Nota Técnica 353497

Data de conclusão: 26/05/2025 14:24:53

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 353497-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: TOCILIZUMABE

Via de administração: vo

Posologia: Tocilizumabe 8 mg/kg - 500 mg. Aplicar 500 mg de até 8/8h, até 4 aplicações em 24h, podendo realizar mais aplicações após as primeiras 24h.

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

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento de suporte clínico exclusivo (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Teclistamabe é um anticorpo biespecífico do tipo IgG4 que atua direcionando células T contra células plasmocitárias malignas por meio da ligação simultânea ao CD3 (em linfócitos T) e ao antígeno BCMA (B-cell maturation antigen), altamente expresso nas células do mieloma múltiplo (5). Esse mecanismo induz ativação e expansão de linfócitos T, acompanhada por aumento de citocinas inflamatórias como IL-6, IFN-? e TNF-?, resultando em lise das células tumorais BCMA+. O tratamento resulta em redução sustentada de células tumorais BCMA+, entretanto, essa ativação imune também pode desencadear a síndrome de liberação de citocinas (SLC), uma toxicidade imunomediada comum nesse tipo de terapia. O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado antagonista do receptor da interleucina-6 (IL-6R), por sua vez, tem sido amplamente utilizado para manejo da SLC, por bloquear a sinalização da IL-6, principal citocina envolvida nesse evento adverso. Seu uso é recomendado especialmente em casos de SLC de grau 2 ou superior, com resposta clínica geralmente rápida.
O estudo MajesTEC-1, de fase 1, aberto e de braço único, avaliou a segurança e a eficácia preliminar do teclistamabe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (6). Foram incluídos 157 pacientes, com mediana de seis linhas terapêuticas prévias. Na coorte tratada com a dose recomendada para fase 2 (1500 ?g/kg por via subcutânea semanalmente, após doses escalonadas), observou-se uma taxa de resposta global de 65% [intervalo de confiança de 95% (IC95%): 48–79], com 58% dos pacientes atingindo resposta parcial muito boa ou melhor. A duração mediana da resposta não foi alcançada na data do corte, e 85% dos pacientes respondedores permaneciam vivos e em tratamento após mediana de 7,1 meses de seguimento.
Após maior tempo de acompanhamento, os dados maduros desse estudo foram publicados (5). Um total de 165 pacientes foi avaliado quanto a desfechos de importância clínica. A taxa de resposta global observada foi de 63,0%, sendo que 39,4% dos pacientes atingiram resposta completa ou melhor. A negativação da doença mínima residual foi documentada em 26,7% da população total, e em 46% dos pacientes que atingiram resposta completa. A duração mediana de resposta foi de 18,4 meses (IC95%: 14,9 – não estimável), e a sobrevida livre de progressão foi de 11,3 meses (IC95%: 8,8 – 17,1). Cabe ressaltar que medidas de suporte para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas foram fornecidas a 110 pacientes (66,7%); esses tratamentos incluíram a administração de tocilizumabe (em 60 pacientes [36,4%]), oxigênio de baixo fluxo por cânula nasal (em 21 [12,7%]) e glicocorticoides (em 14 [8,5%]).
Já o tocilizumabe foi avaliado retrospectivamente com dados de um ensaio clínico de células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) direcionado ao CD19. Foram analisados ??11 casos: 5 linfomas difusos de grandes (LDGCB) células B e 6 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (7). Os dois grupos foram comparados com características dos pacientes, informações sobre SLC e resultados clínicos. Três pacientes foram pré-tratados com tocilizumabe para profilaxia e os demais foram tratados com tocilizumabe no momento do diagnóstico de SLC. A SLC ocorreu em 81,8% dos pacientes (9/11), grau 3 ou superior ocorreu em 55,6% dos pacientes com SLC (5/9). Os dois grupos foram semelhantes nas características dos pacientes, perfil CAR-T e SLC. No entanto, o tocilizumabe produziu uma eficácia muito melhor contra a SLC no grupo LDGCB em comparação com o grupo LLA (80% versus 16,7%, P = 0,08).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Anual
TECLISTAMABE	10 MG/ML SOL210 INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML		R$ 5.723,27	R$ 1.201.886,70
TOCILIZUMABE	20 MG/ML SOL18 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML		R$ 1.717,52	R$ 30.915,36
Total:	R$ 1.232.802,06			

