

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Junho de 2022

Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam terapia prévia

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

VERSÃO PRELIMINAR

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

TABELA 1. PREÇO DA TECNOLOGIA PROPOSTA PELO DEMANDANTE.....	15
TABELA 2. DIFERENÇA MÉDIA (MÍNIMOS QUADRADOS AJUSTADOS) NAS PONTUAÇÕES DO QLQ-C30, QLQ-MY20 E AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO FACT-GOG-NTX.....	24
TABELA 3. MEDIANA DE TEMPO PARA DECLÍNIO DE 10 PONTOS EM DOMÍNIOS DO QLQ-C30 OU QLQ-MY20.....	24
TABELA 4. TOTAL DE MORTES E CAUSAS.....	25
TABELA 5. PROBABILIDADE MENSAL DE EAS GRAU ≥ 3	31
TABELA 6. PREÇOS DO CARFILZOMIBE.....	32
TABELA 7. CUSTO DO TRATAMENTO POR CICLO, REGIME SEMANAL 70 MG/M ² (INFORMAÇÃO DO DEMANDANTE).....	32
TABELA 8. CUSTO DO CARFILZOMIBE POR PACIENTE COM SC 1,80 M ² (FONTE DO PREÇO: PROPOSTA DO DEMANDANTE).....	33
TABELA 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE ELABORADA PELO DEMANDANTE, HORIZONTE TEMPORAL DE 30 ANOS, VALORES DE UTILIDADE DO ESTUDO DE VAN AGTHOVEN.....	34
TABELA 10. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE, HORIZONTE TEMPORAL DE 10 ANOS, VALORES DE UTILIDADE DERIVADOS DO ESTUDO ENDEAVOR.....	35
TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL COM A INCORPORAÇÃO DE CARFILZOMIBE.....	37

QUADRO

QUADRO 1. ESTADIAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO SEGUNDO SDS E ISS.....	10
QUADRO 2. CRITÉRIO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO SEGUNDO IMWG.....	11
QUADRO 3. CRITÉRIO DE RESPOSTA PARA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM) ESTABELECIDO PELO IMWG.....	11
QUADRO 4. MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO.....	12
QUADRO 5. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
QUADRO 6. ACRÔNIMO PICOT (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO, <i>OUTCOMES</i> [DESFECHO] E TIPO DE ESTUDO).....	16
QUADRO 7. ACRÔNIMO PICOT COM DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS.....	16
QUADRO 8 - AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC SOBRE OS ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE.....	18
QUADRO 9. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO INCLUÍDO.....	19
QUADRO 10. ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO EM SUBGRUPOS.....	22
QUADRO 11. CARFILZOMIBE E DEXAMETASONA COMPARADO COM BORTEZOMIBE E DEXAMETASONA NO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVADO OU REFRACTÁRIO.....	27
QUADRO 12 - CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	29
QUADRO 13. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM MM, RECIDIVADOS OU REFRACTÁRIOS.....	40

FIGURA

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS, CONDUZIDA PELO DEMANDANTE.	18
FIGURA 2. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	21
FIGURA 3. SOBREVIDA GLOBAL: A) ANÁLISE INTERINA. B) DADOS FINAIS ATUALIZADOS	22
FIGURA 4. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	27
FIGURA 5. ESTRUTURA DO MODELO.....	30
FIGURA 6. DIAGRAMA DE TORNADO	35
FIGURA 7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA. A) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE B) GRÁFICO DE DISPERSÃO.....	36

VERSÃO PRELIMINAR

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO	9
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	9
4.2	DIAGNÓSTICO	9
4.3	ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO, ESTADIAMENTO E CRITÉRIOS DE RESPOSTA	10
4.4	TRATAMENTO RECOMENDADO	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
5.1	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	16
6.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	19
6.3	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	21
6.4	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	25
6.5	AValiação DO RISCO DE VIÉS	26
6.6	CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)	27
6.7	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	28
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
7.1	AValiação ECONÔMICA	29
7.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	37
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	38
9.	ACEITABILIDADE	39
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	39
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	39
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	42
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	44
15.	REFERÊNCIAS	45
16.	ANEXOS	48

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 18/01/2022 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular (ABHH) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de carfilzomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Carfilzomibe

Indicação: mieloma múltiplo

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular (ABHH)

Contexto: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos alterados na medula óssea, resultando na produção aumentada de imunoglobulinas não funcional (proteína monoclonal). O acúmulo destas imunoglobulinas e a interação dos plasmócitos com outras células da medula óssea resultam em anemia, lesões ósseas, infecções, hipercalcemia, injúria renal, fadiga e dor. A incidência mundial informada pelo Globocan é de 2,2 novos casos por 100.000 habitantes em homens e 1,5/100.000 em mulheres, com ocorrência, a nível mundial, de 176 mil novos casos e 117 mil mortes em 2020. Carfilzomibe é um agente antineoplásico, inibidor de proteassoma que se liga seletiva e irreversivelmente nos sítios ativos. Tem atividade antiproliferativa e pró-apoptóticas.

Pergunta: Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia quando em comparação a bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina ou talidomida?

Evidências clínicas: O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, o que resultou na inclusão de 14 publicações. Na análise conduzida pela Secretaria Executiva foram consideradas 12 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado e uma publicação de revisão sistemática. O estudo ENDEAVOR foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aberto, que incluiu 929 participantes randomizados para receber carfilzomibe+dexametasona ou bortezomibe+dexametasona. A mediana de SLP foi 18,7 meses (IC 95%, 15,6 a não estimável) no grupo que recebeu carfilzomibe comparado a 9,4 meses (IC 95%, 8,4 a 10,4) no grupo que recebeu bortezomibe, resultando em uma magnitude de benefício absoluto de 9,3 meses (HR 0,53 [IC95% 0,44 a 0,65]; $p < 0,0001$). Com uma mediana de seguimento para sobrevida global de 44,3 meses no grupo carfilzomibe e 43,7 meses no grupo bortezomibe, a mediana de sobrevida global final foi 9 meses superior no grupo carfilzomibe (47,8 meses; IC95% 41,9 a não estimável) comparado ao bortezomibe (38,8 meses; IC95% 31,7 a 42,7), resultando em uma HR de 0,76 (IC95% 0,63 a 0,92; $p = 0,017$). A proporção de participantes que alcançaram resposta objetiva foi 77% (IC 95% 73 a 81) no grupo carfilzomibe e 63% (IC 95% 58 a 67), resultando numa *odds ratio* de 2,03 (IC95% 1,52 a 2,72); $p < 0,0001$. A duração mediana de resposta foi 21,3 meses (IC95% 21,3 a não estimável) no grupo carfilzomibe e 10,4 meses (IC95% 9,3 a 13,8) no grupo bortezomibe. Em ambos os grupos, 98% dos participantes apresentaram eventos adversos (qualquer grau), sendo a anemia (43% versus 28%), diarreia (36,7% versus 40,6%) e febre (32,6% versus 15,4%) os eventos mais frequentes nos grupos carfilzomibe e bortezomibe, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns grau 3 ou maior foram reportados em 81,9% dos participantes do grupo carfilzomibe ($n=379$) e 71,1% no grupo bortezomibe ($n=324$), sendo a anemia (17,3% no grupo carfilzomibe e 10,1% no grupo bortezomibe), hipertensão (14,9% versus 3,3%), trombocitopenia (12,5% versus 14,7%), os três eventos mais frequentes. Insuficiência cardíaca grau 3 ou superior, foi mais frequente no grupo carfilzomibe (6%) que no grupo bortezomibe (2%).

