Nota Técnica 310132

Data de conclusão: 07/02/2025 16:06:35

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Estância Velha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 310132-A

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CARFILZOMIBE

Via de administração: EV

Posologia: carfilzomibe 20 mg/m2, 40 mg. Aplicar 40 mg EV em D1 e D2, 2 ampolas.
Carfilzomibe 27 mg/m2, 54mg. Aplicar 54 mg EV em D8, D9, D15 e D16, 4 ampolas.
Ciclo 1: Carfilzomibe 27 mg/m2, 54mg. Aplicar 54 mg EV em D1, D2, D8, D9, D15 e D16 do ciclo 2 até 12 - 78 ampolas.
Ciclo 2: Carfilzomibe 27 mg/m2, 54 mg. Aplicar 54 mg EV em D1, D2, D15 e D16 do ciclo 13 até 18 - 24 ampolas.
Lenalidomida 25 mg, contínuo. Tomar 1cp/dia do D1 até D21 a cada 28 dias até progressão.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo as DDTs, os tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCTH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira linha. Na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados. Os esquemas podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), corticosteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina) (4).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O carfilzomibe é um inibidor do proteassoma 20S. O proteassoma é um complexo catalítico multienzimático encontrado no núcleo e no citoplasma das células eucarióticas, responsável pela degradação ou processamento das proteínas intracelulares. A sua inibição leva ao acúmulo de proteínas intracelulares, resultando em morte celular. Comparado ao bortezomibe (outro fármaco desta mesma classe), o carfilzomibe tem maior seletividade para a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma e se liga de forma irreversível. Além disso, difere do bortezomibe por apresentar taxa menor de interações medicamentosas e não ser metabolizado pelo fígado (7).
A lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de MM e de linfoma (8). O estudo de fase 3 ASPIRE randomizou 792 pacientes com mieloma múltiplo recidivante para tratamento com dois esquemas terapêuticos diferentes carfilzomibe com lenalidomida e dexametasona (grupo carfilzomibe) ou apenas lenalidomida e dexametasona (grupo controle) (9). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. O grupo carfilzomibe apresentou mediana de sobrevida livre de progressão de 26,3 meses, comparada a 17,6 meses no grupo controle (razão de risco para progressão ou morte: 0,69; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,57-0,83; P=0,0001). As taxas de sobrevida global em 24 meses foram de 73,3% no grupo carfilzomibe e 65,0% no grupo controle (razão de risco para morte: 0,79; IC 95%, 0,63-0,99; P=0,04). As taxas de resposta geral foram de 87,1% no grupo carfilzomibe versus 66,7% no grupo controle (P<0,001). Resposta completa ou melhor foi observada em 31,8% no grupo carfilzomibe e 9,3% no grupo controle; resposta completa rigorosa foi observada em 14,1% e 4,3%, respectivamente. Eventos adversos de grau 3 ou maior foram encontrados em 83,7% no grupo carfilzomibe e 80,7% no grupo controle; 15,3% e 17,7% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde foi superior no grupo carfilzomibe.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT	108	R$ 6.203,95	R$ 670.026,60

	FA VD TRANS		
LENALIDOMIDA	25 MG CAP DURA12 CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 21	R$ 21.153,64	R$ 253.843,68
Total:	R$ 923.870,28		

