Nota Técnica 372994

Data de conclusão: 08/07/2025 15:03:50

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Capão do Leão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 372994-A

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: (C90.0) 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: Isatuximab 500 mg/25ml. Aplicar 900 mg EV no D1, D8, D15 e D22 (Primeiro ciclo). Aplicar 900 mg EV no D1 e D15 a partir do ciclo 2 até progressão (com intervalos de 28 dias cada ciclo).

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (5).
O isatuximabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga seletivamente a um epítopo exclusivo da molécula do antígeno de superfície celular humana classificada como grupamento de diferenciação 38 (CD38), foi registrado na Anvisa em 2021, com atualização de bula em dezembro de 2022, indicado em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e refratário que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e demonstraram progressão da doença na última terapia ou em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e/ou refratário que receberam pelo menos uma terapia anterior Na avaliação da CONITEC do carfilzomibe para MM, o medicamentos isatuximabe é listado como potencial para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários (4).
O esquema de tratamento com isatuximabe, carfilzomibe e dexametasona (IsaKd) é opções terapêuticas para pacientes com MM recidivado ou refratário, especialmente naqueles previamente expostos à lenalidomida (7). No estudo de fase 3 IKEMA, aberto, multicêntrico e randomizado, avaliou o tratamento com IsaKd em 302 pacientes com mieloma múltiplo recidivado. Os participantes foram alocados na proporção de 3:2 para receber IsaKd ou Kd (carfilzomibe + dexametasona), sendo o tratamento mantido até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Após um seguimento mediano de 21 meses, o grupo IsaKd apresentou taxa de resposta objetiva (ORR – Overall Response Rate) semelhante à do Kd (87% vs. 83%), porém com maior profundidade de resposta (VGPR – Very Good Partial Response ou melhor: 73% vs. 56%). A sobrevida livre de progressão (PFS) foi superior no grupo IsaKd, com mediana não atingida versus 19 meses no grupo controle (HR – Hazard Ratio 0,53; IC – Intervalo de Confiança 95%: 0,32–0,89). Após 57 meses de acompanhamento, observou-se uma tendência de aumento na sobrevida global (OS – Overall Survival) com IsaKd, embora sem atingir significância estatística (OS em 48 meses: 60% vs. 52%; HR 0,86; IC 95%: 0,61–1,2) (7,8).
Em relação à segurança, os eventos adversos mais comuns incluíram reações relacionadas à infusão (46%), fadiga (32%), hipertensão (39%), diarreia (40%), infecções do trato respiratório

superior (40%) e pneumonia (36%). Complicações hematológicas, como anemia e trombocitopenia, foram observadas em mais de 90% dos pacientes, enquanto neutropenia ocorreu em 55% dos casos (grau ?3 em 19%). Eventos adversos graves levaram à redução de dose em 81% dos casos e à descontinuação do tratamento em 14%. Eventos fatais, como pneumonia e insuficiência cardíaca, foram registrados em 7% dos pacientes (taxa de 0,03 por paciente-ano de exposição).e ao bortezomibe (8).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS	83	R$ 6.206,04	R$ 515.101,32
ISATUXIMABE	500 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML	56	R$ 12.988,32	R$ 727.345,92
Total:	R$ 1.242.447,24			

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 empresa Sanofi Medley Farmacêutica LTDA sob o nome comercial de Sarclisa® na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão nas concentrações de 100mg e 500mg por frasco. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho 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) do sistema de saúde britânico, não pode fazer uma recomendação sobre isatuximabe (Sarclisa) com carfilzomibe (Kyprolis) e dexametasona para tratar mieloma múltiplo recidivado ou refratário porque a Sanofi não apresentou evidências (9). Mas recomenda o uso de carfilzomibe associado a dexametasona em pacientes com MM recidivado que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) calculada pelo comitê foi de £ 27.629 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho, sendo considerado custo-efetivo naquele cenário. Este resultado foi atingido após um acordo comercial, com desconto no preço do medicamento (10). O isatuximabe, associado a pomalidomida e dexametasona, não foi recomendado pela NICE devido à análise de custo-efetividade análise de custo-efetividade, que indicou que o custo por QALY excedia o limite aceito. Apontou incertezas quanto aos dados clínicos e

