGIA

### Talidomida

#### Breve histórico do medicamento:

Após a descoberta dos efeitos teratogênicos da talidomida em 1961 (conhecida como “Síndrome da talidomida”, com a ocorrência da focomelia), o medicamento deixou de ser utilizado na maioria dos países. Entretanto, em 1965, constatou-se que a talidomida era eficaz no tratamento do eritema nodoso ou reação do tipo 2 da hanseníase e, em 1971, a Organização Mundial da Saúde (OMS) coordenou um ensaio clínico que comprovou a rápida melhora em um número significativo de pacientes. Dessa forma, como a prevalência da hanseníase no Brasil é alta, a talidomida voltou a ser usada no país para tratar eritema nodoso ou reação tipo 2 da hanseníase, sob estrita regulação e precauções (Brasil, 2013).

A Lei nº 10.651 de 16/04/2003 determina que: “a talidomida não será fornecida ou vendida em farmácias comerciais e sua distribuição no país será realizada

exclusivamente pelos programas expressamente qualificados pela autoridade federal competente” (Brasil, 2003). De acordo com a Resolução da Anvisa – RDC nº 24 de 12/04/2012, atualmente a talidomida é indicada para o tratamento da hanseníase (reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II), DST/AIDS (úlceras aftóides idiopáticas em pacientes portadores de HIV/AIDS), Doenças crônico-degenerativas (lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e doença enxerto contra hospedeiro) e mieloma múltiplo (Brasil, 2012).

A Resolução da Anvisa, RDC nº 11 de 22/03/2011, cita em seu art. 5º que “A fabricação do medicamento à base de Talidomida será efetuada somente por laboratórios oficiais, mediante programação do Ministério da Saúde” (Ministério da Saúde, 2011). Dessa forma, atualmente a produção do medicamento está sob a responsabilidade da Fundação Ezequiel Dias (Funed), no Estado de Minas Gerais, que é um laboratório oficial (Brasil, 2013).

Devido à proibição de comercialização na maioria dos países do mundo, poucos estudos foram realizados com esse medicamento no tratamento da Síndrome Mielodisplásica. Ainda assim, alguns estudos foram conduzidos e apresentaram resultados satisfatórios da talidomida no tratamento da MDS.

#### **Farmacologia do medicamento:**

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico e estruturalmente contém dois anéis amida e um único centro quiral. Este composto existe na forma de mistura equivalente dos isômeros S(-) e R(-) que se interconvertem rapidamente em condições fisiológicas. O enantiômero S está relacionado com os efeitos teratogênicos da talidomida, enquanto o enantiômero R é responsável pelas propriedades sedativas do fármaco (Reepmeyer, et al., 1994) (Toraño, et al., 1999) (Raje, et al., 2002) (Brasil, 2013).

O exato mecanismo de ação da talidomida ainda não é conhecido, mas as hipóteses incluem uma diminuição dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF), a inibição da interleucina 12 e produção e co-estimulação de linfócitos CD8 (Toraño, et al., 1999). As atividades anti-TNF, anti-angiogênica e imunomoduladora da talidomida são efeitos desejáveis no tratamento dos pacientes com MDS (D'Amato, et al., 1994), (Moreira, et al., 1993), (Singhal, et al., 1999).

A teratogenicidade é o efeito adverso mais temido, contudo, com as devidas precauções, também é o mais evitável. Os efeitos adversos mais comuns descritos em ensaios clínicos no mieloma múltiplo incluem sonolência, fadiga, neuropatia periférica, constipação e erupção cutânea. Já os efeitos adversos menos comuns incluem xerostomia, neutropenia, necrólise tóxica epidérmica/Síndrome de Stevens-Johnson, trombose venosa profunda, hipotireoidismo, irregularidade menstrual, perda da libido, impotência, hiper ou hipoglicemia, astenia, tremores, confusão, edema periférico, elevação das enzimas hepáticas, prurido, perda de cabelo e febre (Ghobrial, et al., 2003).

