Nota Técnica 354365

Data de conclusão: 27/05/2025 17:09:24

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Horizontina/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 354365-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: ISATUXIMABE

Via de administração: EV

Posologia: Isatuximabe 500 mg - Uso contínuo. Aplicar 500mg EV 4x por mês no primeiro ciclo (D1, D8, D15 e D22). Aplicar 500 mg EV 2x por mês nos ciclos seguintes (D1 e D15).

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ISATUXIMABE

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: ISATUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ISATUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ISATUXIMABE

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 (6). Já o isatuximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 direcionado contra um epítopo específico da molécula CD38, uma ectoenzima altamente expressa nas células do mieloma múltiplo. Sua ação terapêutica ocorre por múltiplos mecanismos, incluindo citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC), fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) e indução direta de apoptose, independentemente da sinalização mediada por receptores Fc. Além disso, o isatuximabe pode modular o microambiente imunológico, suprimindo a indução e função de células T reguladoras e reduzindo a atividade imunossupressora das células tumorais? (7).
O uso do carfilzomibe associado com dexametasona foi avaliado no estudo de fase 3, ENDEAVOR (7,8). Neste ensaio clínico randomizado, aberto, foram incluídos 929 pacientes com MM recidivado que haviam recebido de uma a três linhas de terapia anteriores. Os pacientes foram randomizados para receber carfilzomibe e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona. Em uma primeira análise, foi observado benefício significativo em termos de sobrevida livre de progressão para os pacientes tratados com carfilzomibe quando comparados ao grupo de controle (mediana de 18,7 vs 9,4 meses, P<0,0001). Além disso, observou-se maior taxa de resposta objetiva: 77% no grupo carfilzomibe vs. 63% no grupo bortezomibe (P<0,0001) (7,8). Em 2017, foi publicada uma análise atualizada com acompanhamento prolongado observando-se uma melhora na sobrevida global mediana: 47,6 meses no grupo de carfilzomibe vs. 40,0 meses no grupo de bortezomibe (P=0,010) (8). Neste estudo os efeitos adversos mais comuns (grau 3 ou superior) foram anemia (14% vs. 10%), hipertensão (9% vs. 3%), trombocitopenia (8% vs. 9%) e pneumonia (7% vs. 8%). Neuropatia periférica (grau 2 ou superior) foi observada em 6% dos pacientes no grupo de carfilzomibe em comparação com 32% no grupo de bortezomibe. Em ambos os grupos, 5% dos pacientes morreram durante o tratamento nos 30 dias anteriores à última administração. Em 151 pacientes, divididos em ambos os grupos, foi realizada ecocardiografia seriada, que mostrou dois pacientes em ambos os grupos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (7,8).
O estudo clínico randomizado de fase 3 IKEMA avaliou a eficácia e segurança da associação de isatuximabe ao esquema padrão com carfilzomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que haviam recebido de uma a três linhas de tratamento prévio (9). Os 302 participantes foram randomizados em dois grupos: isatuximabe +

carfilzomibe + dexametasona (n=179) versus carfilzomibe + dexametasona (n=123). A adição de isatuximabe ao esquema padrão resultou em benefício significativo na sobrevida livre de progressão (SLP) [hazard ratio (HR) de 0,53, intervalo de confiança de 99% de 0,32 a 0,89; p unilateral=0,0007]. A mediana de SLP não foi atingida no grupo intervenção, enquanto foi de 19,15 meses no grupo controle. Além disso, houve melhora importante na profundidade da resposta: a taxa de resposta global foi de 87% no grupo isatuximabe versus 83% no controle; resposta muito boa parcial ou melhor em 73% vs. 56% (p=0,0011); resposta completa em 40% vs. 28%; e negativação da doença mínima residual em 30% vs. 13% (p=0,0004), respectivamente. Os eventos adversos grau ?3 foram mais frequentes no grupo isatuximabe (77% vs. 67%), com maior incidência de reações infusionais, hipertensão e infecções respiratórias, especialmente pneumonia. No entanto, a taxa de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos (59% vs. 57%), assim como os eventos fatais durante o tratamento (3% em ambos). A segurança do regime foi considerada manejável, sem aumento de toxicidade cardiovascular significativa.