Avaliação econômica: o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade. Na análise do cenário base, em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,19 QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCEI) de R\$ 195.310,00 por QALY. No cenário proposto pela Secretária-Executiva (horizonte temporal de 10 anos e valor de utilidade derivada do estudo ENDEAVOR), carfilzomibe gerou benefício de 0,63 QALY, com RCEI de R\$ 365.830,00 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: com o desconto apresentado pelo demandante, a incorporação de carfilzomibe ao SUS implica em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 365 milhões em cinco anos. A principal limitação da análise foi a estimativa da população.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)*, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)*, a *Scottish Medicines Consortium* e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal) recomendaram a inclusão de

carfilzomibe+dexametasona no sistema de saúde dos respectivos países como opção de tratamento, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 10 tecnologias potenciais para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário: Belantamabe mafodotin, Ciltacabtageno autoleucel, Elranatamab, Iberdomida, Idecabtagene vicleucel, Isatuximabe, nivolumabe, selinexor, teclistamab, venetoclax. Tais medicamentos são anticorpo monoclonal ligado a um antineoplásico, anticorpo biespecífico, anticorpo monoclonal, imunomodulador, terapias baseadas em células T autólogas geneticamente modificadas (CAR-T), inibidor SINE, ou inibidor de Bcl-2. A maioria não possui registro na FDA, EMA ou Anvisa.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 10/2022 foi aberta de 15/03/2022 a 28/03/2022 e três pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos, dando preferência aos inscritos como pacientes. O participante descreveu aspectos da sua vivência como paciente com mieloma múltiplo recidivado, destacando percepções sobre o diagnóstico, diferentes formas de tratamento, recidiva da doença e uso de diversas tecnologias de saúde. Além disso, ressaltou benefícios relacionados ao uso de carfilzomibe, a exemplo de controle da doença e ausência de efeitos adversos.

Considerações finais: Os resultados sugerem eficácia e segurança do carfilzomibe na população elegível, porém, no horizonte temporal de 10 anos, com QALY < 1, RCEI de R\$ 365.830,00 por QALY e impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 17 milhões no primeiro ano de incorporação e R\$ 131 milhões no 5º ano da incorporação, totalizando R\$ 365 milhões em cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de junho de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de carfilzomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário no SUS. Os membros consideraram a evidência científica boa e favorável ao carfilzomibe, porém, o RCEI e o impacto orçamentário foram considerados muito altos para o tratamento de uma doença que já tem outras opções terapêuticas disponíveis no SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna, heterogênea, na qual ocorre a proliferação descontrolada de plasmócitos alterados na medula óssea, resultando na produção aumentada de imunoglobulinas não funcional (proteína monoclonal). O acúmulo destas imunoglobulinas e a interação dos plasmócitos com outras células da medula óssea resultam em anemia, lesões ósseas, infecções, hipercalcemia, injúria renal, fadiga e dor (1).

A presença de lesões ósseas é uma característica frequentemente presente nos pacientes com MM, resultado do desbalanço da remodelação óssea. Ocorre uma diminuição na quantidade de osteoblastos e supressão de sua atividade, desta forma há um aumento da atividade osteolítica e o desenvolvimento das lesões ósseas. Também há aumento na produção de osteoclastos ativados em decorrência da secreção de citocinas pelas células do MM. Esse aumento da atividade osteoclástica causa destruição do tecido ósseo e liberação de fatores de crescimento que afetam o crescimento das células de MM, bem como sua progressão e sobrevida (1).

Há escassez de dados epidemiológicos no Brasil. Um estudo com população do Vale do Paraíba (SP), no qual calculou-se a incidência e prevalência de MM em seis meses, resultou em taxas de 0,7 e 5,7/100.000 habitantes, respectivamente, entre os anos 2009 e 2010 (2). Dados do Painel de Oncologia Brasil constam que entre 2013 e 2019, foram diagnosticados cerca de 2.600 casos de MM por ano, estimando-se 1,24 casos/100 mil habitantes (3).

A incidência mundial informada pelo Globocan é de 2,2 novos casos por 100.000 habitantes em homens e 1,5/100.000 em mulheres, com ocorrência, a nível mundial, de 176 mil novos casos e 117 mil mortes em 2020 (4). Na União Europeia a incidência em ambos os sexos é de 7,5 casos por 100.000 habitantes, e a taxa de mortalidade é 4,8/100.000 habitantes (5). A Sociedade Americana de Cancerologia estimou para 2021 o diagnóstico de aproximadamente 35 mil novos casos (19 mil em homens, 15 mil em mulheres). A estimativa de mortes para o mesmo ano foi de 12.400 (6).

Trata-se de uma doença que acomete idosos. A idade mediana dos pacientes ao diagnóstico, é de 70 anos (7).

4.2 Diagnóstico

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Mieloma Múltiplo (MM), publicada em 2015 pelo Ministério da Saúde, orienta a avaliação clínica do paciente com abordagem do histórico clínico, avaliação de antecedentes, exame físico, incluindo exame neurológico, e a busca por sinais de anemia, petéquias, equimoses, e febre (8). Para identificação de lesões de órgãos alvo, são recomendados exames de sangue, radiológico, mielograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e citogenética (8).

Ressalta-se aqui, que as DDTs do MM atual estão sob revisão e podem ocorrer alterações nas recomendações de diagnóstico.

O Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma Múltiplo (IMWG) recomenda alguns critérios para o diagnóstico do MM, iniciando com 10% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea (e/ou uma biópsia com plasmocitoma), acrescido de um ou mais dos eventos que definem o mieloma, listados a seguir (9):

- Lesão a um órgão alvo (hipercalcemia, injúria renal, anemia ou lesões ósseas);
- Infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou maior que 60%;
- Razão de cadeias leves livres séricas envolvidas:não envolvidas igual ou maior que 100;
- > 1 lesão osteolítica focal (maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética).

4.3 Estratificação de risco, estadiamento e critérios de resposta

Conforme consta nas DDTs do Mieloma Múltiplo, a carga de doença deve ser estratificada com base no sistema Durie-Salmon (SDS)(10) e no sistema de estadiamento internacional (ISS)(11). Em 2015 o ISS foi atualizado e adicionou dois novos fatores prognósticos: risco genético e nível sérico de desidrogenase láctica (DHL). O SDS leva em conta fatores relacionados ao volume tumoral que se correlacionam com a chance de resposta ao tratamento e sobrevida, o ISS considera os níveis de microglobulina beta-2 e albumina. Assim, há três possíveis estágios da doença em que o paciente será classificado (**Quadro 1**).

Quadro 1. Estadiamento do mieloma múltiplo segundo SDS e ISS

Estágio	Critérios
I	Todos os critérios abaixo estão presentes ao diagnóstico: Nível de beta-2 microglobulina < 3,5 g/L Albumina sérica ≥ 3,5 g/dL Anormalidades cromossômicas de risco padrão (avaliação FISH) Nível de DHL < que o limite superior normal Níveis baixos de proteína-M: IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL Proteinúria de Bence Jones < 4g/24 horas Ausência de lesão óssea ou apenas plasmocitoma solitário Hemoglobina sérica > 10g/dL, cálcio sérico < 10,5 mg/mL
II	Quando não preencher os critérios para estágio I ou III
III	Um ou mais dos critérios abaixo estão presentes ao diagnóstico: Nível de beta-2 microglobulina ≥ 5,5 mg/L Anormalidades cromossômicas de alto risco (avaliação FISH) DHL > que o limite superior normal Níveis elevados de proteína-M: IgG > 7g/dL, IgA > 5g/dL Proteinúria de Bence Jones > 12g/24 horas Lesões osteolíticas múltiplas Hemoglobina < 8,5 g/dL ou cálcio sérico > 12 mg/dL

SDS: sistema Durie-Salmon. ISS: sistema de estadiamento internacional. FISH: teste citogenético por hibridização *in situ* por fluorescência.

Proteína-M: proteína monoclonal. IgG: imunoglobulina G. IgA: imunoglobulina A.