* 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 teclistamabe é produzido pelo laboratório farmacêutico Janseen-Cilag farmacêutica LTDA sob o nome comercial Tecvayli®. O tocilizumabe é produzido pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Actemra®. Em consulta à tabela CMED em abril de 2025 e utilizando as informações apresentadas na prescrição fornecida foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo do tratamento com as tecnologias pleiteadas para o primeiro ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade que avaliem o teclistamabe para o tratamento do mieloma múltiplo refratário no cenário nacional, assim como não foram encontradas avaliações para o uso do tocilizumabe no tratamento da síndrome de liberação de citocinas.

O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, realizou análise de evidências e de custo do tratamento do mieloma múltiplo com teclistamabe (8). Essa agência foi favorável ao reembolso desse medicamento desde que fornecido através de acordo comercial confidencial firmado com o fabricante do medicamento.

A agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) (9) avaliou o tratamento do mieloma múltiplo refratário a pelo menos três linhas de tratamento com teclistamabe. Em seu parecer final, a agência constatou que o medicamento não era custo-efetivo para o sistema de saúde canadense e, desta forma, só seria reembolsado caso houvesse redução de preço por parte do fabricante.

O NICE fez uma avaliação rápida do uso de tocilizumabe e corticosteróides para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (10). Cabe ressaltar que as evidências avaliavam predominantemente a síndrome de liberação de citocinas relacionada ao tratamento com células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) e não teclistamabe como é o caso do pleito em tela. Em seu relatório está descrito ausência de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica avaliando esses medicamentos para o

tratamento dessa condição e a existência apenas de estudos retrospectivos de baixa qualidade. O órgão não fez recomendação em relação ao uso dessa combinação de medicamentos (corticosteróides e tocilizumabe), porém informa que esse tratamento pode estar associado a diminuição do risco de desenvolvimento de síndrome de liberação de citocinas de alto grau.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: o tratamento com teclistamabe, embora ainda sem estudos comparativos, apresentou taxa de resposta global de 63% e resposta completa em cerca de 39% dos pacientes. Já o uso de tocilizumabe para síndrome de liberação de citocinas, apesar da ausência de ensaios randomizados, demonstrou eficácia de aproximadamente 80% no tratamento da síndrome de liberação de citocinas.

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

Conclusão

Tecnologia: TOCILIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existe ensaio clínico randomizado que demonstre o real benefício do tratamento do mieloma múltiplo refratário a pelo menos três linhas de tratamento com teclistamabe. Existe apenas estudo de fase I-II que associou o uso desse medicamento a 63% de taxa de resposta global e aproximadamente 39% de taxa de resposta completa. Não há portanto evidência de benefício clinicamente relevante para as pessoas, como aumento de sobrevida global.
Para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas com tocililzumabe, geralmente associada ao tratamento com anticorpos biespecíficos, não existem ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica. A sua eficácia é descrita apenas em estudos retrospectivos, de qualidade limitada, no contexto de tratamento com terapias CAR-T cell.
Além das incertezas em termos de benefícios clinicamente relevantes, a combinação de tratamentos pleiteada tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido recomendou a incorporação do teclistamabe em seus sistemas de saúde apenas após acordo de redução de preço com o fabricante. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e refratária e com baixa expectativa de vida. No entanto, frente a incerteza de benefício incremental relevante; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505.
6. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021 Aug 21;398(10301):665-674.
7. Luan C, Wang H, Zhou J, et al. Improved efficacy with early tocilizumab in the prophylaxis and treatment of cytokine release syndrome of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy for diffuse large B-cell lymphoma than acute lymphoblastic leukemia. Biomed Technol. 1o de setembro de 2023;3:59–65.
8. National Institute For Health And Care Excellence.Teclistamab for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments [TA1015] [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1015
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Teclistamab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy. - Details [Internet]. 2023 [citado 14 de abril de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/teclistamab
10. National Institute for Health and Care Excellence. Anticytokine Therapy and Corticosteroids for Cytokine Release Syndrome and for Neurotoxicity Following T-Cell Engager or CAR T-Cell Therapy [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/anticytokine-therapy-and-corticosteroids-cytokine-release-syndrome-and-neurotoxicity-following-t