De acordo com os estudos clínicos realizados por Zorat e colaboradores (2001), a talidomida foi bem tolerada em baixas doses, enquanto que bem menos tolerada em altas doses em pacientes com MDS. Em um recente estudo de Fase 2, em Taiwan, 60 pacientes com MDS foram tratados com talidomida (100mg/dia, aumentado de 100mg/dia semanalmente para um máximo de 400mg/dia) por 12 semanas. Os resultados indicaram que baixa dose de talidomida é eficaz para MDS com classificação de baixo a intermediário, segundo o International Prognostic Score System (IPSS) (Chung et al 2012 apud Xu, et al., 2013).

### 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	thalidomide[tiab] AND (myelodysplasia[tiab] OR preleukemia[tiab] OR "myelodysplastic syndrome"[tiab]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	87	3
Cochrane (via Bireme)	thalidomide AND myelodysplasia thalidomide AND "myelodysplastic syndrome"	0	0
CRD	thalidomide AND myelodysplasia thalidomide AND "myelodysplastic syndrome"	0	0

**Quadro 1** - Estratégia de busca de evidências científicas para o tratamento da Mielodisplasia com Talidomida.

Foram priorizados, entre todos os artigos publicados até a data da busca: 1) ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos multicêntricos e ensaios clínicos, 2) nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, 3) que avaliaram a Mielodisplasia ou a Síndrome Mielodisplásica e 4) com desfechos clínicos de eficácia: avaliação da resposta hematológica e tolerância à droga. Entretanto, não foram encontrados estudos com boa qualidade metodológica e bom grau de recomendação, sendo o estudo de Fase II de Bouscary e colaboradores (2005) e o estudo Fase II de Moreno-Aspitia e colaboradores (2006) os que apresentaram melhor qualidade. Os estudos de Fase II, também chamados de estudos de avaliação de dose, são fundamentais para se avaliar uma nova indicação médica para a talidomida, pois o medicamento não foi desenvolvido para esta finalidade e há a incerteza quanto às doses que favorecem a melhor resposta clínica livre de eventos ou com eventos adversos menores e toleráveis. Foram também utilizados estudos localizados por meio da análise das referências de artigos encontrados pela estratégia de busca acima descrita.

A análise, apresentada na Tabela 1, incluiu quatro estudos, sendo dois experimentais de Fase II não randomizados e duas séries de casos prospectivos. Foram excluídos estudos sem acesso ao texto completo, fora da população alvo e dos

desfechos clínicos de interesse. Os critérios de exclusão mais comuns foram: tratamento com análogos da talidomida ou em associação com outros medicamentos.

Entre os estudos analisados, a maioria dos pacientes com MDS eram do subtipo Anemia refratária (RA), Anemia Refratária com Sideroblastos em anel (RARS) e Anemia Refratária com excesso de blastos (RAEB). De acordo com a categoria de prognóstico (IPSS), a maioria dos pacientes pertencia ao grupo de baixo risco e intermediário I, sendo que pacientes homens foram prevalentes em todos os estudos (Raza, et al., 2001) (Bouscary, et al., 2005) (Moreno-Aspitia, et al., 2006) (Strupp, et al., 2002).

A média de idade foi de 67 anos em todos os estudos, com exceção do estudo realizado por Moreno-Aspitia e colaboradores (2006), que encontrou uma média de idade de 73 anos no grupo favorável (de risco baixo e intermediário I) e 71 anos no grupo desfavorável (de risco intermediário II e alto) (Raza, et al., 2001) (Bouscary, et al., 2005) (Strupp, et al., 2002).

Com relação à anemia dependente de transfusões, Bouscary e colaboradores (2005) observaram 76% dos pacientes nestas condições, 17% com trombocitopenia  $<50 \times 10^9/l$  e 15% com neutropenia e infecção bacteriana relatada. Strupp e colaboradores (2002) observaram 26 pacientes (76%) com anemia dependente de transfusões, trombocitopenia dependente de transfusões ou granulocitopenia  $<500/\mu l$ . Já Moreno-Aspitia e colaboradores (2006) observaram que 34 pacientes do grupo favorável (87%) e 19 do grupo desfavorável (66%) dependiam de transfusões plaquetárias ou de eritrócitos.