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante (12), Palumbo et al(13), Durie et al (10) e Greipp et al (11)

Na avaliação da sobrevida, aplicando os critérios do ISS, a sobrevida mediana foi de: 62 meses (estágio I), 45 meses (estágio II) e 29 meses (estágio III)(11). Com a atualização dos critérios do ISS, a taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 82% (estágio I), 62% (estágio II) e 40% (estágio III)(13).

Os critérios de resposta ao tratamento (**Quadro 2**) foram desenvolvidos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG) e foram baseados nos resultados das biópsias de medula óssea e avaliação laboratorial das proteínas séricas e presentes na urina (1).

Quadro 2. Critério de resposta ao tratamento segundo IMWG

Tipo de resposta	Descrição
Resposta completa rigorosa	Razão de cadeias leves livres normal e ausência de células clonal na biópsia de medula óssea (avaliação por imunohistoquímica)
Resposta completa	Imunofixação negativa no soro e urina; desaparecimento de qualquer plasmocitoma de partes moles, e < 5% de células plasmáticas no aspirado de medula óssea
Resposta parcial muito boa	Proteína-M detectável no soro e urina pela imunofixação mas não na eletroforese ou redução $\geq 90\%$ de proteína-M sérica + nível de proteína-M na urina < 100 mg/24 h
Resposta parcial	Redução $\geq 50\%$ da proteína-M sérica + redução da proteína-M na urina $\geq 90\%$ ou < 200 mg/24h
Resposta mínima	Redução $\geq 25\%$, mas $\leq 49\%$ da proteína-M sérica e redução de 50-89% da proteína-M na urina de 24h
Doença estável	Não é recomendável como indicador de resposta
Doença progressiva	Aumento de 25% do menor valor em um ou mais dos seguintes critérios: Proteína-M sérica (aumento absoluto deve ser $\geq 0,5$ g/dL; Aumento da proteína-M sérica ≥ 1 g/dL, se o menor componente M ≥ 5 g/dL; Proteína-M urinária (aumento absoluto deve ser ≥ 200 mg/24h); Aparecimento de uma nova lesão, aumento $\geq 50\%$ do tamanho em comparação ao menor tamanho de plasmocitoma de > 1 lesão ou aumento $\geq 50\%$ do diâmetro mais longo de uma lesão prévia > 1 cm no eixo curto; aumento $\geq 50\%$ nas células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por microlitro) se esta é a única medida da doença

IMWG: *International Myeloma Working Group* (Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma Múltiplo).

Fonte: Brigle e Rogers, 2017 (1).

Também foi estabelecido o critério de resposta baseado na doença residual mínima (**Quadro 3**)(1).

Quadro 3. Critério de resposta para doença residual mínima (DRM) estabelecido pelo IMWG

Nível de resposta	definição
DRM negativa sustentado	DRM negativada na medula e por imagem, confirmado com no mínimo um ano de diferença.
DRM negativa por citometria de fluxo	Ausência de células plasmáticas clonais imunofenotipicamente aberrantes por NGF no aspirado de medula óssea utilizando o procedimento operacional padrão Euroflow para detecção de DRM em MM com uma sensibilidade mínima de 1 em 10 ou mais células nucleadas.

DRM negativa por sequenciamento	Ausência de células plasmáticas clonais por NGS no aspirado de medula óssea no qual a presença de um clone é definida como menos do que duas leituras de sequenciamento idênticas, obtidas por sequenciamento do DNA do aspirado da medula óssea, usando a plataforma Lymph SIGHT, com um mínimo de sensibilidade de 1 em 10 ou mais células nucleadas.
DRM negativa mais exames de imagem	DRM negativada conforme definição por NGF ou NGS mais o desaparecimento de cada área de aumento de captação do traçador encontrado no PET/CT basal ou anterior, ou diminuição para menos do que o valor de captação padronizado (SUV) do <i>pool</i> sanguíneo do mediastino, ou diminuição para menos do que a captação dos tecidos normais adjacentes.
IMWG = <i>International Myeloma Working Group</i> (Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma Múltiplo); DRM = doença residual mínima; NGF = <i>next Generation flow</i> (citometria de fluxo de próxima geração); MM = mieloma múltiplo; NGS = <i>next Generation sequencing</i> (sequenciamento de próxima geração); DNA = ácido desoxidorribonucleico; PET-CT = <i>positron emission tomography-computerized tomography</i> (tomografia por emissão de pósitrons).	

Fonte: Bringle e Rogers, 2017(1)

4.4 Tratamento recomendado

No Brasil foi publicado em 2015 as DDTs de mieloma múltiplo onde consta uma série de possibilidades terapêuticas. As DDTs de MM estão neste momento (04/2022) sob revisão. Dentre as recomendações para o tratamento de MM recidivado estão o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH), repetição de agentes quimioterápicos citotóxicos utilizados previamente ou o uso de outros medicamentos não utilizados anteriormente. No **Quadro 4** constam os medicamentos com atividade anti-mieloma, para uso combinado, descritos nas DDTs de MM (em verde) (8). Também constam no mesmo quadro (em azul), medicamentos com atividade anti-mieloma, registrados no Brasil, não incluídos nas DDTs de MM, com indicação para pacientes com recidiva (14).

Quadro 4. Medicamentos para o tratamento de mieloma múltiplo

GRUPO/SUBGRUPO FARMACOLÓGICO							
Antineoplásicos (agentes alquilantes)	Antineoplásicos (Inibidores de proteassoma)	Antineoplásicos (compostos de platina)	Antineoplásicos (antraciclina)	Antineoplásicos (alcaloides)	Glicocorticoide	Imunomoduladores (imunossuppressores)	Anticorpos monoclonais (anti-CD38 ou SLAMF7)
Ciclofosfamida Melfalana	Bortezomibe Carfilzomibe Ixazomibe	Cisplatina	Doxorrubicina	Etoposídeo Vincristina	Dexametasona	Lenalidomida Talidomida	Daratumumabe Elotuzumabe

O MM é caracterizado por múltiplas remissões e recaídas. Com o avanço nas opções terapêuticas, a primeira recaída de MM ocorre após, aproximadamente, 3 a 4 anos do diagnóstico. Cada remissão subsequente tem duração cada vez mais curta (14). Em um estudo que avaliou desfechos e características de pacientes com recidiva, a taxa de resposta sofreu um declínio de 58% na segunda linha de tratamento, 45%, 30% e 15%, na terceira, quarta e quinta linhas, respectivamente (15).

A escolha do tratamento a cada recaída é afetada por muitos fatores (14):

- ✓ Tempo da recaída;
- ✓ Resposta ao tratamento anterior;
- ✓ Agressividade da doença na recaída;
- ✓ Capacidade funcional.

Com os tratamentos mais antigos, incluindo TACTH, menos da metade dos pacientes alcançam resposta completa. Com a introdução de combinações de medicamentos mais efetivos nos últimos 15 anos, em especial, quando associados ao TACTH, consolidação pós transplante e uma terapia de manutenção prolongada, praticamente todos os pacientes alcançam resposta ao tratamento, com mais de 50% destes pacientes alcançando resposta completa (16).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Carfilzomibe é um agente antineoplásico, inibidor de proteassoma, que se liga seletiva e irreversivelmente nos sítios ativos. Tem atividade antiproliferativa e pró-apoptóticas (17). Informações adicionais estão descritas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Carfilzomibe
Nome comercial	Kyprolis
Apresentação	60 mg de pó liofilizado para solução injetável em embalagem contendo 1 frasco-ampola
Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
Fabricante	Patheon Manufacturing Services LLC e Amgen Technology Unlimited Company
Indicação aprovada na Anvisa*	Kyprolis em combinação com daratumumabe e dexametasona, lenalidomida e dexametasona, ou com dexametasona isolada, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam de uma a três terapias prévias. Kyprolis como um agente isolado, está indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que tenham recebido pelo menos duas terapias prévias que incluíram bortezomibe e um agente imunomodulador.