econômicos fornecidos, especialmente quanto à eficácia a longo prazo e à durabilidade da resposta ao tratamento (11).
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) avaliou o uso de isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona (IsaKd) para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam de uma a três terapias anteriores, mas só recomenda o seu reembolso sob a condição de que haja uma redução substancial nos custos dos medicamentos, de modo a tornar o tratamento custo-efetivo (12,13).
A CONITEC não avaliou o custo do tratamento com isatuximabe combinado a carfilzomibe para mieloma múltiplo. No entanto, em avaliação prévia do carfilzomibe em 2022, recomendou-se a não incorporação ao SUS devido à baixa custo-efetividade e alto impacto orçamentário. Em nova submissão realizada em 2023, apesar da ausência de novos dados clínicos, a redução de cerca de 55% no preço do medicamento alterou a avaliação econômica. Considerando esse novo cenário e a gravidade progressiva do mieloma múltiplo, foi recomendado a incorporação do carfilzomibe ao SUS para pacientes recidivados ou refratários após uma linha de tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: ISATUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências científicas limitadas que apontam para um possível benefício em sobrevida livre de progressão e sobrevida global com o tratamento pleiteado. Um dos principais estudos disponíveis, o ensaio clínico randomizado de fase 3 IKEMA, demonstrou respostas clínicas satisfatórias e redução do risco de progressão da doença.
No entanto, o tratamento apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável, ou seja, os benefícios clínicos obtidos não compensam o impacto financeiro causado no sistema público de saúde. A alocação de recursos para essa tecnologia pode resultar no deslocamento de outras intervenções em saúde mais custo-efetivas, configurando um uso ineficiente dos recursos públicos. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não avaliaram o tratamento ou recomendaram somente o seu reembolso.
No Brasil, a CONITEC avaliou somente o uso do carfilzomibe para mieloma múltiplo e recomendou sua incorporação mediante uma redução substancial no valor do medicamento. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo considerado isoladamente, é elevado, com potencial de comprometer recursos públicos extraídos da coletividade, recursos que são escassos, 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. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate.

2. Multiple myeloma: Prognosis. Dynamed.

3. 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

4. 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

5. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information?search=Carfilzomib%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Sarclisa (isatuximabe) – nova indicação [Internet]. Brasília: Anvisa; 2022 [citado em 29 maio 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/sarclisa-isatuximabe-nova-indicacao

7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Treatment of first relapse. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [citado em 29 maio 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-first-relapse?search=isatuximabe

8. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Richardson PG, Min CK, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, phase 3, randomised trial. Lancet. 2021;397(10292):2361–71. doi:10.1016/S0140-6736(21)00592-4.

9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with carfilzomib and dexamethasone for treating relapsed multiple myeloma [Internet]. London: NICE; 2021 [cited 2025 May 29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta727

10. National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Published: 18 November 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta657

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [Internet]. London: NICE; 2021 [cited 2025 May 29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta658

12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Kyprolis for Multiple Myeloma

(relapsed). Disponível em: https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Isatuximab (Sarclisa): Reimbursement Recommendation. Ottawa (ON): CADTH; 2022 Feb. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/isatuximab

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 60 anos, apresenta laudo médico (Evento 1 FORM5) com diagnóstico de mieloma múltiplo IgG/Kappa, estadiamento ISS 3, realizado em julho de 2020. Iniciou tratamento com o esquema quimioterápico VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona), posteriormente substituído por VRd (bortezomibe, lenalidomida e dexametasona) devido à progressão da doença, com boa resposta clínica. Em março de 2024, foi submetida a transplante de células-tronco hematopoiéticas, seguido de uso de lenalidomida em manutenção. Apresenta piora progressiva da anemia, com necessidade de transfusões sanguíneas, além de queda das plaquetas e elevação da proteína monoclonal sérica. Nessa situação, pleiteia tratamento 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 (1).
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 (1). 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 (2).
Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (3). 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 372994-B