A dose de talidomida administrada aos pacientes variou entre os estudos, sendo que os dois estudos de Fase II iniciaram o tratamento com 200mg diários e os outros dois estudos (série de casos) iniciaram com 100mg diários. O estudo de Moreno-Aspitia e colaboradores (2006) iniciou com 200mg/dia aumentando a dose em 50mg/dia a cada semana até a dose diária alvo de 1.000mg/dia. A média máxima das

doses diárias de talidomida foi de 300mg (200-1.000mg). Já o estudo de Bouscary e colaboradores (2005) iniciou com 200mg/dia por 4 semanas com aumento da dose conforme tolerado até 800mg/dia na 16ª semana. A dose média dos 23 pacientes que responderam ao tratamento foi entre 200 e 400mg. Raza e colaboradores (2001) iniciaram com 100mg diários, por um mês, com aumento da dose conforme tolerado até 400mg/dia, já Strupp e colaboradores (2002) iniciaram com 100mg/dia com aumento gradual da dose em 100mg/dia por semana até se observar melhora hematológica, sendo que a mediana da dosagem foi de 400mg/dia.

Entre os estudos analisados, Raza e colaboradores (2001) observaram 16 pacientes (19%) com melhora hematológica, sendo 15 pacientes com resposta na série eritróide (11 eritróide maior e 4 menor) e 1 paciente com resposta plaquetária menor. Dos 11 pacientes, 6 responderam com diminuição de seus pedidos de transfusão de glóbulos vermelhos embalados (PRBC) em 100%, 4 diminuíram suas transfusões em 100% e tiveram aumento de sua hemoglobina (Hb) e 1 paciente não dependente de transfusão PRBC aumentou Hb mais que 2g/dL.

O estudo de Fase II realizado por Moreno-Aspitia e colaboradores (2006) demonstrou que apenas 9% dos pacientes (6/68) apresentaram melhora hematológica. Dois pacientes (5%) no grupo favorável obtiveram melhora hematológica menor por diminuição das transfusões e 4 pacientes (14%) no grupo desfavorável obtiveram melhora hematológica, sendo 1 paciente com remissão hematológica parcial com remissão citogenética completa associada, 1 resposta eritróide maior, 1 resposta plaquetária maior e 1 resposta de células vermelhas do sangue menor. Dos 62 pacientes que não responderam ao tratamento, 46 (68%) alcançaram estabilização da síndrome e 16 (24%) tiveram falha no tratamento, seja por morte ou piora do diagnóstico.

Na série de casos realizada por Strupp e colaboradores (2002), 5 pacientes (n=34) não foram avaliados por tiveram o tratamento suspenso devido aos efeitos

colaterais do medicamento e 1 paciente morreu. Já 29 pacientes foram avaliados, sendo que 6 pacientes (sendo 3 com um complexo cariótipo) demonstraram falha ao tratamento com talidomida e a síndrome progrediu (5 pacientes transformaram para leucemia mieloide aguda); 4 pacientes demonstraram nenhuma melhora hematológica e nem progressão da síndrome (doença estável), sendo que 2 destes pacientes tinham RA com um complexo cariótipo prévio; e 19 pacientes responderam ao tratamento, obtendo melhora hematológica. Nestes, a talidomida foi administrada por um tempo mediano de 10 meses (média 5-17), com uma dose mediana de 400mg/dia (200-500mg/dia), sendo que 9 pacientes obtiveram remissão parcial da síndrome (3 RA, 1 RARS, 2 RAEB e 3 RAEB-t), todos eles alcançaram uma contagem de sangue periférico normal e 3 de 4 pacientes com MDS de alto risco alcançaram uma contagem de blastos normal na medula óssea.