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O carfilzomibe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda sob o nome comercial Kyprolis® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável na concentração de 60 mg por frasco. Já a lenalidomida é produzida por diversas empresas na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15, 20 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi estimado o custo para um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o papel do carfilzomibe em associação com a lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e doença refratária para o cenário brasileiro. A CONITEC se posicionou favoravelmente à incorporação do carfilzomibe para essa situação em uma segunda apreciação (a comissão havia sido desfavorável inicialmente), já que o medicamento apresentou importante redução de custo de de R$ 3.403,46 para R$ 2.147,50. É importante ressaltar que não foi avaliado o tratamento em combinação com a lenalidomida (10).
Já para a lenalidomida, a CONITEC se posicionou desfavoravelmente para o seu uso para a situação clínica em tela baseando sua decisão em questões de custo-efetividade.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou em 2021 uma avaliação do uso do carfilzomibe em associação com lenalidomida e dexametasona para pacientes com MM que já haviam recebido pelo menos um tratamento com bortezomibe (11). Neste documento, essa combinação de tratamentos é recomendada como uma opção para o tratamento de MM em adultos apenas se: 1- o paciente tiver sido tratado com apenas uma terapia anterior, que inclua bortezomibe, e; 2- a empresa fornecer o medicamento conforme o acordo comercial com redução de preço.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão de aproximadamente 9 meses e aumento de sobrevida global de 8% em 2 anos no grupo tratado com carfilzomibe em combinação com dexametasona e lenalidomida em comparação com pacientes tratados apenas com lenalidomida em combinação com dexametasona.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, que o tratamento com o esquema carfilzomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona aumenta a sobrevida livre de progressão em cerca de 9 meses e a sobrevida global em cerca de 8% em 24 meses dos pacientes mieloma múltiplo recidivado.
Apesar disso, os fármacos pleiteados apresentam um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com as suas incorporações não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram as suas incorporações em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) foi favorável para o tratamento com carfilzomibe apenas após a concessão de desconto de cerca de 50% no valor do medicamento por parte da fabricante - desconto esse ainda não aplicável, uma vez o que o protocolo do Ministério da Saúde ainda não foi atualizado. Para o tratamento com lenalidomida esse mesmo órgão foi desfavorável a sua incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário das terapias pleiteadas, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.

2. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate.

3. Multiple myeloma: Prognosis. Dynamed.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf

5. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 847.

Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf

6. 0210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf

7. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information

8. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information

9. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špi?ka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 8 de janeiro de 2015;372(2):142–52.

10. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 768. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_768_carfilzomibe_mieloma_final.pdf

11. Recommendations | Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 27 de janeiro de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta695

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO12) descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo (CID10: 90.0) com diagnóstico em novembro de 2013. Iniciou tratamento com TalCyDex no mesmo mês e realizou transplante autólogo em novembro de 2014. Apresentou progressão de doença em fevereiro de 2021 realizando tratamento com 8 ciclos de VCD até fevereiro de 2022. Apresentou nova progressão clínica e bioquímica em 2023 realizando 14 ciclos de DVD até novembro de 2024. Atualmente apresenta plasmocitoma em sacro a direita sem compressão medular. Nessa situação (mieloma múltiplo refratário a melfalano, daratumumabe e bortezomibe), pleiteia tratamento paliativo com carfilzomibe em combinação com lenalidomida.
O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no soro ou na urina (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência

renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1% a 2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).
O diagnóstico se dá pela suspeita clínica aliada à critérios diagnósticos como evidência de dano em órgãos-alvo que possa ser atribuído à doença proliferativa de plasmócitos acrescido de um ou mais biomarcadores de malignidade - plasmócitos monoclonais na medula óssea ? 60%, relação da cadeia leve afetada versus não afetada ? 100 (desde que a concentração absoluta da cadeia leve afetada seja ?100 mg/L) e mais de uma lesão focal ?5 mm em exame de ressonância magnética (2). O MM é uma doença heterogênea; alguns pacientes apresentam sintomas rapidamente progressivos e disfunção orgânica, enquanto outros apresentam uma apresentação clínica mais indolente. O prognóstico depende de diversos fatores como o estadiamento da doença, fatores biológicos como anormalidades citogenéticas, fatores clínicos como idade, comorbidades e resposta ao tratamento (3).
Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) autólogo para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizados em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação para uma melhor chance de resposta.
No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a primeira linha de tratamento do MM, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de medicamentos por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TCTH autólogo, para aqueles pacientes elegíveis para tal (4). Dentre os medicamentos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e sobrevida livre de doença. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.