Dados de seguimento de longo prazo do estudo IKEMA (mediana de acompanhamento de 56,6 meses) mostraram que a mediana de sobrevida global ainda não foi atingida no grupo isatuximabe, enquanto foi de 50,6 meses no grupo controle, com hazard ratio de 0,855 (IC 95% 0,608–1,202; p unilateral=0,18) (10). A taxa de sobrevida em 48 meses foi de 59,7% no grupo isatuximabe vs. 52,2% no grupo controle. Embora a diferença em sobrevida global não tenha atingido significância estatística, observou-se melhora clínica relevante em desfechos secundários como tempo até o próximo tratamento (HR 0,583; IC 95% 0,429–0,792; p=0,0002) e segunda sobrevida livre de progressão (HR 0,663; IC 95% 0,491–0,895; p=0,0035). A segurança do esquema com isatuximabe permaneceu manejável mesmo com 30 semanas adicionais de exposição, com taxas semelhantes de descontinuação por eventos adversos (14% vs. 18%) e sem novos sinais de toxicidade. Esses dados reforçam a robustez e durabilidade do benefício clínico da associação isatuximabe, carfilzomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF154 SOL INFUS IV CT FA VD TRANS		R$ 6.203,95	R$ 955.408,30
ISATUXIMABE	500 MG SOL DIL28 INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML		R$ 12.983,95	R$ 363.550,60
Total:	R$ 1.318.958,90			

* 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. O isatuximabe é produzido pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Sarclisa® na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão na concentração de 20 mg/mL em frascos de 25 mL (500 mg por frasco). Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi estimado o custo para um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), órgão de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, não emitiu recomendação sobre o uso de isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário. A justificativa apresentada foi a ausência de submissão de evidências por parte da fabricante Sanofi, o que inviabilizou a realização da análise pela agência.

Na mesma linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) reconheceu os benefícios clínicos do esquema terapêutico com isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona (IsaKd) (11). No entanto, apontou importantes limitações no modelo econômico submetido pela fabricante, incluindo ausência de dados comparativos robustos com esquemas padrão de tratamento utilizados no Canadá e pressupostos favoráveis no modelo. Com isso, não foi possível determinar uma estimativa confiável de custo-efetividade para a indicação aprovada pela Health Canada. Em uma reanálise exploratória conduzida pela própria CADTH, foi estimada uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente CAD$ 1.588.632 por QALY (ano de vida ajustado por qualidade), em comparação ao esquema carfilzomibe-dexametasona. Este valor está muito acima do limiar de aceitabilidade canadense de CAD$ 50.000 por QALY. A agência destacou ainda que, mesmo com redução total no preço do isatuximabe, a terapia não alcançaria custo-efetividade a menos que o preço do carfilzomibe também fosse reduzido em pelo menos 61% em relação ao preço de tabela.

Uma avaliação somente do carfilzomibe foi realizada pela CONITEC (5). Na análise do cenário base, apresentada pela demandante, em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,08 QALY, e uma RCEI de R$ 116.595,00 por QALY ganho. A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R$ 188 milhões em cinco anos, se considerar a população elegível de 1.283 pacientes, informada pelo demandante, ou R$ 210 milhões, com a população estimada por regressão linear.