O estudo de Fase II realizado por Bouscary e colaboradores (2005) demonstraram que 83% dos pacientes (39/47) foram avaliados, ou seja, completaram pelo menos 8 semanas de tratamento. Vinte e dois pacientes interromperam o tratamento entre a 8ª e 16ª semana por efeitos colaterais, sendo que destes, 8 pacientes (36%) obtiveram resposta hematológica (8 com resposta eritróide menor e 3 com resposta neutrófila maior). Já 17 pacientes completaram 16 semanas de tratamento, sendo que 15 pacientes (88%) obtiveram resposta hematológica (4 com resposta eritroide maior, 7 com resposta eritroide menor, 2 com resposta plaquetária maior e 3 com resposta neutrófila maior). Destes 17 pacientes, 8 pararam o tratamento por efeitos colaterais na 16ª semana e 9 continuaram o tratamento (3 interromperam na semana 32, 48 e 53 por efeitos colaterais; 6 completaram 56 semanas de tratamento com resposta sustentada em 5/6, sendo 4 com resposta eritroide maior, 1 com resposta plaquetária maior e 1 com resposta neutrófila maior).

Dos pacientes com anemia dependente de transfusão (n=36), apenas 4 (11%) tornaram-se independentes de transfusão. Eram pacientes que apresentaram resposta

eritróide maior sustentada e completaram 56 semanas de tratamento. As respostas hematológicas foram vistas entre a 4ª e 8ª semana em 19 dos 23 pacientes que responderam ao tratamento (Bouscary, et al., 2005).

A intolerância à talidomida, devido aos seus efeitos colaterais, foi o motivo principal da suspensão do tratamento (Raza, et al., 2001) (Moreno-Aspitia, et al., 2006) (Strupp, et al., 2002). Além disso, a falha do tratamento com talidomida e a progressão da síndrome foi observada por 6 pacientes no estudo realizado por Strupp e colaboradores (2002). Somente 53% dos pacientes foram capazes de receber 3 ou mais ciclos (12 semanas ou mais) de tratamento (Moreno-Aspitia, et al., 2006).

Os efeitos colaterais mais comuns observados foram: fadiga, constipação, tontura, sedação, falta de ar, retenção de fluido, erupção, dormência e formigamento dos dedos das mãos e dos pés, febre, dor de cabeça, náusea, câimbras musculares, infecção, neuropatia e dispnéia (Bouscary, et al., 2005) (Moreno-Aspitia, et al., 2006) (Raza, et al., 2001) (Strupp, et al., 2002). Três pacientes tiveram eventos adversos sérios, como infarto do miocárdio, pneumonia associada com a rápida progressão da MDS para AML e hemorragia, entretanto, somente em um caso, o evento foi atribuído à talidomida (Moreno-Aspitia, et al., 2006).

TABELA 1 - DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA EXTRAÍDOS DE ESTUDOS EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO COM TALIDOMIDA NA MIELODISPLASIA.