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 - LAUDO4) descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo (CID10: C0) IgG/Kappa, ISS2 com diagnóstico em 2012. Iniciou tratamento com CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) no mesmo ano, terminando o último ciclo em julho de 2012, quando realizou transplante de células tronco hematopoéticas com MEL22. Depois disso, utilizou talidomida de manutenção até 2019, quando apresentou progressão de doença e iniciou tratamento com VCd (bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida) de novembro de 2019 até junho de 2020 com resposta parcial. Em novembro de 2021 apresentou nova progressão de doença iniciando tratamento com VTd (bortezomibe, talidomida e dexametasona) até julho de 2022. Em dezembro de 2022, apresentou nova progressão de doença sendo tratada com VDT-PACE (bortezomibe, talidomida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposideo). Solicitou

lenalidomida judicialmente e obteve deferimento. Dessa forma, iniciou VRD em agosto de 2023, apresentando resposta mínima. Perdeu acesso ao medicamento e foi incluído em protocolo de pesquisa clínica com isatuximabe, pomalidomida e dexametasona, apresentando, dessa vez, resposta parcial. Em outubro de 2024 apresentou progressão de doença sendo incluído novamente em protocolo de pesquisa com carfilzomibe e dexametasona. Nessa situação, pleiteia tratamento com teclistamabe em associação com tocilizumabe.

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 de 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) para aqueles pacientes elegíveis. 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 353497-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: TECLISTAMABE

Via de administração: VO

Posologia: teclistamabe 10 mg no D1 e D4 ou teclistamabe 90 mg no D7, D15 e D22 (por pelo menos 6 meses) |
Teclistamabe 10 mg/ml - D1: 0,06 mg/kg; D4: 0,3 mg/kg; D7: primeira dose completa 1,5mg/kg. Manutenção: 100 mg/semana.

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TECLISTAMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento de suporte clínico exclusivo (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TECLISTAMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TECLISTAMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TECLISTAMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Teclistamabe é um anticorpo biespecífico do tipo IgG4 que atua direcionando células T contra células plasmocitárias malignas por meio da ligação simultânea ao CD3 (em linfócitos T) e ao antígeno BCMA (B-cell maturation antigen), altamente expresso nas células do mieloma múltiplo (5). Esse mecanismo induz ativação e expansão de linfócitos T, acompanhada por aumento de citocinas inflamatórias como IL-6, IFN-? e TNF-?, resultando em lise das células tumorais BCMA+. O tratamento resulta em redução sustentada de células tumorais BCMA+, entretanto, essa ativação imune também pode desencadear a síndrome de liberação de citocinas (SLC), uma toxicidade imunomediada comum nesse tipo de terapia. O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado antagonista do receptor da interleucina-6 (IL-6R), por sua vez, tem sido amplamente utilizado para manejo da SLC, por bloquear a sinalização da IL-6, principal citocina envolvida nesse evento adverso. Seu uso é recomendado especialmente em casos de SLC de grau 2 ou superior, com resposta clínica geralmente rápida.
O estudo MajesTEC-1, de fase 1, aberto e de braço único, avaliou a segurança e a eficácia preliminar do teclistamabe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (6). Foram incluídos 157 pacientes, com mediana de seis linhas terapêuticas prévias. Na coorte tratada com a dose recomendada para fase 2 (1500 ?g/kg por via subcutânea semanalmente, após doses escalonadas), observou-se uma taxa de resposta global de 65% [intervalo de confiança de 95% (IC95%): 48–79], com 58% dos pacientes atingindo resposta parcial muito boa ou melhor. A duração mediana da resposta não foi alcançada na data do corte, e 85% dos pacientes respondedores permaneciam vivos e em tratamento após mediana de 7,1 meses de seguimento.
Após maior tempo de acompanhamento, os dados maduros desse estudo foram publicados (5). Um total de 165 pacientes foi avaliado quanto a desfechos de importância clínica. A taxa de