Indicação proposta	Em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.
Posologia e Forma de Administração*	A dose inicial é de 20 mg/m ² por via intravenosa. As doses subsequentes variam de 27 mg/m ² ou 56 mg/m ² duas vezes por semana, ou 70 mg/m ² uma vez por semana, conforme o regime de tratamento.
Registro	MS 1.0244.0010 (13/06/2016)

*Mais informações disponíveis na bula do medicamento registrada na Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

Contraindicações: Kyprolis está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao carfilzomibe ou a qualquer componente da formulação do produto.

Cuidados e precauções: desordens cardíacas, incluindo piora da insuficiência cardíaca ou diagnóstico desta condição, foram observadas após administração de Kyprolis. Todos os pacientes devem ser monitorados para evidências de sobrecarga de volume. Kyprolis deve ser interrompido em casos de eventos cardíacos Grau 3 ou 4. O risco de insuficiência cardíaca é maior em pacientes ≥ 75 anos. Foram relatados casos de prolongamento do intervalo QT. Toxicidade pulmonar e hipertensão pulmonar ocorreram em pacientes recebendo kyprolis, em alguns casos, o evento foi fatal. Deve-se avaliar e interromper o medicamento até que a situação se resolva. Pacientes com alta carga tumoral devem ser considerados como de maior risco para síndrome de lise tumoral. Reações infusionais podem ocorrer imediatamente ou até 24 horas após a administração de Kyprolis. Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal basal leve, moderada ou grave, ou para pacientes em diálise crônica. Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática moderada ou leve.

Gravidez e lactação: não há dados do uso de Kyprolis em mulheres grávidas. No teste *in vitro*, carfilzomibe foi clastogênico. Com base em seu mecanismo de ação e nos achados em animais, carfilzomibe pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Não se sabe se Kyprolis está presente no leite materno, portanto, não deve ser administrado em mulheres que estão amamentando.

Eventos adversos: muito comum/comum: pneumonia, infecção do trato respiratório, bronquite, sepsis, infecção pulmonar, herpes Zoster, infecção do trato urinário, gastroenterite, nasofaringite, rinite, trombocitopenia, neutropenia, anemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia febril, hipocalemia, redução do apetite, desidratação, hipercalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, insônia, ansiedade, confusão, tontura, neuropatia periférica, cefaleia, parestesia, hipoestesia, catarata, visão embaçada, zumbido, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, hipertensão, trombose venosa profunda, hipotensão, ondas de calor, dispneia, tosse, embolia pulmonar, edema pulmonar, epistaxe, dor orofaríngea, disfonia, sibilo, hipertensão pulmonar, vômitos, diarreia, constipação, náusea, dor

abdominal, dispepsia, dor de dente, elevação da alanina aminotransferase, elevação da aspartato aminotransferase, elevação da gama glutamiltransferase, hiperbilirrubinemia, erupção cutânea, prurido, eritema, hiperidrose, dor nas costas, artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, dor musculoesquelética, dor no peito, dor óssea, mialgia, fraqueza muscular, elevação da creatinina, insuficiência renal aguda, piroxia, edema periférico, astenia, fadiga, dor no peito, mal-estar, calafrios, elevação da proteína C reativa, elevação do ácido úrico, reação infusional. Incomum, raro, ou muito raro: choque séptico, colite por *Clostridium difficile*, infecção por citomegalovírus, reativação do vírus da hepatite B, hipersensibilidade ao fármaco, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico urêmica, microangiopatia trombótica, síndrome da lise tumoral, hemorragia intracraniana, acidente cerebrovascular, síndrome da encefalopatia posterior reversível, parada cardíaca, isquemia miocárdica, redução da fração de ejeção, derrame do pericárdio, cardiomiopatia, pericardite, crise hipertensiva, hemorragia, emergência hipertensiva, síndrome da angústia respiratória aguda, insuficiência respiratória aguda, hemorragia pulmonar, doença pulmonar intersticial, pneumonite, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, obstrução intestinal, pancreatite aguda, insuficiência hepática, colestase, angioedema.

5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante (ABHH) enviou valor proposto para incorporação, descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Medicamento	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço (unitário) Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Carfilzomibe 60 mg (frasco ampola)	R\$ 3.403,46 ⁴	R\$ 5.701,04	R\$ 4.608,05

¹ Preço proposto pelo demandante (dossiê, página 106).

² Lista de preços de medicamentos publicada pela CMED em 04/2022; PMVG com ICMS 18%, consulta realizada em 18/04/2022.

³ Menor valor em compras públicas realizadas. Consulta realizada no Banco de Preços em Saúde (BPS) em 18/04/2022, período consultado: 10/2020 a 04/2022.

⁴ Não foi informado pelo demandante se este valor inclui ou não impostos.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Kyprolis® (carfilzomibe) para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 6**.

Quadro 6. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e tipo de estudo)

População	Adultos com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia
Intervenção (tecnologia)	Carfilzomibe em combinação com dexametasona
Comparador	Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina, talidomida
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Para fins de melhor clareza em relação aos desfechos, a Secretaria Executiva estruturou o PICOT no **Quadro 7**.

Quadro 7. Acrônimo PICOT com desfechos primários e secundários

População	Adultos com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia
Intervenção (tecnologia)	Carfilzomibe em combinação com dexametasona
Comparador	Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina, talidomida
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, mortalidade Desfechos secundários: taxa de resposta global, eventos adversos (qualquer grau ou grave), qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Os comparadores elencados estão contemplados nas DDTs. Como não há um algoritmo de tratamento determinando a ordem de escolha, estudos com qualquer um destes comparadores foram considerados apropriados.

Pergunta da pesquisa: Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia quando em comparação a bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina ou talidomida?

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram preconizados pelo demandante:

Critérios de inclusão: revisão sistemática com ou sem meta-análise; ECRs de fase III; pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia, em uso de Kyprolis®(carfilzomibe) em combinação com dexametasona; comparações diretas ou indiretas com bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalana, vincristina e talidomida.

Critérios de exclusão: estudos delineados como revisão narrativa, estudos observacionais comparativos, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), ECRs de fase I ou II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, *Cochrane Library*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), até setembro de 2021. Buscas adicionais foram feitas nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias em saúde, instituições correlatas, Google e outras ferramentas *online*. Também foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos e resumos das publicações selecionadas. A estratégia de busca incluiu descritores, palavras-chave e termos MeSH. Não foram aplicadas restrições de data ou idioma. As estratégias de busca constam no **Anexo 1**. A Secretaria Executiva a considerou adequada e em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde (18). A busca foi novamente aplicada nas mesmas bases e se mostrou reprodutível, sem nenhum novo estudo a adicionar.

O demandante avaliou o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos utilizando a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvida pela Cochrane (19). A qualidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(20)

No processo de seleção foram recuperadas 1.254 publicações que, após eliminar duplicidade e avaliar os critérios de inclusão e elegibilidade, resultaram em 14 artigos incluídos pelo demandante (**Figura 1**).



Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.
 Fonte: Dossiê do demandante, página 43 (12).

Com base na pergunta clínica e nos elementos PICOT, a Secretaria Executiva analisou os artigos apresentados pelo demandante e definiu quais de fato iriam compor a apresentação de dados neste relatório (Quadro 8).