ESTUDO	MÉTODO	POPULAÇÃO (N E CARACTERÍSTICAS)	DOSE DO MEDICAMENTO	EFICÁCIA		EVENTOS COLATERAIS
				AVALIAÇÃO DA RESPOSTA (RESPOSTA HEMATOLÓGICA)	TOLERANCIA AO MEDICAMENTO	
<b>RAZA et al, 2001.</b> <sup>1</sup>	Série de casos, retrospectivo.	83 pacientes com MDS, sendo: - 36 RA, 24 RAEB, 13 RARS, 6 RAEB-t e 4 CMML. - Categoria de prognóstico (IPSS): 21 baixo risco, 37 intermediário-1, 12 intermediário-2 e 13 alto risco. Média de idade: 67 anos. 55 homens e 28 mulheres.	Início = 100mg/dia por um mês com aumento da dose conforme tolerado até 400mg/dia.	<b>Melhora hematológica = 16/83</b> - 1 resposta plaquetária menor. - 15 com resposta na série eritróide (11 com resposta eritróide maior e 4 menor)  Dos 11 pacientes, 6 responderam com diminuição de seus pedidos de transfusão PRBC <sup>2</sup> em 100%, 4 diminuíram suas transfusões em 100% e aumentaram Hb, 1 paciente não dependente de transfusão PRBC aumentou Hb mais que 2g/dL.	<b>Descontinuaram o trat. antes da 12ª semana = 32/83</b> (6 por progressão da síndrome, 11 por outros problemas médicos, 1nunca começou e 14 pelos efeitos colaterais do medicamento).  <b>Completaram pelo menos 12 semanas de trat = 51/83</b> (34 aumentaram a dose tolerada de 100mg para 400mg).	Mais comuns: - 79% fadiga; 71% constipação; 54% falta de ar; 48% retenção de fluido; 40% tontura; 31% erupção; 29% dormência e formigamento dos dedos das mãos e dos pés; 27% febre; 27% dor de cabeça; 25% náusea.
<b>BOUSCARY et al, 2005.</b>	Estudo Fase II, não randomizado	47 pacientes com MDS de baixo risco, de 10 centros franceses, sendo: - 21 RA, 11 RARS e 15 RAEB <10%. - De acordo com a categoria de prognóstico (IPSS): 8 baixo risco, 26 intermediário-1, 7 intermediário-2, 0 alto risco e 6 indeterminados. - <b>76%</b> pacientes com anemia dependente de transfusão, <b>17%</b> com trombocitopenia <50x10 <sup>9</sup> /l e <b>15%</b> com neutropenia e infecção bacteriana relatada. Média de idade: 67 anos; 28 homens e 19 mulheres.	Início = 200mg/dia por 4 semanas com aumento da dose conforme tolerado até 800mg/dia na 16ª semana.  A dose média de resposta ao trat. foi entre 200 e 400mg.	<b>Pacientes não avaliados (8/47):</b> 5 perda de follow up e 3 mortes.  <b>Pacientes avaliados (39/47)</b> (completaram pelo menos 8 semanas de trat.): - <b>22</b> pararam o trat. entre a 8ª e 16ª semana por efeitos colaterais ( <b>8/22 tiveram melhora hematológica</b> ); - <b>17</b> completaram 16 semanas de trat. ( <b>15/17 tiveram melhora hematológica</b> ). - 8/17 pararam o trat. por ef. colaterais na 16ª semana. - 9/17 continuaram o trat. (3/9 pararam na semana 32, 48 e 53 por ef. colaterais e 6/9 completaram 56 semanas de trat.)  * 4 pacientes completaram 56 semanas e apresentaram resposta eritróide maior sustentada, tornaram-se independentes de transfusão. <b>**Respostas hematológicas foram vistas entre as semanas 4 e 8 em 19 dos 23 pacientes respondedores.</b>	Mais comuns: - 72% sedação; - 40% constipação, - 25% fadiga, - 25% tontura, - 12% câimbras musculares	

<sup>1</sup> Estudo realizado por Raza e colaboradores (2001) possui conflito de interesses, uma vez que os autores declararam interesses financeiros pela empresa Celgene, produtora da talidomida. Esta empresa também forneceu gratuitamente o medicamento para estudo.

<sup>2</sup> PRBC = Transfusão de glóbulos vermelhos embalados.