resposta global observada foi de 63,0%, sendo que 39,4% dos pacientes atingiram resposta completa ou melhor. A negativação da doença mínima residual foi documentada em 26,7% da população total, e em 46% dos pacientes que atingiram resposta completa. A duração mediana de resposta foi de 18,4 meses (IC95%: 14,9 – não estimável), e a sobrevida livre de progressão foi de 11,3 meses (IC95%: 8,8 – 17,1). Cabe ressaltar que medidas de suporte para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas foram fornecidas a 110 pacientes (66,7%); esses tratamentos incluíram a administração de tocilizumabe (em 60 pacientes [36,4%]), oxigênio de baixo fluxo por cânula nasal (em 21 [12,7%]) e glicocorticoides (em 14 [8,5%]).
Já o tocilizumabe foi avaliado retrospectivamente com dados de um ensaio clínico de células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) direcionado ao CD19. Foram analisados ??11 casos: 5 linfomas difusos de grandes (LDGCB) células B e 6 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (7). Os dois grupos foram comparados com características dos pacientes, informações sobre SLC e resultados clínicos. Três pacientes foram pré-tratados com tocilizumabe para profilaxia e os demais foram tratados com tocilizumabe no momento do diagnóstico de SLC. A SLC ocorreu em 81,8% dos pacientes (9/11), grau 3 ou superior ocorreu em 55,6% dos pacientes com SLC (5/9). Os dois grupos foram semelhantes nas características dos pacientes, perfil CAR-T e SLC. No entanto, o tocilizumabe produziu uma eficácia muito melhor contra a SLC no grupo LDGCB em comparação com o grupo LLA (80% versus 16,7%, P = 0,08).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Anual
TECLISTAMABE	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML	210	R$ 5.723,27	R$ 1.201.886,70
TOCILIZUMABE	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML	18	R$ 1.717,52	R$ 30.915,36
Total:	R$ 1.232.802,06			

* 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 teclistamabe é produzido pelo laboratório farmacêutico Janseen-Cilag farmacêutica LTDA sob o nome comercial Tecvayli®. O tocilizumabe é produzido pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sob o nome comercial Actemra®. Em consulta à tabela CMED em abril de 2025 e utilizando as informações apresentadas na prescrição fornecida foi elaborada a tabela acima em que está totalizado o custo do tratamento com as tecnologias pleiteadas para o primeiro ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade que avaliem o teclistamabe para o

tratamento do mieloma múltiplo refratário no cenário nacional, assim como não foram encontradas avaliações para o uso do tocilizumabe no tratamento da síndrome de liberação de citocinas.
O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, realizou análise de evidências e de custo do tratamento do mieloma múltiplo com teclistamabe (8). Essa agência foi favorável ao reembolso desse medicamento desde que fornecido através de acordo comercial confidencial firmado com o fabricante do medicamento.
A agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH]) (9) avaliou o tratamento do mieloma múltiplo refratário a pelo menos três linhas de tratamento com teclistamabe. Em seu parecer final, a agência constatou que o medicamento não era custo-efetivo para o sistema de saúde canadense e, desta forma, só seria reembolsado caso houvesse redução de preço por parte do fabricante.
O NICE fez uma avaliação rápida do uso de tocilizumabe e corticosteróides para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas (10). Cabe ressaltar que as evidências avaliavam predominantemente a síndrome de liberação de citocinas relacionada ao tratamento com células T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell) e não teclistamabe como é o caso do pleito em tela. Em seu relatório está descrito ausência de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica avaliando esses medicamentos para o tratamento dessa condição e a existência apenas de estudos retrospectivos de baixa qualidade. O órgão não fez recomendação em relação ao uso dessa combinação de medicamentos (corticosteróides e tocilizumabe), porém informa que esse tratamento pode estar associado a diminuição do risco de desenvolvimento de síndrome de liberação de citocinas de alto grau.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: o tratamento com teclistamabe, embora ainda sem estudos comparativos, apresentou taxa de resposta global de 63% e resposta completa em cerca de 39% dos pacientes. Já o uso de tocilizumabe para síndrome de liberação de citocinas, apesar da ausência de ensaios randomizados, demonstrou eficácia de aproximadamente 80% no tratamento da síndrome de liberação de citocinas.