Quadro 8 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos incluídos pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Dimopoulos et al., 2016(21)	x	
Chng et al., 2017(22)	x	
Dimopoulos et al., 2017(23)	x	
Ludwig et al., 2017(24)	x	
Moreau et al., 2017(25)	x	
Goldschmidt et al., 2018(26)	x	
Mateo et al., 2018(27)	x	
Dimopoulos et al., 2019(28)		Análise de subgrupo post hoc, específica em pacientes asiáticos. Considerando a população brasileira, o subgrupo analisado não adiciona nenhuma nova informação que já não conste no estudo pivotal.
Dimopoulos et al., 2019(29)	x	
Ludwig et al., 2019(30)	x	
Orlowski et al., 2019(31)	x	
Dhakal et al., 2020(32)	x	

Facon et al., 2020(33)	x	
Weisel et al., 2020(34)	x	

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas 11 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (ECR) – ENDEAVOR -, uma revisão sistemática com comparação indireta e um estudo de comparação indireta ajustado por correspondência (MAIC). Informações das publicações incluídas do estudo ENDEAVOR estão resumidas no **Quadro 9**.

Dimopoulos et al., 2016 – estudo ENDEAVOR (21)

Ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico (198 centros), aberto, com inclusão de pacientes entre 2012 e 2014. A avaliação de desfecho primário e desfechos relacionados ao tumor foi realizada por comitê independente, com mascaramento dos grupos e intervenções. O objetivo do estudo foi comparar a combinação de carfilzomibe e dexametasona com bortezomibe e dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os participantes tinham idade mediana de 65 anos (30 a 88 anos), aproximadamente 50% dos participantes com boa capacidade funcional, risco citogenético padrão (62%), 58% haviam recebido TACTH, 50% haviam recebido apenas uma terapia prévia (incluindo bortezomibe [54%] ou terapias com imunomoduladores).

Quadro 9. Características do estudo incluído

Estudo	Autor, ano	Objetivo	População	Intervenção/ comparador	Total participantes
ENDEAVOR	Dimopoulos MA, 2016	Comparar a combinação de carfilzomibe e dexametasona com bortezomibe e dexametasona	Pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado que receberam um a três tratamentos prévios	<u>Intervenção:</u> Carfilzomibe 20 mg/m ² (D1 e D2 – ciclo 1) Carfilzomibe 56 mg/m ² (D1, D2, D8, D9, D15 e D16 – ciclo 2 em diante) Dexametasona 20 mg VO ou IV (D1, D2, D8, D9, D15 e D16, D2 e D23) Ciclos de 28 dias	929
	Chng WG, 2017	Analisar resultados de subgrupo com base no risco citogenético dos participantes		<u>Comparador:</u> Bortezomibe 1,3 mg/m ² (D1, D4, D8, D11) Dexametasona 20 mg VO ou IV (D1, D2, D4, D5, D8, D9, D11, D12) Ciclos de 21 dias	785
	Dimopoulos MA, 2017	Apresentar os resultados da análise interina de sobrevida global		929	
	Ludwig H, 2017	Apresentar os resultados de qualidade de vida relacionada à saúde		929	

Moreau P, 2017	Analisar os resultados de subgrupo com base na quantidade de tratamento prévio			929
Goldschmidt H, 2017	Analisar os resultados de subgrupo com base na via de administração do bortezomibe			929
Mateos MV, 2018	Analisar os resultados de subgrupo com base na data de recidiva			929
Dimopoulos M, 2019	Analisar os resultados de subgrupo com base na função renal			929
Ludwig H, 2019	Apresentar o resultado completo de qualidade de vida relacionada à saúde			929
Orlowski RZ, 2019	Apresentar os resultados de sobrevida global com 3 anos de seguimento			929
Facon T, 2020	Analisar os resultados de subgrupo com base no estado de fragilidade do idoso (análise post hoc)			929

Fonte: Elaboração própria.

Dhokal et al., 2020(32) – revisão sistemática com meta-análise em rede

Nesta revisão sistemática os autores avaliaram a associação de eventos adversos e custo associado com eficácia para os regimes de medicamento empregados no tratamento do MM recidivado e/ou refratário, utilizando meta-análise em rede baseada em técnica bayesiana. Entre as combinações com dois medicamentos (carfilzomibe+dexametasona; bortezomibe+dexametasona; talidomida+dexametasona; pomalidomida+dexametasona; lenalidomida+dexametasona) carfilzomibe com dexametasona teve a maior probabilidade de segurança (mediana de eventos adversos 1,6; SUCRA

0,68). Do mesmo modo, na avaliação da eficácia, a meta-análise em rede sugere que entre as combinações com dois medicamentos, carfilzomibe e dexametasona seja o melhor regime terapêutico (HR 0,34; SUCRA 0,55).

Weisel et al., 2020 – comparação indireta ajustada por correspondência

Este estudo teve por objetivo fazer uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC, do inglês *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) para caracterizar os benefícios clínicos de carfilzomibe versus bortezomibe, estimando a diferença de eficácia e segurança de carfilzomibe administrado até progressão da doença e bortezomibe administrado até 8 ciclos de tratamento, conforme previsto na bula da EMA. A principal motivação para realização desse estudo se deve ao fato de não haver estudo comparativo entre carfilzomibe e bortezomibe administrado até 8 semanas.

Os dados de eficácia e segurança foram obtidos do estudo ENDEAVOR e comparados com os dados do grupo que recebeu bortezomibe por 8 ciclos, obtidos do estudo CASTOR². Para garantir a comparabilidade entre as populações dos estudos, os fatores preditivos e de prognóstico para SLP e SG foram empregados. Desta forma, as populações dos grupos pareados ficaram bem balanceadas em relação às suas características basais. Os desfechos analisados foram sobrevida livre de progressão e eventos adversos.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG)

No estudo ENDEAVOR, a mediana de SLP foi 18,7 meses (IC 95%, 15,6 a não estimável) no grupo que recebeu carfilzomibe comparado a 9,4 meses (IC 95%, 8,4 a 10,4) no grupo que recebeu bortezomibe, resultando em melhora clínica na SLP favorável ao carfilzomibe, com magnitude de benefício absoluto de 9,3 meses (HR 0,53 [IC95% 0,44 a 0,65]; $p < 0,0001$; Figura 2)(21).

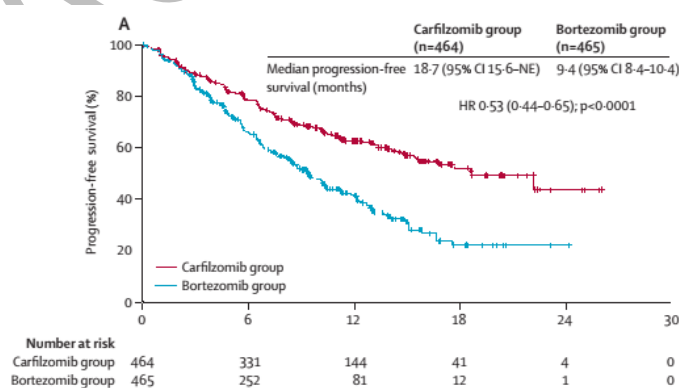


Figura 2. Sobrevida livre de progressão

Fonte: Dimopoulos et al., 2016 (21)

² Palumbo A et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016; 375:754-66.

A sobrevida global foi analisada como desfecho secundário no estudo ENDEAVOR. Com uma mediana de seguimento de 37,5 meses (IQR 34,4 a 41,9) no grupo carfilzomibe e 36,9 meses (IQR 33,4 a 40,6) no grupo bortezomibe, na análise interina, a mediana de sobrevida global foi 47,6 meses (IC95% 42,5 a não estimável) no grupo carfilzomibe e 40,0 meses (IC95% 32,6 a 42,3) no grupo bortezomibe (HR 0,791 [IC95% 0,648 a 0,964] p = 0,010; **Figura 3a**)(23). Não foi observada diferença na sobrevida global entre os grupos ao analisá-la em pacientes em que a doença progrediu (23).