<p><b>MORENO-ASPITIA et al, 2006.</b><sup>3</sup></p>	<p>Estudo Fase II, não randomizado</p>	<p>68 pacientes com MDS, adulto (&gt;18 anos), divididos em 2 grupos: - Favorável <sup>4</sup>(F): n=39 - Desfavorável<sup>5</sup> (D): n=29</p> <p>De acordo com o subtipo: - (F): 5 RA, 10 RARS, 4 CMML, 8 RAEB, 10 RCMD e 2 com síndrome 5q. - (D): 1 RARS, 2 CMML, 22 RAEB, 2 RAEB-t e 2 RCMD.</p> <p>Dependência de transfusões plaquetárias ou de eritrócitos: - (F): n=34 (87%) - (D): n= 19 (66%)</p> <p>Média de idade: - (F): 73 anos - (D): 71 anos 48 homens e 20 mulheres.</p>	<p>Início = 200mg/dia aumentando 50mg semanalmente até dose diária alvo de 1000mg/dia.</p> <p>Mediana máxima das doses = 300mg/dia (200-1000mg).</p> <p>Média de ciclos<sup>6</sup> recebidos = 3 (grupo (F) = 1-15 ciclos, grupo (D) = 1-18).</p>	<p><b>Melhora hematológica = 6/68</b></p> <p>- Grupo (F): 2 pacientes (5%) com melhora hematológica menor por diminuição das transfusões; - Grupo (D): 4 pacientes (14%) com melhora, sendo 1 com remissão hematológica parcial com remissão citogenética completa associada, 1 resposta eritróide maior, 1 resposta plaquetária maior e 1 resposta de células vermelhas do sangue menor.</p> <p>Dos 62 pacientes (n=68) que não responderam ao tratamento, 46 (68%) alcançaram estabilização da síndrome e 16 (24%) tiveram falha no tratamento, seja por morte ou piora do prognóstico.</p>	<p>Todos os pacientes descontinuaram o tratamento com a talidomida.</p> <p>Somente 53% dos pacientes foram capazes de receber 3 ou mais ciclos de trat.</p> <p><b>Descontinuaram o trat. por efeitos adversos ou recusa: 22 (52%) no grupo (F) e 17 (57%) no grupo (D).</b></p>	<p>Mais comuns: - 24% fadiga; 19% infecção; 13% neuropatia; 8% dispneia; 7% constipação.</p>
<p><b>STRUPP et al, 2002.</b><sup>7</sup></p>	<p>Série de casos, retrospectivo.</p>	<p>34 pacientes com MDS, sendo: - 16 RA, 4 RAEB, 6 RARS, 5 RAEB-t e 3 CMML.</p> <p>- De acordo com a categoria de prognóstico (IPSS): 4 baixo risco, 14 intermediário-1, 9 intermediário-2 e 7 alto risco.</p> <p>Média de idade: 67 anos (54-83); 18 homens e 16 mulheres.</p> <p><b>26 pacientes</b> (76%) com anemia dependente de transfusões, trombocitopenia dependente de transfusões ou granulocitopenia &lt;500/<math>\mu</math>l.</p>	<p>Início = 100mg/dia com aumento gradual da dose em 100mg/dia por semana até se observar melhora hematológica ou eventos adversos ocorrerem.</p> <p>Mediana da dosagem da talidomida foi de 400mg/dia (25/34 pacientes).</p>	<p><b>Pacientes não avaliados (5/34):</b> 4 descontinuaram o trat. e 1 morreu.</p> <p><b>Pacientes avaliados (29/34):</b></p> <p>- 6 → falha ao trat. com talidomida e progressão da síndrome; - 4 → nenhuma melhora hematológica. - 19 → <b>melhora hematológica</b>. Talidomida administrada por uma mediana de 10 meses (média 5-17), com uma dose mediana de 400mg (200-500mg). Destes, 9 obtiveram remissão parcial.</p>	<p><b>4 pacientes</b> (n=34) descontinuaram o tratamento na dose entre 200mg e 300mg devido aos efeitos colaterais.</p> <p><b>1 paciente</b> com RA morreu (n=34) após 4 semanas de talidomida (falha do coração).</p> <p><b>6 pacientes</b> mostraram uma falha do tratamento com talidomida, com progressão da síndrome depois de uma mediana de duração do trat. de 3 meses, com uma dose diária de 400mg. Destes, 5 pacientes transformaram-se para AML e 1 paciente com RA progrediu para RAEB.</p>	<p>Mais comuns: - 35% fadiga; - 32% constipação.</p>

<sup>3</sup> Celgene, empresa fabricante da talidomida, financiou a pesquisa realizada pelo Dr. Moreno-Aspitia.

<sup>4</sup> Grupo Favorável (F) – Score IPSS de 0 a 1.0 que corresponde ao Risco Baixo e Intermediário I, respectivamente.

<sup>5</sup> Grupo Desfavorável (D) - Score IPSS de 1.5 a 3.5 que corresponde ao Risco Intermediário II e Alto, respectivamente.

<sup>6</sup> Um ciclo de tratamento corresponde a 4 semanas (28 dias).

