Nota Técnica 387040

Data de conclusão: 07/08/2025 18:02:36

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pantano Grande/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 387040

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: mieloma múltiplo (C90.0)

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: IV

Posologia: carfilzomibe 60 mg/ frasco -69 frascos
Primeira semana: 1 ampola (20 mg/m2 nos dias 1 e 2)
Segunda semana: 1 ampola (20 mg/m2 nos dias 8 e 9)
Terceira semana: 1 ampola (20 mg/m2 nos dias 15 e 16)
A partir do segundo mês: 2 ampolas por semana (70 mg/m2 nos dias 1, 8, e 15 de um ciclo de 28 dias).
Tempo estimado de tratamento: 24 meses.

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).

O uso da combinação tripla de carfilzomibe, dexametasona e daratumumabe foi avaliado no estudo de fase 3, CANDOR (7,8), um ensaio randomizado e aberto que incluiu 466 pacientes com MMRR que haviam recebido de uma a três linhas de terapia anteriores. Os indivíduos foram randomizados para receber o regime daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (Dara-Kd) ou carfilzomibe + dexametasona (Kd). O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre de progressão (SLP), cujo tempo mediano foi de 28,4 meses (IC 95%: 22,7 - 36,2) para o grupo no esquema Dara-Kd e de 15,2 meses (IC 95%: 11,1–19,9) para o esquema Kd, com uma razão de riscos (Hazard ratio - HR) de 0,64 (IC 95%: 0,49–0,83; p<0,001) (9). A taxa de resposta objetiva também foi superior no grupo que recebeu a combinação tripla: 84,33% vs. 74,7% no grupo kd (P=0,008). Mesmo que o estudo tenha mostrado uma tendência favorável para o desfecho sobrevida global para o esquema Dara-kd, que foi de 50,8 meses vs. 43,6 meses para o grupo kd [HR 0,78 (IC 95% 0,59-1,03; p= 0,04)], a diferença não obteve significância estatística. Na análise de subgrupos para esse mesmo desfecho, entre pacientes refratários a bortezomibe, observou-se um HR de 0,70 (IC 95%: 0,45–1,09), também sem significância estatística (9).

No CANDOR, eventos adversos de grau 3 ou superior foram relatados em 87% dos indivíduos do grupo Dara-Kd em comparação a 76% no grupo Kd. Sendo que, os mais comuns para o esquema triplo foram trombocitopenia (25% vs. 16%), hipertensão (21% vs. 15%), pneumonia (18% vs. 9%) e anemia (17% vs. 15%). Eventos adversos que levaram ao óbito foram observados em 9% dos pacientes tratados com o esquema Dara-Kd, comparado a 5% no grupo Kd, sendo as causas mais frequentes o choque séptico (2% vs. 1%) e a pneumonia (1% vs. nenhum caso) (8).

Já o estudo ENDEAVOR (10,11), também de fase 3, avaliou o uso de carfilzomibe associado

com dexametasona em 929 pacientes com MMRR, igualmente com até três linhas terapêuticas prévias. 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) (11).
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 (10,11).
Na sua avaliação, a CONITEC fez ampla revisão da literatura sobre o uso deste fármaco no tratamento do MM (5). O demandante incluiu 13 publicações na submissão e na avaliação da Secretaria Executiva foram consideradas 11 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (o estudo ENDEAVOR, citado acima), e uma publicação de revisão sistemática. As conclusões apresentadas pela CONITEC foram aquelas já citadas acima no estudo ENDEAVOR.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CARFILZOMIBE	60 MG PO LIOF SOL INFUS IV CT FA VD TRANS	75	R$ 4.033,92	R$ 302.544,00