Tecnologia 310132-B

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LENALIDOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: carfilzomibe 20 mg/m2, 40 mg. Aplicar 40 mg EV em D1 e D2, 2 ampolas.
Carfilzomibe 27 mg/m2, 54mg. Aplicar 54 mg EV em D8, D9, D15 e D16, 4 ampolas.
Ciclo 1: Carfilzomibe 27 mg/m2, 54mg. Aplicar 54 mg EV em D1, D2, D8, D9, D15 e D16 do ciclo 2 até 12 - 78 ampolas.
Ciclo 2: Carfilzomibe 27 mg/m2, 54 mg. Aplicar 54 mg EV em D1, D2, D15 e D16 do ciclo 13 até 18 - 24 ampolas.
Lenalidomida 25 mg, contínuo. Tomar 1cp/dia do D1 até D21 a cada 28 dias até progressão.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: segundo as DDTs, os tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCTH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira linha. Na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados. Os esquemas podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), corticosteroides (dexametasona), antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e alcaloides da vinca (vincristina) (4).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O carfilzomibe é um inibidor do proteassoma 20S. O proteassoma é um complexo catalítico multienzimático encontrado no núcleo e no citoplasma das células eucarióticas, responsável pela degradação ou processamento das proteínas intracelulares. A sua inibição leva ao acúmulo de proteínas intracelulares, resultando em morte celular. Comparado ao bortezomibe (outro fármaco desta mesma classe), o carfilzomibe tem maior seletividade para a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma e se liga de forma irreversível. Além disso, difere do bortezomibe por apresentar taxa menor de interações medicamentosas e não ser metabolizado pelo fígado (7).
A lenalidomida é um medicamento com ação imunossupressora, possuindo características imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas por meio de múltiplos mecanismos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a imunidade mediada por células e inibe o crescimento de células tumorais mielodisplásicas, de MM e de linfoma (8). O estudo de fase 3 ASPIRE randomizou 792 pacientes com mieloma múltiplo recidivante para tratamento com dois esquemas terapêuticos diferentes carfilzomibe com lenalidomida e dexametasona (grupo carfilzomibe) ou apenas lenalidomida e dexametasona (grupo controle) (9). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. O grupo carfilzomibe apresentou mediana de sobrevida livre de progressão de 26,3 meses, comparada a 17,6 meses no grupo controle (razão de risco para progressão ou morte: 0,69; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,57-0,83; P=0,0001). As taxas de sobrevida global em 24 meses foram de 73,3% no grupo carfilzomibe e 65,0% no grupo controle (razão de risco para morte: 0,79; IC 95%, 0,63-0,99; P=0,04). As taxas de resposta geral foram de 87,1% no grupo carfilzomibe versus 66,7% no grupo controle (P<0,001). Resposta completa ou melhor foi observada em 31,8% no grupo carfilzomibe e 9,3% no grupo controle; resposta completa rigorosa foi observada em 14,1% e 4,3%, respectivamente. Eventos adversos de grau 3 ou maior foram encontrados em 83,7% no grupo carfilzomibe e 80,7% no grupo controle; 15,3% e 17,7% dos pacientes descontinuaram o

tratamento devido a eventos adversos. A avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde foi superior no grupo carfilzomibe.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS	108	R$ 6.203,95	R$ 670.026,60
LENALIDOMIDA	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 21	12	R$ 21.153,64	R$ 253.843,68
Total:	R$ 923.870,28			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O carfilzomibe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda sob o nome comercial Kyprolis® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável na concentração de 60 mg por frasco. Já a lenalidomida é produzida por diversas empresas na forma farmacêutica de cápsulas duras de 5, 10, 15, 20 e 25 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi estimado o custo para um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o papel do carfilzomibe em associação com a lenalidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e doença refratária para o cenário brasileiro. A CONITEC se posicionou favoravelmente à incorporação do carfilzomibe para essa situação em uma segunda apreciação (a comissão havia sido desfavorável inicialmente), já que o medicamento apresentou importante redução de custo de de R$ 3.403,46 para R$ 2.147,50. É importante ressaltar que não foi avaliado o tratamento em combinação com a lenalidomida (10).

Já para a lenalidomida, a CONITEC se posicionou desfavoravelmente para o seu uso para a situação clínica em tela baseando sua decisão em questões de custo-efetividade.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou em 2021 uma avaliação do uso do carfilzomibe em associação com lenalidomida e dexametasona para pacientes com MM que já haviam recebido pelo menos um tratamento com bortezomibe (11). Neste documento, essa combinação de tratamentos é recomendada como uma opção para o tratamento de MM em adultos apenas se: 1- o paciente tiver sido tratado com apenas uma terapia anterior, que inclua bortezomibe, e; 2- a empresa fornecer o medicamento conforme o acordo comercial com redução de preço.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão de aproximadamente 9 meses e aumento de sobrevida global de 8% em 2 anos no grupo tratado com carfilzomibe em combinação com dexametasona e lenalidomida em comparação com pacientes tratados apenas com lenalidomida em combinação com dexametasona.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: LENALIDOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, que o tratamento com o esquema carfilzomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona aumenta a sobrevida livre de progressão em cerca de 9 meses e a sobrevida global em cerca de 8% em 24 meses dos pacientes mieloma múltiplo recidivado.
Apesar disso, os fármacos pleiteados apresentam um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com as suas incorporações não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram as suas incorporações em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) foi favorável para o tratamento com carfilzomibe apenas após a concessão de desconto de cerca de 50% no valor do medicamento por parte da fabricante - desconto esse ainda não aplicável, uma vez o que o protocolo do Ministério da Saúde ainda não foi atualizado. Para o tratamento com lenalidomida esse mesmo órgão foi desfavorável a sua incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário das terapias pleiteadas, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.

2. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate.

3. Multiple myeloma: Prognosis. Dynamed.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf

5. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 847. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatrioderecomendacao847Carfilzomibe.pdf

6. 0210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20210314_Relatorio_701_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf

7. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information

8. Lenalidomide: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information

9. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špi?ka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 8 de janeiro de 2015;372(2):142–52.

10. CONITEC. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. Relatório de Recomendação 768. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_768_carfilzomibe_mieloma_final.pdf

11. Recommendations | Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 27 de janeiro de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta695

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO12) descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo (CID10: 90.0) com diagnóstico em novembro de 2013. Iniciou tratamento com TalCyDex no mesmo mês e realizou transplante autólogo em novembro de 2014. Apresentou progressão de doença em fevereiro de 2021 realizando tratamento com 8 ciclos de VCD até fevereiro de 2022. Apresentou nova progressão clínica e bioquímica em 2023 realizando 14 ciclos de DVD até novembro de 2024. Atualmente apresenta plasmocitoma em sacro a direita sem compressão medular. Nessa situação (mieloma múltiplo refratário a melfalano, daratumumabe e bortezomibe), pleiteia tratamento paliativo com carfilzomibe em combinação com lenalidomida.
O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de

plasmócitos clonais e tipicamente acompanhada pela secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no soro ou na urina (1). Os plasmócitos proliferam dentro da medula óssea e provocam lesões específicas em órgãos alvo, como lesões ósseas osteolíticas, fraturas patológicas, anemia ou outras citopenias, hipercalcemia (pela destruição óssea) e insuficiência renal. Pode ser considerada uma doença rara, correspondendo a 1% a 2% de todos os cânceres e aproximadamente 17% das neoplasias hematológicas. Dados epidemiológicos estadunidenses apontam uma incidência de aproximadamente 7 casos a cada 100.000 pessoas/ano. É uma doença mais característica da população idosa, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 a 74 anos (2).

O diagnóstico se dá pela suspeita clínica aliada à critérios diagnósticos como evidência de dano em órgãos-alvo que possa ser atribuído à doença proliferativa de plasmócitos acrescido de um ou mais biomarcadores de malignidade - plasmócitos monoclonais na medula óssea ? 60%, relação da cadeia leve afetada versus não afetada ? 100 (desde que a concentração absoluta da cadeia leve afetada seja ?100 mg/L) e mais de uma lesão focal ?5 mm em exame de ressonância magnética (2). O MM é uma doença heterogênea; alguns pacientes apresentam sintomas rapidamente progressivos e disfunção orgânica, enquanto outros apresentam uma apresentação clínica mais indolente. O prognóstico depende de diversos fatores como o estadiamento da doença, fatores biológicos como anormalidades citogenéticas, fatores clínicos como idade, comorbidades e resposta ao tratamento (3).

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (1). Como primeira linha, preconiza-se a realização de 3 a 4 ciclos de algum esquema quimioterápico e a realização de Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) autólogo para aqueles pacientes elegíveis para o procedimento. No caso de pacientes sem condições clínicas ou muito idosos para tal, a quimioterapia, associada ou não à radioterapia, é a alternativa indicada. Por ocasião da recidiva, estão disponíveis hoje diversas classes de medicamentos que podem ser utilizados em muitos esquemas terapêuticos. Quando possível, é preferível que se utilizem esquemas que englobam dois ou três medicamentos em combinação para uma melhor chance de resposta.

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a primeira linha de tratamento do MM, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de medicamentos por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do TCTH autólogo, para aqueles pacientes elegíveis para tal (4). Dentre os medicamentos disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e sobrevida livre de doença. Para a segunda, terceira ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexiste um esquema formalmente indicado, mas sugerem-se combinações de medicamentos que não tenham sido usados em protocolos anteriores.