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: (C90.0) 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 Externo: No primeiro ciclo: aplicar 40 mg, EV, em 10 min, 1x/dia nos dias D1 e D2. Após, 140 mg, EV, no D8 e D15. A partir do segundo ciclo (e em ciclos subsequentes), aplicar 140 mg, EV, no D1, D8 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: 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:
Efetividade, eficácia e segurança:

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 (5).
O isatuximabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga seletivamente a um epítopo exclusivo da molécula do antígeno de superfície celular humana classificada como grupamento de diferenciação 38 (CD38), foi registrado na Anvisa em 2021, com atualização de bula em dezembro de 2022, indicado em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e refratário que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e demonstraram progressão da doença na última terapia ou em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e/ou refratário que receberam pelo menos uma terapia anterior Na avaliação da CONITEC do carfilzomibe para MM, o medicamentos isatuximabe é listado como potencial para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários (4).
O esquema de tratamento com isatuximabe, carfilzomibe e dexametasona (IsaKd) é opções terapêuticas para pacientes com MM recidivado ou refratário, especialmente naqueles previamente expostos à lenalidomida (7). No estudo de fase 3 IKEMA, aberto, multicêntrico e randomizado, avaliou o tratamento com IsaKd em 302 pacientes com mieloma múltiplo recidivado. Os participantes foram alocados na proporção de 3:2 para receber IsaKd ou Kd (carfilzomibe + dexametasona), sendo o tratamento mantido até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Após um seguimento mediano de 21 meses, o grupo IsaKd apresentou taxa de resposta objetiva (ORR – Overall Response Rate) semelhante à do Kd (87% vs. 83%), porém com maior profundidade de resposta (VGPR – Very Good Partial Response ou melhor: 73% vs. 56%). A sobrevida livre de progressão (PFS) foi superior no grupo IsaKd, com mediana não atingida versus 19 meses no grupo controle (HR – Hazard Ratio 0,53; IC – Intervalo de Confiança 95%: 0,32–0,89). Após 57 meses de acompanhamento, observou-se uma tendência de aumento na sobrevida global (OS – Overall Survival) com IsaKd, embora sem atingir significância estatística (OS em 48 meses: 60% vs. 52%; HR 0,86; IC 95%: 0,61–1,2) (7,8).
Em relação à segurança, os eventos adversos mais comuns incluíram reações relacionadas à infusão (46%), fadiga (32%), hipertensão (39%), diarreia (40%), infecções do trato respiratório superior (40%) e pneumonia (36%). Complicações hematológicas, como anemia e trombocitopenia, foram observadas em mais de 90% dos pacientes, enquanto neutropenia ocorreu em 55% dos casos (grau ?3 em 19%). Eventos adversos graves levaram à redução de dose em 81% dos casos e à descontinuação do tratamento em 14%. Eventos fatais, como pneumonia e insuficiência cardíaca, foram registrados em 7% dos pacientes (taxa de 0,03 por paciente-ano de exposição).e ao bortezomibe (8).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF83 SOL INFUS IV CT FA VD TRANS		R$ 6.206,04	R$ 515.101,32

ISATUXIMABE	500 MG SOL DIL56 INFUS CT FA VD TRANS X 25 ML	R$ 12.988,32	R$ 727.345,92

Total: R$ 1.242.447,24

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 empresa Sanofi Medley Farmacêutica LTDA sob o nome comercial de Sarclisa® na forma farmacêutica de solução para diluição para infusão nas concentrações de 100mg e 500mg por frasco. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho 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) do sistema de saúde britânico, não pode fazer uma recomendação sobre isatuximabe (Sarclisa) com carfilzomibe (Kyprolis) e dexametasona para tratar mieloma múltiplo recidivado ou refratário porque a Sanofi não apresentou evidências (9). Mas recomenda o uso de carfilzomibe associado a dexametasona em pacientes com MM recidivado que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) calculada pelo comitê foi de £ 27.629 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho, sendo considerado custo-efetivo naquele cenário. Este resultado foi atingido após um acordo comercial, com desconto no preço do medicamento (10). O isatuximabe, associado a pomalidomida e dexametasona, não foi recomendado pela NICE devido à análise de custo-efetividade análise de custo-efetividade, que indicou que o custo por QALY excedia o limite aceito. Apontou incertezas quanto aos dados clínicos e econômicos fornecidos, especialmente quanto à eficácia a longo prazo e à durabilidade da resposta ao tratamento (11).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) avaliou o uso de isatuximabe em combinação com carfilzomibe e dexametasona (IsaKd) para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam de uma a três terapias anteriores, mas só recomenda o seu reembolso sob a condição de que haja uma redução substancial nos custos dos medicamentos, de modo a tornar o tratamento custo-efetivo (12,13).