Com uma mediana de seguimento para sobrevida global de 44,3 meses no grupo carfilzomibe e 43,7 meses no grupo bortezomibe, a mediana de sobrevida global final foi 9 meses superior no grupo carfilzomibe (47,8 meses; IC95% 41,9 a não estimável) comparado ao bortezomibe (38,8 meses; IC95% 31,7 a 42,7), resultando em uma HR de 0,76 (IC95% 0,63 a 0,92; p= 0,017; **Figura 3b**)(31).

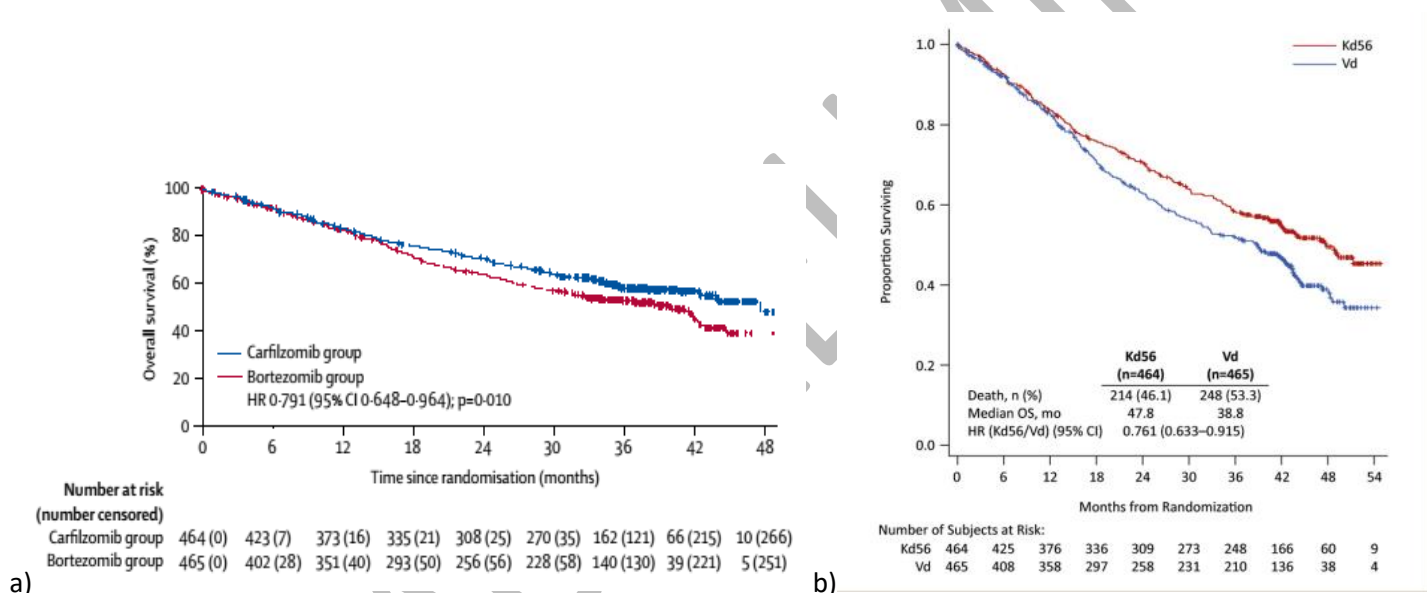


Figura 3. Sobrevida global: a) análise interina. b) dados finais atualizados
 Fonte: Dimopoulos et al., 2017, Orlowski et al., 2019(31)

A duração mediana de tratamento foi de 48,8 semanas (IQR 24,1 a 88,7) no grupo carfilzomibe e 27 semanas (IQR 15,0 a 50,0) no grupo bortezomibe. As medianas de ciclos de tratamento foram 12 ciclos (IQR 6 a 22) no grupo carfilzomibe e oito ciclos (IQR 5 a 15) no grupo bortezomibe (23).

Foram realizadas algumas análises *post hoc* para verificar a sobrevida livre de progressão em alguns subgrupos. Os resultados constam no **Quadro 10** e o efeito de carfilzomibe sobre a SLP foi consistente nos subgrupos.

Quadro 10. Análise da sobrevida livre de progressão em subgrupos

Subgrupos	Carfilzomibe+dexametasona Mediana de SLP	Bortezomibe+dexametasona Mediana de SLP	HR (IC95%)
Alto	8,8 meses	6,0 meses	0,646 (0,453 a 0,921; p=0,0075)

Risco citogenético (22)	Padrao	Não estimável	10,2 meses	0,439 (0,333 a 0,578; p<0,0001)
Idade(24)	< 65 anos	Não estimável	9,5 meses	0,581 (0,436 a 0,774)
	65 a 74 anos	15,6 meses	9,5 meses	0,528 (0,382 a 0,728)
	≥ 75 anos	18,7 meses	8,9 meses	0,383 (0,227 a 0,647)
Quantidade de terapias prévias(25)	Recebeu um tratamento prévio	22,2 meses	10,1 meses	0,45 (0,33 a 0,61; p<0,0001)
	Recebeu ≥ 2 tratamentos prévio	14,9 meses	8,4 meses	0,60 (0,47 a 0,78; p<0,0001)
Tempo para ocorrência de recidiva(27)	Precoce ¹	13,9 meses	5,7 meses	0,598 (0,423 a 0,846; p=0,0017)
	Tardia ²	22,2 meses	10,2 meses	0,486 (0,382 a 0,620; p<0,0001)

¹Doença progrediu em período ≤ 1 ano do início do tratamento anterior mais recente.

²Doença progrediu em período > 1 ano desde o início do tratamento anterior mais recente.

Fonte: elaboração própria.

No estudo de comparação indireta, para estimar a diferença na SLP com carfilzomibe versus bortezomibe 8 ciclos, utilizou-se os dados ajustados do grupo que recebeu bortezomibe no estudo ENDEAVOR (34). Nas análises de comparação indireta observou-se que carfilzomibe foi superior ao bortezomibe, tanto se administrado em 8 ciclos, quanto em períodos superiores.

O risco de progressão da doença ou morte foi igual ao observado no estudo de comparação direta ENDEAVOR, com risco 47% menor no grupo carfilzomibe+dexametasona quando comparado com bortezomibe+dexametasona administrado em 8 ciclos (HR 0,53; IC 95% 0,44 a 0,65)(34).

Taxa de resposta global (ORR)

A proporção de participantes que alcançaram resposta objetiva (OR) foi 77% (IC 95% 73 a 81) no grupo carfilzomibe e 63% (IC 95% 58 a 67), resultando numa *odds ratio* de 2,03 (IC95% 1,52 a 2,72); p < 0,0001). A duração mediana de resposta foi 21,3 meses (IC95% 21,3 a não estimável) no grupo carfilzomibe e 10,4 meses (IC95% 9,3 a 13,8) no grupo bortezomibe. A mediana de tempo para resposta foi de 1,1 meses (IQR 1,0 a 2,0 [carfilzomibe] e 1,0 a 1,09 [bortezomibe]). Entre os participantes que receberam carfilzomibe, 54% (n=252) tiveram resposta parcial muito boa ou superior, comparado com 29% (n=133) dos participantes que receberam bortezomibe. Resposta completa ou superior foi observada em 13% (n=58) dos participantes que receberam carfilzomibe e 6% (n=29) dos que receberam bortezomibe (21).

Qualidade de vida relacionada à saúde

Foram empregadas subescalas pré especificadas pelo *European Organisation for Research and Treatment* (EORTC), módulo do questionário de qualidade de vida com 30 itens (QLQ-C30) o qual inclui a escala de estado de saúde global (GHS) e qualidade de vida (QoL), o módulo qualidade de vida específico para mieloma múltiplo, com 20 itens (QLQ-

MY20), ambos validados em pacientes com mieloma múltiplo, e a subescala “preocupações adicionais” da avaliação funcional do tratamento do câncer/grupo de oncologia ginecológica – neurotoxicidade (*Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity - FACT/GOG-Ntx*), a qual é um instrumento confiável e válido para avaliar o impacto da neuropatia causada pelo tratamento sobre a qualidade de vida de pacientes com câncer de ovário e tem sido utilizada em ensaios clínicos avaliando tratamentos contra mieloma múltiplo (30).