* 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. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho 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 o uso de carfilzomibe em combinação com daratumumabe e dexametasona para o tratamento do MMRR em adultos pelo fato de que a empresa fabricante não forneceu uma submissão de evidências (12).
Embora a avaliação realizada pela CONITEC para o carfilzomibe não tenha contemplado

especificamente seu uso em esquema triplo (Dara-Kd), como pleiteado no caso em tela, os dados disponíveis podem ser utilizados como uma base aproximada para estimar desfechos econômicos semelhantes no contexto brasileiro. Ressalta-se, contudo, que os custos associados à combinação tripla tendem a ser ainda mais elevados, considerando a adição do daratumumabe, medicamento de alto custo. Na avaliação de tecnologia da CONITEC, o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade para carfilzomibe associado a dexametasona para o tratamento de pacientes com MMRR que receberam uma terapia prévia. Na análise do cenário base, 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 (5).
Esta demanda já havia sido anteriormente apreciada pela Conitec em 2022 (13). Naquela ocasião, os membros do Plenário recomendaram a não incorporação de carfilzomibe no SUS por não ser custo-efetivo e valor de 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: Aumento da taxa de sobrevida livre de progressão e aumento da taxa de resposta objetiva.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, que o tratamento com o esquema carfilzomibe + daratumumabe + dexametasona aumenta a sobrevida livre de progressão em cerca de 13 meses em pacientes com MM recidivado.
Apesar disso, o fármaco pleiteado apresenta um 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. A CONITEC emitiu parecer favorável, apenas considerando carfilzomibe quando associado a dexametasona, e após a indústria farmacêutica conceder um desconto de cerca de 50% no valor do medicamento - desconto esse ainda não aplicável, uma vez que o protocolo do

Ministério da Saúde ainda não foi atualizado. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, 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 cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, 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;3:17046.
2. Laubach P. J. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 24 de julho de 2025]. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis
3. DynaMed. Multiple Myeloma: Prognosis [Internet]. [citado 24 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/multiple-myeloma#GUID-0186E882-998E-4C96-B40F-3175975B2943
4. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]. 2023 [citado 24 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. [Internet]. 2023 out [citado 24 de julho de 2025]. Report No.: 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 24 de julho de 2025]. Disponível em:https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information?search=Carfilzomib+drug+information&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E38&display_rank=1
7. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 18 de julho de 2020;396(10245):186–97.
8. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. janeiro de 2022;23(1):65–76.
9. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. Blood Adv. 25 de julho de 2023;7(14):3739–48.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek 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.
11. 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.
12. Overview | Carfilzomib with daratumumab and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal) | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 25 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta841
13. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) AP. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam terapia prévia - Relatório de Recomendação no 768. 2022; 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: Conforme documentos médicos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO4; Evento 53, OUT5; Evento 53, LAUDO3), trata-se de paciente de 64 anos, portadora de mieloma múltiplo. O diagnóstico foi realizado em 2015, por meio de exame anatomopatológico e imunohistoquímico (Evento 53, OUT2, página 2), sendo classificado como mieloma de cadeia leve lambda, estádio ISS II (risco intermediário), com presença de plasmocitoma ocular e lesões osteolíticas na bacia e no crânio. Iniciou tratamento com bortezomibe, talidomida e dexametasona (esquema VTD) por 6 ciclos entre 2015 e 2016, seguido de transplante de medula óssea no mesmo ano, com obtenção de resposta completa. Em março de 2020, apresentou recaída e reiniciou o esquema VTD por 9 ciclos até 2021, novamente com resposta completa. Em novembro de 2021, evoluiu com resposta parcial muito boa, sendo iniciada manutenção com bortezomibe a cada 15 dias até dezembro de 2022, além de pamidronato trimestral. Em março de 2023, apresentou nova recaída, sendo submetida novamente ao esquema VTD por 6 ciclos, com resposta parcial. Em março de 2024, iniciou tratamento com daratumumabe associado a VTD (Dara-VTD). Novamente houve progressão da doença durante o tratamento, com piora do quadro anêmico e da função renal, além de aumento do plasmocitoma. Foi submetida à radioterapia para o plasmocitoma localizado na região periorbitária direita. Em fevereiro de 2025 iniciou o esquema Dara-VMP (daratumumabe + bortezomibe + melfalano + prednisona). Encontra-se com restrição para atividades extenuantes e apresenta como comorbidades hipertensão arterial sistêmica e doença renal em estágio terminal. Evoluiu com refratariedade às terapias previamente utilizadas, acompanhada de progressão da doença e piora dos sintomas. Neste contexto, pleiteia tratamento com a combinação de carfilzomibe, daratumumabe e dexametasona (Dara-Kd). Esta nota técnica versará sobre o pleito referente ao medicamento 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) 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.