<sup>7</sup> Dr K Zwingenberger, Grünenthal GmbH, forneceu a medicação do estudo. O laboratório farmacêutico Chemie Grünenthal sintetizou a talidomida em 1954.

#### **4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

A talidomida é adquirida pelo Ministério da Saúde por meio de contrato com a Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Há a dispensa de licitação, em conformidade com inciso VIII e com § 2 do art. 24 da Lei 8.666/93. Segundo a RDC n. 11, de 22 de março de 2011, “a fabricação do medicamento à base de talidomida será efetuada somente por laboratórios oficiais, mediante programação do Ministério da Saúde”. O medicamento possui apresentação registrada e comercializada pela FUNED, sob o registro na Anvisa nº 112090031.

No último termo de referência de compra do Ministério da Saúde em 26/06/2014, a talidomida foi proposta a R\$ 0,41/comprimido, num total de 7.452.000 comprimidos. A caixa contém 16 cartuchos, com três envelopes cada. Cada envelope contém 10 comprimidos.

Considerando a dose diária inicial do tratamento de 100mg no 1º mês, aumentada a cada mês em 100mg/dia até a dose máxima de 400mg/dia por 4 meses, conforme tolerado, um paciente utilizaria 300 comprimidos de 100mg por tratamento. Considerando o valor de R\$ 0,41/comprimido, o tratamento custaria R\$ 123,00 por paciente.

Conforme o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), em 2013 foram registradas 5.764 APAC com os procedimentos de quimioterapia de síndrome mieloproliferativa rara codificada como D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.4, D46.7 e D46.9. Isto corresponde a 823 doentes anuais. Considerando o crescimento anual de 10%, a estimativa para 2014, seria de 905 pacientes com MDS.

Os pacientes com MDS de baixo risco e risco intermediário possuem outras opções de tratamento. Estima-se que cerca de 60% dos pacientes de baixo risco ou intermediário têm resposta com a eritropoietina (Greenberg, 2012). Assim, 40% dos pacientes com falha à eritropoietina necessitariam de outro tratamento, neste caso, a talidomida poderia ser utilizada por cerca de 362 pacientes.

Dessa forma, considera-se o impacto orçamentário do tratamento dos 362 pacientes de R\$ 44.526,00 por ano.

## 5. CONCLUSÕES

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da talidomida para tratamento da Síndrome Mielodisplásica ou Mielodisplasia é baseada em estudos de Fase II de estabelecimento de doses e séries de casos, com qualidade média, produzida por equipes de pesquisadores diversas.

Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos sugerem uma recomendação fraca a favor do medicamento.

## 6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 27ª reunião do plenário realizada nos dias 06/08/2014 e 07/08/2014 recomendaram a ampliação de uso da talidomida para a Síndrome Mielodisplásica (CID: **D46.0** – Anemia refratária sem sideroblastos, **D46.1** – Anemia refratária com sideroblastos e **D46.4** – Anemia refratária NE – não especificada) para os pacientes **refratários à eritropoetina**, iniciando-se com 100mg diários e aumentando-se 100mg a cada mês de tratamento, até o máximo de 400mg/dia, com vistas à redução das complicações da síndrome com a menor dose efetiva. Não havendo resposta clínica satisfatória por 12 a 16 semanas, o tratamento será abandonado, o que também será feito, a qualquer tempo, se sobrevier evento adverso sério. Será elaborado um protocolo de uso da talidomida para MDS pelo Ministério da Saúde.

Além disso, será solicitada à Anvisa a inclusão dessa indicação para a talidomida na Resolução – RDC nº 24, bem como a alteração da bula do medicamento.

## **7. DECISÃO**

### **PORTARIA SCTIE-MS N.º 45, de 16 de DEZEMBRO de 2014.**

Torna pública a decisão de ampliar o uso da talidomida para tratamento da síndrome mielodisplásica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica ampliado o uso da talidomida para tratamento da síndrome mielodisplásica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

## 8. REFERÊNCIAS

**Bennett 1982 apud Xu, M., et al. 2013.** Therapeutic effects of thalidomide in hematologic disorders: a Review. *Front. Med.* 2013, Vol. 7(3), pp. 290-300.