As diferenças médias nas pontuações com significado estatístico estão descritas na **Tabela 2**. Para estes domínios os resultados favoreceram carfilzomibe, porém, não alcançaram o valor de diferença minimamente importante (MID) referenciado no estudo (30).

Tabela 2. Diferença média (mínimos quadrados ajustados) nas pontuações do QLQ-C30, QLQ-MY20 e avaliação funcional do FACT-GOG-Ntx

Domínio	Diferença média (IC95%)
GHS/QoL	3,51 (1,97 a 5,06; p<0,001)
Fadiga	1,89 (-3,69 a -0,10; p = 0,0387)
Dor	-2,35 (-4,0 a -0,39; p=0,0186)
efeitos adversos do tratamento	-2,33 (-3,33 a -1,33; p<0,0001)
FACT/GOG-Ntx	0,84 (0,40 a 1,28; p = 0,0002)

Fonte: Adaptado de Ludwig et al., 2019 (30)

Os participantes que receberam carfilzomibe tiveram uma mediana de tempo para o declínio na GHS/QoL (≥ 15 pontos) de 3,7 meses comparado com 2,8 meses no grupo bortezomibe (HR 0,77; IC95% 0,65 a 0,92; p = 0,0046). Em alguns domínios também houve uma diferença estatística significativa na mediana de tempo para declínio em 10 pontos (**Tabela 3**). Na avaliação com FACT/GOG-Ntx, a mediana de tempo para declínio em 5 pontos foi maior no grupo carfilzomibe comparado a bortezomibe (11,1 *versus* 5,5 meses; HR 0,69; IC95% 0,56 A 0,85; p = 0,0004)(30).

Tabela 3. Mediana de tempo para declínio de 10 pontos em domínios do QLQ-C30 ou QLQ-MY20

Domínios	Carfilzomibe Meses	Bortezomibe Meses	Hazard ratio (IC95%)
Função física	5,6	3,7	0,82 (0,68 a 0,99; p = 0,0390)
Náusea/vômito	17,6	8,2	0,78 (0,62 a 0,98; p=0,0358)
Efeitos adversos	6,4	3,7	0,65 (0,54 a 0,78; p<0,0001)

Fonte: Adaptado de Ludwig et al., 2019 (30)

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

No estudo ENDEAVOR a duração mediana de tratamento foi de 48,8 semanas (IQR 24,1 a 88,7) no grupo carfilzomibe e 27 semanas (IQR 15,0 a 50,0) no grupo bortezomibe (23). Em ambos os grupos, 98% dos participantes apresentaram eventos adversos (qualquer grau), sendo a anemia (43% *versus* 28%), diarreia (36,7% *versus* 40,6%) e febre (32,6% *versus* 15,4%) os eventos mais frequentes nos grupos carfilzomibe e bortezomibe, respectivamente(31). Os eventos adversos mais comuns grau 3 ou superior foram reportados em 81,9% dos participantes do grupo carfilzomibe (n=379) e 71,1% no grupo bortezomibe (n=324)(31), sendo a anemia (17,3% no grupo carfilzomibe e 10,1% no grupo bortezomibe), hipertensão (14,9% *versus* 3,3%), trombocitopenia (12,5% *versus* 14,7%) os três eventos mais frequentes (23, 31). Neuropatia periférica grau 3 ou superior foi mais frequente no grupo que recebeu bortezomibe (2,4% *versus* 9,6%)(31). Já Insuficiência cardíaca grau 3 ou superior, foi mais frequente no grupo carfilzomibe (6%) que no grupo bortezomibe (2%) (23, 31). Eventos de injúria renal aguda foram mais frequentes nos participantes que receberam carfilzomibe, com clearance de creatinina <30 mL/min (6[21,4%] *versus* 5[17,9%])(21). Eventos adversos graves foram reportados em 279 (60,3%) participantes (grupo carfilzomibe) comparado a 183 (40,1%) participantes (grupo bortezomibe)(31). Alguns pacientes descontinuaram o tratamento por conta dos eventos adversos (137[29,6%] participantes no grupo carfilzomibe e 121 [26,5%] participantes no grupo bortezomibe) (31).

Na análise de subgrupo com critério de quantidade de tratamento prévio, a taxa de eventos adversos de qualquer grau foi similar entre os subgrupos, já os eventos adversos grau ≥ 3 ou grave foi um pouco superior no subgrupo que recebeu dois ou mais tratamentos prévios, sendo mais frequente no grupo carfilzomibe (grau ≥ 3 : 76,6% *versus* 69,9%; grave: 52,8% *versus* 39,7%)(25).

Houve redução de dose devido a eventos adversos em 138 (29,8%) dos participantes no grupo carfilzomibe e 226 (49,6%) no grupo bortezomibe (31). O evento adverso responsável por redução na dose dos medicamentos foi principalmente a neuropatia periférica (3 [0,6%] participantes no grupo carfilzomibe *versus* 65 [14,3%] participantes no grupo bortezomibe)(21).

Mais da metade dos participantes no grupo carfilzomibe (57%) descontinuaram o tratamento. No grupo bortezomibe essa taxa foi maior (75%). O principal motivo para descontinuar o tratamento foi progressão da doença (25,2% no grupo carfilzomibe e 36,1% no grupo bortezomibe)(21).

Total de mortes causadas por eventos adversos e informações adicionais estão descritas na **Tabela 4**.

Tabela 4. Total de mortes e causas

Causa da morte	Carfilzomibe (N= 464)	Bortezomibe (N=465)
	n (%)	n (%)
Progressão da doença	118 (25)	130 (28)
Eventos adversos	30 (7)	19 (5)

Outras causas ou causas desconhecidas	41 (9)	60 (13)
Total de mortes	189 (40,7)	209 (44,9)

Fonte: Dimopoulos et al., 2017 (23)

6.5 Avaliação do risco de viés

Na avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, utilizando a ferramenta RoB 2 (19), o demandante julgou o estudo ENDEAVOR com risco de viés incerto para os desfechos SLP, SG, resposta objetiva e segurança, alegando falta de informação sobre o processo de alocação dos pacientes. Já o desfecho qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi julgado pelo demandante com alto risco de viés por conta do estudo não mascarar pacientes e avaliadores. Como este é um desfecho subjetivo, o não cegamento pode influenciar as respostas e afetar o resultado do desfecho (Anexo 22).

A avaliação da Secretaria Executiva consta na **Figura 4**. No domínio “processo de randomização”, ao contrário do demandante, foi atribuído para todos os desfechos, baixo risco de viés. Dimopoulos et al. (21) relatou que a randomização foi realizada com sistema eletrônico, com voz interativa e resposta em rede, deste modo a sequência de alocação é considerada aleatória, e o risco de viés é baixo.

Para o domínio “aferição do desfecho”, no item “segurança”, ao contrário do demandante, foi julgado com alto risco de viés. O estudo foi conduzido aberto, sem cegamento, de modo que a avaliação dos eventos adversos subjetivos como fadiga, insônia, náusea, entre outros, pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida. Os relatos dos pacientes em relação aos eventos adversos também pode ter sido comprometido pelo não cegamento. O evento adverso “neuropatia periférica” (desfecho secundário no estudo) pode ter sido afetado na graduação, tanto no relato do paciente, quanto na avaliação do pesquisador, visto que a graduação é feita com base em sintomas e limitações de atividades do paciente.