A CONITEC não avaliou o custo do tratamento com isatuximabe combinado a carfilzomibe para mieloma múltiplo. No entanto, em avaliação prévia do carfilzomibe em 2022, recomendou-se a não incorporação ao SUS devido à baixa custo-efetividade e alto impacto orçamentário. Em nova submissão realizada em 2023, apesar da ausência de novos dados clínicos, a redução de cerca de 55% no preço do medicamento alterou a avaliação econômica. Considerando esse novo cenário e a gravidade progressiva do mieloma múltiplo, foi recomendado a incorporação

do carfilzomibe ao SUS para pacientes recidivados ou refratários após uma linha de tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências científicas limitadas que apontam para um possível benefício em sobrevida livre de progressão e sobrevida global com o tratamento pleiteado. Um dos principais estudos disponíveis, o ensaio clínico randomizado de fase 3 IKEMA, demonstrou respostas clínicas satisfatórias e redução do risco de progressão da doença.
No entanto, o tratamento apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável, ou seja, os benefícios clínicos obtidos não compensam o impacto financeiro causado no sistema público de saúde. A alocação de recursos para essa tecnologia pode resultar no deslocamento de outras intervenções em saúde mais custo-efetivas, configurando um uso ineficiente dos recursos públicos. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não avaliaram o tratamento ou recomendaram somente o seu reembolso.
No Brasil, a CONITEC avaliou somente o uso do carfilzomibe para mieloma múltiplo e recomendou sua incorporação mediante uma redução substancial no valor do medicamento. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo considerado isoladamente, é elevado, com potencial de comprometer recursos públicos extraídos da coletividade, recursos que são escassos, 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. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate.

2. Multiple myeloma: Prognosis. Dynamed.

3. 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

4. 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

5. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information?search=Carfilzomib%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Sarclisa (isatuximabe) – nova indicação [Internet]. Brasília: Anvisa; 2022 [citado em 29 maio 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/sarclisa-isatuximabe-nova-indicacao

7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Treatment of first relapse. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [citado em 29 maio 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-first-relapse?search=isatuximabe

8. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Richardson PG, Min CK, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, phase 3, randomised trial. Lancet. 2021;397(10292):2361–71. doi:10.1016/S0140-6736(21)00592-4.

9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with carfilzomib and dexamethasone for treating relapsed multiple myeloma [Internet]. London: NICE; 2021 [cited 2025 May 29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta727

10. National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Published: 18 November 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta657

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [Internet]. London: NICE; 2021 [cited 2025 May 29]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta658

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

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Isatuximab (Sarclisa): Reimbursement Recommendation. Ottawa (ON): CADTH; 2022 Feb. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/isatuximab

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 60 anos, apresenta laudo médico (Evento 1 FORM5) com diagnóstico de mieloma múltiplo IgG/Kappa, estadiamento ISS 3, realizado em julho de 2020. Iniciou tratamento com o esquema quimioterápico VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona), posteriormente substituído por VRd (bortezomibe, lenalidomida e dexametasona) devido à progressão da doença, com boa resposta clínica. Em março de 2024, foi submetida a transplante de células-tronco hematopoiéticas, seguido de uso de lenalidomida em manutenção. Apresenta piora progressiva da anemia, com necessidade de transfusões sanguíneas, além de queda das plaquetas e elevação da proteína monoclonal sérica. Nessa situação, pleiteia tratamento 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 (1).

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 (1). 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 (2).

Diversos esquemas terapêuticos estão disponíveis para o tratamento específico do MM (3). 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.