Esta demanda já havia sido anteriormente apreciada pela Conitec em 2022 (12). Naquela ocasião, os membros do Plenário recomendaram a não incorporação de carfilzomibe no SUS por não ser custo-efetivo e pelo impacto orçamentário. Nesta nova submissão, de 2023, não houve inclusão de novos dados clínicos. Entretanto, o preço do medicamento foi reduzido de R$ 3.403,46 para R$ 2.147,50, afetando os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. Este novo preço corresponde a um desconto de aproximadamente 55% do PMVG 0% publicado pela CMED em 2023. Salienta-se que a empresa Amgen assegurou que esse preço pode ser praticado independente da modalidade de compra e se aplicará a todos os CACONs e UNACONs. Foram discutidas as incertezas atribuídas ao impacto orçamentário, o valor da razão de custo-efetividade incremental próximo ao limiar estabelecido em 2022, e a necessidade de opção terapêutica mais eficaz para a população objeto da demanda, visto que o MM é uma doença grave e cada recidiva tende a ser mais grave e onerosa. Diante de todas essas ponderações, a CONITEC recomendou a incorporação deste medicamento no SUS para tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em relação ao tratamento com carfilzomibe em monoterapia não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida global, porém o tratamento está associado ao aumento em taxas de sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: ISATUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, de que o tratamento com isatuximabe em associação com carfilzomibe e dexametasona aumenta taxas de sobrevida livre de progressão de pacientes com mieloma múltiplo com doença refratária, porém não houve repercussão em taxas de sobrevida global mesmo após mediana de acompanhamento de mais de 55 meses.
Além disso, a combinação de medicamentos 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 poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução importante de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou apenas o tratamento do carfilzomibe e só mudou o seu parecer desfavorável após a indústria farmacêutica conceder um desconto de cerca de 50% no valor do medicamento - desconto esse ainda não aplicável, considerando a tabela CMED. Finalmente, o impacto orçamentário das terapias pleiteadas, mesmo em decisão isolada, é elevado e 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. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information

7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. janeiro de 2016;17(1):27–38.

8. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. outubro de 2017;18(10):1327–37.

9. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 19 de junho de 2021;397(10292):2361–71.

10. Yong K, Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. outubro de 2024;11(10):e741–50.

11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Kyprolis for Multiple Myeloma (relapsed). Disponível em: https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details

12. 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

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 - LAUDO10) descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo (CID10: C90) de subtipo IgG Kappa,

estadiamento ISS IIIA, com diagnóstico em agosto de 2023. Foi inicialmente tratada com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona por 9 ciclos até abril de 2024. Foi encaminhada para realização de transplante autólogo de medula óssea, porém foi classificada como portadora de doença estável, não atingindo critérios de resposta. Dessa forma, foi judicializado sem sucesso, em maio de 2024, tratamento com daratumumabe e lenalidomia. Realizou, dessa forma, tratamento quimioterápico com as mesmas medicações utilizadas inicialmente. Devido a efeitos adversos relacionados ao uso de bortezomibe e progressão de doença constatada em dezembro de 2024 teve seu tratamento suspenso. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com isatuximabe e carfilzomibe.

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) 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 (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 354365-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: CARFILZOMIBE

Via de administração: ev

Posologia: carfilzomibe 60 mg - Uso contínuo. Administrar 31 mg EV no D1, D2, seguidos por 87 mg nos dias D8, D9, D15 e D16. A partir do 2° ciclo, serão 6 doses de 87 mg, via EV

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? 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 (6). Já o isatuximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 direcionado contra um epítopo específico da molécula CD38, uma ectoenzima altamente expressa nas células do mieloma múltiplo. Sua ação terapêutica ocorre por múltiplos mecanismos, incluindo citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC), fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) e indução direta de apoptose, independentemente da sinalização mediada por receptores Fc. Além disso, o isatuximabe pode modular o microambiente imunológico, suprimindo a indução e função de células T reguladoras e reduzindo a atividade imunossupressora das células tumorais? (7).
O uso do carfilzomibe associado com dexametasona foi avaliado no estudo de fase 3,

ENDEAVOR (7,8). Neste ensaio clínico randomizado, aberto, foram incluídos 929 pacientes com MM recidivado que haviam recebido de uma a três linhas de terapia anteriores. Os pacientes foram randomizados para receber carfilzomibe e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona. Em uma primeira análise, foi observado benefício significativo em termos de sobrevida livre de progressão para os pacientes tratados com carfilzomibe quando comparados ao grupo de controle (mediana de 18,7 vs 9,4 meses, P<0,0001). Além disso, observou-se maior taxa de resposta objetiva: 77% no grupo carfilzomibe vs. 63% no grupo bortezomibe (P<0,0001) (7,8). Em 2017, foi publicada uma análise atualizada com acompanhamento prolongado observando-se uma melhora na sobrevida global mediana: 47,6 meses no grupo de carfilzomibe vs. 40,0 meses no grupo de bortezomibe (P=0,010) (8). Neste estudo os efeitos adversos mais comuns (grau 3 ou superior) foram anemia (14% vs. 10%), hipertensão (9% vs. 3%), trombocitopenia (8% vs. 9%) e pneumonia (7% vs. 8%). Neuropatia periférica (grau 2 ou superior) foi observada em 6% dos pacientes no grupo de carfilzomibe em comparação com 32% no grupo de bortezomibe. Em ambos os grupos, 5% dos pacientes morreram durante o tratamento nos 30 dias anteriores à última administração. Em 151 pacientes, divididos em ambos os grupos, foi realizada ecocardiografia seriada, que mostrou dois pacientes em ambos os grupos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (7,8).