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

Conclusão

Tecnologia: TECLISTAMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existe ensaio clínico randomizado que demonstre o real benefício do tratamento do mieloma múltiplo refratário a pelo menos três linhas de tratamento com teclistamabe. Existe apenas estudo de fase I-II que associou o uso desse medicamento a 63% de taxa de resposta global e aproximadamente 39% de taxa de resposta completa. Não há portanto evidência de benefício clinicamente relevante para as pessoas, como aumento de sobrevida global.
Para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas com tocililzumabe, geralmente associada ao tratamento com anticorpos biespecíficos, não existem ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica. A sua eficácia é descrita apenas em estudos retrospectivos, de qualidade limitada, no contexto de tratamento com terapias CAR-T cell.
Além das incertezas em termos de benefícios clinicamente relevantes, a combinação de

tratamentos pleiteada tem perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido recomendou a incorporação do teclistamabe em seus sistemas de saúde apenas após acordo de redução de preço com o fabricante. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, 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.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e refratária e com baixa expectativa de vida. No entanto, frente a incerteza de benefício incremental relevante; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505.
6. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021 Aug 21;398(10301):665-674.
7. Luan C, Wang H, Zhou J, et al. Improved efficacy with early tocilizumab in the prophylaxis and treatment of cytokine release syndrome of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy for diffuse large B-cell lymphoma than acute lymphoblastic leukemia. Biomed Technol. 1o de setembro de 2023;3:59–65.
8. National Institute For Health And Care Excellence.Teclistamab for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments [TA1015] [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1015
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Teclistamab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy. - Details [Internet]. 2023 [citado 14 de abril de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/teclistamab
10. National Institute for Health and Care Excellence. Anticytokine Therapy and Corticosteroids for Cytokine Release Syndrome and for Neurotoxicity Following T-Cell Engager or CAR T-Cell Therapy [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/anticytokine-therapy-and-

corticosteroids-cytokine-release-syndrome-and-neurotoxicity-following-t

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 - LAUDO4) descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo (CID10: C0) IgG/Kappa, ISS2 com diagnóstico em 2012. Iniciou tratamento com CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) no mesmo ano, terminando o último ciclo em julho de 2012, quando realizou transplante de células tronco hematopoéticas com MEL22. Depois disso, utilizou talidomida de manutenção até 2019, quando apresentou progressão de doença e iniciou tratamento com VCd (bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida) de novembro de 2019 até junho de 2020 com resposta parcial. Em novembro de 2021 apresentou nova progressão de doença iniciando tratamento com VTd (bortezomibe, talidomida e dexametasona) até julho de 2022. Em dezembro de 2022, apresentou nova progressão de doença sendo tratada com VDT-PACE (bortezomibe, talidomida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposideo). Solicitou lenalidomida judicialmente e obteve deferimento. Dessa forma, iniciou VRD em agosto de 2023, apresentando resposta mínima. Perdeu acesso ao medicamento e foi incluído em protocolo de pesquisa clínica com isatuximabe, pomalidomida e dexametasona, apresentando, dessa vez, resposta parcial. Em outubro de 2024 apresentou progressão de doença sendo incluído novamente em protocolo de pesquisa com carfilzomibe e dexametasona. Nessa situação, pleiteia tratamento com teclistamabe em associação com tocilizumabe.
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 de 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) para aqueles pacientes elegíveis. 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.