**Bouscary, D., et al. 2005.** A non-randomized dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. *British Journal of Haematology.* 2005, Vol. 131, pp. 609-18.

**Brasil. 2011.** Ministério da Saúde. ANVISA. Saúde Legis. *Sistema de Legislação da Saúde.* [Online] 2011.

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0011\\_22\\_03\\_2011.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0011_22_03_2011.pdf).

—. **2012.** Ministério da Saúde. ANVISA. Saúde Legis. *Sistema de Legislação da Saúde.* [Online] 2012. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0024\\_12\\_04\\_2012.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0024_12_04_2012.pdf).

—. **2003.** Portal da Legislação. Palácio do Planalto. [Online] 2003. [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/2003/L10.651.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2003/L10.651.htm).

—. **2013.** *Talidomida: orientação para o uso controlado / Ministério da Saúde.* Brasília : Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., 2013. p. 94.

**Brunning, R.D., et al. 2008.** Myelodysplastic Syndromes/neoplasms, overview - In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª. 2008, pp. 88-93.

**Chung et al 2012 apud Xu, M., et al. 2013.** Therapeutic effects of thalidomide in hematologic disorders: a review. *Front. Med.* 2013, Vol. 7(3), pp. 290-300.

**D'Amato, R.J., et al. 1994.** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1994, Vol. 91, pp. 4082-85.

**Germing, U., et al. 2004.** No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004, Vol. 89, pp. 905-910.

**Ghobrial, I.M. e Rajkumar, S.V. 2003.** Management of thalidomide toxicity. *The Journal of Supportive Oncology.* 2003, Vol. 1(3), pp. 194-205.

**Greenberg, P.L., et al. 2012.** Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 2012, Vol. 120, pp. 2454-65.

**Greenberg, P.L., Young, N.S., Gattermann, N. 2002.** Myelodysplastic Syndromes. *Hematology*. 2002, pp. 136-161.

**IBGE. 2014.** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Online] 2014.  
ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\_de\_Populacao/Estimativas\_2013/populacoes\_estimativas\_BR\_UF\_TCU\_31\_10\_2013.pdf.

**Larson, RA. 2006.** Myelodysplasia: When to treat and how. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2006, Vol. 19(2), pp. 293-300.

**Moreira, A.L., et al. 1993.** Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *Journal of Experimental Medicine*. 1993, Vol. 177, pp. 1675-80.

**Moreno-Aspitia, A., et al. 2006.** Thalidomide therapy in adult patients with myelodysplastic syndrome. *CANCER*. 2006, Vol. 107, pp. 767-72.

**OMS 2008 apud Aul, C., Gattermann, N. e Schneider, W. 1992.** Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. Out de 1992, Vol. 82(2), pp. 358-67.

**OMS. 2009.** Organização Mundial da Saúde - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª ed rev. s.l. : Edusp, 2009. p. 1191.

**Raje, N. e Anderson, K.C. 2002.** Thalidomide and immunomodulatory drugs as cancer therapy. *Current Opinion in Oncology*. 2002, Vol. 14, pp. 635-40.

**Raza, A., et al. 2001.** Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2001, Vol. 98, pp. 958-65.

**Reepmeyer, J.C., et al. 1994.** Characterization and Crystal Structure of Two Polymorphic Forms of Racemic Thalidomide. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1994, Vol. 9, pp. 2063-67.

**Singhal, S., et al. 1999.** Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New England Journal*. 1999, Vol. 341, pp. 1565-71.

**Strupp, C., et al. 2002.** Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2002, Vol. 16, pp. 1-6.

**Toraño, J.S., Verbon, A. e Guchelar, H.J. 1999.** Quantitative determination of thalidomide in human serum with high-performance liquid chromatography using protein precipitation with trichloroacetic acid and ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B*. 1999, Vol. 734, pp. 203-10.

**Zorat, F., et al. 2001.** The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 2001, Vol. 115, pp. 881-94.