O estudo clínico randomizado de fase 3 IKEMA avaliou a eficácia e segurança da associação de isatuximabe ao esquema padrão com carfilzomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que haviam recebido de uma a três linhas de tratamento prévio (9). Os 302 participantes foram randomizados em dois grupos: isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (n=179) versus carfilzomibe + dexametasona (n=123). A adição de isatuximabe ao esquema padrão resultou em benefício significativo na sobrevida livre de progressão (SLP) [hazard ratio (HR) de 0,53, intervalo de confiança de 99% de 0,32 a 0,89; p unilateral=0,0007]. A mediana de SLP não foi atingida no grupo intervenção, enquanto foi de 19,15 meses no grupo controle. Além disso, houve melhora importante na profundidade da resposta: a taxa de resposta global foi de 87% no grupo isatuximabe versus 83% no controle; resposta muito boa parcial ou melhor em 73% vs. 56% (p=0,0011); resposta completa em 40% vs. 28%; e negativação da doença mínima residual em 30% vs. 13% (p=0,0004), respectivamente. Os eventos adversos grau ?3 foram mais frequentes no grupo isatuximabe (77% vs. 67%), com maior incidência de reações infusionais, hipertensão e infecções respiratórias, especialmente pneumonia. No entanto, a taxa de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos (59% vs. 57%), assim como os eventos fatais durante o tratamento (3% em ambos). A segurança do regime foi considerada manejável, sem aumento de toxicidade cardiovascular significativa.

Dados de seguimento de longo prazo do estudo IKEMA (mediana de acompanhamento de 56,6 meses) mostraram que a mediana de sobrevida global ainda não foi atingida no grupo isatuximabe, enquanto foi de 50,6 meses no grupo controle, com hazard ratio de 0,855 (IC 95% 0,608–1,202; p unilateral=0,18) (10). A taxa de sobrevida em 48 meses foi de 59,7% no grupo isatuximabe vs. 52,2% no grupo controle. Embora a diferença em sobrevida global não tenha atingido significância estatística, observou-se melhora clínica relevante em desfechos secundários como tempo até o próximo tratamento (HR 0,583; IC 95% 0,429–0,792; p=0,0002) e segunda sobrevida livre de progressão (HR 0,663; IC 95% 0,491–0,895; p=0,0035). A segurança do esquema com isatuximabe permaneceu manejável mesmo com 30 semanas adicionais de exposição, com taxas semelhantes de descontinuação por eventos adversos (14% vs. 18%) e sem novos sinais de toxicidade. Esses dados reforçam a robustez e durabilidade do benefício clínico da associação isatuximabe, carfilzomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total

CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF154 SOL INFUS IV CT FA VD TRANS	R$ 6.203,95	R$ 955.408,30
ISATUXIMABE	500 MG SOL DIL28 INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML	R$ 12.983,95	R$ 363.550,60
Total:	R$ 1.318.958,90		

* 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. O isatuximabe é produzido pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Sarclisa® na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão na concentração de 20 mg/mL em frascos de 25 mL (500 mg por frasco). Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi estimado o custo para um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), órgão de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, não emitiu recomendação sobre o uso de isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário. A justificativa apresentada foi a ausência de submissão de evidências por parte da fabricante Sanofi, o que inviabilizou a realização da análise pela agência.

Na mesma linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) reconheceu os benefícios clínicos do esquema terapêutico com isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona (IsaKd) (11). No entanto, apontou importantes limitações no modelo econômico submetido pela fabricante, incluindo ausência de dados comparativos robustos com esquemas padrão de tratamento utilizados no Canadá e pressupostos favoráveis no modelo. Com isso, não foi possível determinar uma estimativa confiável de custo-efetividade para a indicação aprovada pela Health Canada. Em uma reanálise exploratória conduzida pela própria CADTH, foi estimada uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente CAD$ 1.588.632 por QALY (ano de vida ajustado por qualidade), em comparação ao esquema carfilzomibe-dexametasona. Este valor está muito acima do limiar de aceitabilidade canadense de CAD$ 50.000 por QALY. A agência destacou ainda que, mesmo com redução total no preço do isatuximabe, a terapia não alcançaria custo-efetividade a menos que o preço do carfilzomibe também fosse reduzido em pelo menos 61% em relação ao preço de tabela.

Uma avaliação somente do carfilzomibe foi realizada pela CONITEC (5). Na análise do cenário base, apresentada pela demandante, em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,08 QALY, e uma RCEI de R$ 116.595,00 por QALY

ganho. A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R$ 188 milhões em cinco anos, se considerar a população elegível de 1.283 pacientes, informada pelo demandante, ou R$ 210 milhões, com a população estimada por regressão linear.
Esta demanda já havia sido anteriormente apreciada pela Conitec em 2022 (12). Naquela ocasião, os membros do Plenário recomendaram a não incorporação de carfilzomibe no SUS por não ser custo-efetivo e pelo impacto orçamentário. Nesta nova submissão, de 2023, não houve inclusão de novos dados clínicos. Entretanto, o preço do medicamento foi reduzido de R$ 3.403,46 para R$ 2.147,50, afetando os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. Este novo preço corresponde a um desconto de aproximadamente 55% do PMVG 0% publicado pela CMED em 2023. Salienta-se que a empresa Amgen assegurou que esse preço pode ser praticado independente da modalidade de compra e se aplicará a todos os CACONs e UNACONs. Foram discutidas as incertezas atribuídas ao impacto orçamentário, o valor da razão de custo-efetividade incremental próximo ao limiar estabelecido em 2022, e a necessidade de opção terapêutica mais eficaz para a população objeto da demanda, visto que o MM é uma doença grave e cada recidiva tende a ser mais grave e onerosa. Diante de todas essas ponderações, a CONITEC recomendou a incorporação deste medicamento no SUS para tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em relação ao tratamento com carfilzomibe em monoterapia não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida global, porém o tratamento está associado ao aumento em taxas de sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, de que o tratamento com isatuximabe em associação com carfilzomibe e dexametasona aumenta taxas de sobrevida livre de progressão de pacientes com mieloma múltiplo com doença refratária, porém não houve repercussão em taxas de sobrevida global mesmo após mediana de acompanhamento de mais de 55 meses.
Além disso, a combinação de medicamentos 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 poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução importante de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou apenas o tratamento do carfilzomibe e só mudou o seu parecer desfavorável após a indústria farmacêutica conceder um desconto de cerca de 50% no valor do medicamento - desconto esse ainda não aplicável, considerando a tabela CMED. Finalmente, o impacto orçamentário das terapias pleiteadas, mesmo em decisão isolada, é elevado e 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. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information

7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. janeiro de 2016;17(1):27–38.

8. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. outubro de 2017;18(10):1327–37.

9. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 19 de junho de 2021;397(10292):2361–71.

10. Yong K, Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. outubro de 2024;11(10):e741–50.

11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Kyprolis for Multiple Myeloma (relapsed). Disponível em: https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details

12. 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

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 - LAUDO10) descrevendo ser portadora de mieloma múltiplo (CID10: C90) de subtipo IgG Kappa, estadiamento ISS IIIA, com diagnóstico em agosto de 2023. Foi inicialmente tratada com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona por 9 ciclos até abril de 2024. Foi encaminhada para realização de transplante autólogo de medula óssea, porém foi classificada como portadora de doença estável, não atingindo critérios de resposta. Dessa forma, foi judicializado sem sucesso, em maio de 2024, tratamento com daratumumabe e lenalidomia. Realizou, dessa forma, tratamento quimioterápico com as mesmas medicações utilizadas inicialmente. Devido a efeitos adversos relacionados ao uso de bortezomibe e progressão de doença constatada em dezembro de 2024 teve seu tratamento suspenso. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com isatuximabe e carfilzomibe.
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) 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 (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.