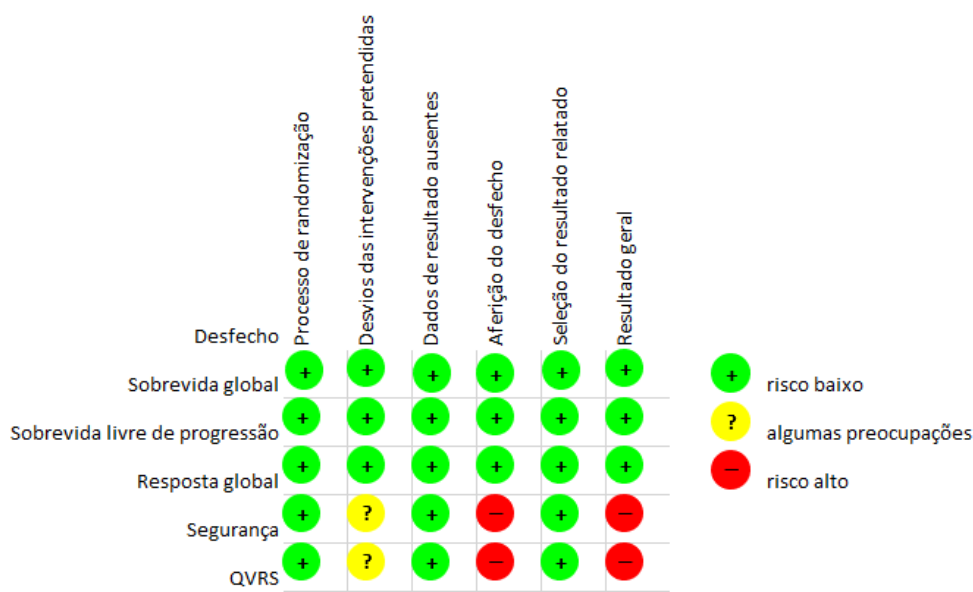


Figura 4. Avaliação do risco de viés

Fonte: Elaboração própria

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(20). Na avaliação do demandante (**Anexo 3**), os desfechos SG, ORR e segurança, reportados no estudo ENDEAVOR, foram considerados com alta confiança no efeito. Os desfechos SLP e QVRS foram considerados com moderada confiança no efeito. Para o julgamento do desfecho SLP o demandante incluiu as 12 publicações derivadas do estudo ENDEAVOR, e desta forma, descontou um ponto no domínio “evidência indireta”.

A Secretaria-Executiva procedeu à avaliação das evidências considerando apenas os resultados do estudo completo do ENDEAVOR, sem os resultados por subgrupos. Desta forma, considerou que a confiança na estimativa dos resultados foi alta para os desfechos SG, SLP, mortalidade e ORR. Eventos adversos de todos os graus ou grave foram considerados com moderada e baixa confiança na evidência, respectivamente. O desfecho QVRS não foi julgado pelo fato de seus resultados não terem alcançado o valor de diferença minimamente importante. Avaliação completa encontra-se no **Quadro 11**.

Quadro 11. Carfilzomibe e dexametasona comparado com bortezomibe e dexametasona no tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário

Certeza da evidência						Nº de pacientes		Efeito (IC 95%)	Certeza
N de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Carfilzomibe Dexametasona	Bortezomibe Dexametasona		
Sobrevida global (3 anos)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	464	465	HR 0,76 (0,63 a 0,92)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Certeza da evidência						Nº de pacientes		Efeito (IC 95%)	Certeza
N de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Carfilzomibe Dexametasona	Bortezomibe Dexametasona		
Sobrevida livre de progressão (2 anos)									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	464	465	HR 0,53 (0,44 a 0,65)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidade									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	464	465	RR 0,86 (0,76 a 0,98)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Taxa de resposta global (ORR)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	464	465	RR 1,23 (1,13 a 1,34)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos (todos os graus)									
1	ensaio clínico randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ²	463	456	RR 1,00 (0,98 a 1,01)	⊕⊕ BAIXA
Eventos adversos grave									
1	ensaio clínico randomizado	grave ¹	não grave	não grave	não grave	463	456	RR 1,50 (1,31 a 1,72)	⊕⊕⊕ MODERADA

IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; RR: risco relativo.

¹Desfecho julgado com alto risco de viés na aferição dos eventos adversos subjetivos. Os participantes e avaliadores não estavam cegados e isso pode ter influenciado o julgamento.

²O IC sobrepassa o efeito nulo. O risco de ocorrer um evento é igual nos dois grupos.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O estudo ENDEAVOR pode ser considerado de boa qualidade, incluiu comparador ativo (bortezomibe + dexametasona), o que é relevante nos estudos de comparação.

A mediana de sobrevida livre de progressão foi superior no grupo que recebeu carfilzomibe + dexametasona e se mostrou consistente nas análises de subgrupo. Carfilzomibe reduziu o risco de progressão ou morte em 47%. A sobrevida global, considerada como desfecho secundário, foi superior no grupo carfilzomibe (47,8 meses; IC95% 41,9 a não estimável) comparado ao bortezomibe (38,8 meses; IC95% 31,7 a 42,7), resultando em uma HR de 0,76 (IC95% 0,63 a 0,92; p= 0,017).

Os eventos adversos observados nos estudos, em geral, são passíveis de controle. Os eventos adversos hematológicos foram os mais frequentes. Neuropatia periférica foi o evento adverso mais frequente na redução de dose do medicamento e ocorreu principalmente nos pacientes que receberam bortezomibe (0,6% no grupo carfilzomibe *versus* 14,3% no grupo bortezomibe). Insuficiência cardíaca grau 3 ou superior, foi mais frequente no grupo carfilzomibe (6%) que no grupo bortezomibe (2%). Pacientes com cardiomiopatia ou histórico de insuficiência cardíaca podem requerer atenção especial.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) e custo-efetividade (ACE) desenvolvida para avaliar a relação de carfilzomibe associado a dexametasona em comparação ao tratamento com bortezomibe associado a dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, na perspectiva do SUS. Para este modelo econômico foram utilizados os dados do ensaio clínico randomizado de fase 3 – ENDEAVOR (21). A ACU e ACE foram avaliadas pela Secretaria-Executiva com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (35). No **Quadro 12** estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec.

Quadro 12 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Tipo de estudo	Custo-efetividade Custo-utilidade	Adequado
População do estudo e subgrupos	Pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Alternativas comparadas	Bortezomibe + dexametasona	Adequado. Conforme consta nas DDTs do mieloma múltiplo (8), bortezomibe é uma opção na recidiva.
Horizonte temporal	30 anos	Parcialmente adequado. Dados de estudos clínicos denotam sobrevida inferior a 20 anos. Horizonte temporal inferior a 20 anos já seria suficiente para contemplar todos os possíveis custos e benefícios da intervenção.
Taxa de desconto	5%	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ganho (AVG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado
Medidas da efetividade	SG SLP Tempo para descontinuação do tratamento	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram derivados aplicando os resultados de uma análise de mapeamento dos valores de utilidade do estado de saúde relatados por M. van Agthoven, 2004(36)	Parcialmente adequado. Os valores de utilidade poderiam ser derivados do estudo ENDEAVOR, o qual avaliou a qualidade de vida com o questionário EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20. Para tanto, é possível utilizar o algoritmo de mapeamento que relaciona as pontuações destes instrumentos aos

		valores de utilidade do EQ-5D (Proskorovsky et al, 2014 (37))
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos totais agregados, custos por componentes (custo de tratamento, manejo de EA, tratamentos subsequentes, monitoramento), custos por estados de saúde (pré-progressão, pós progressão)	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado

SUS: Sistema Único de Saúde. DDTs: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas. SG: sobrevida global. SLP: sobrevida livre de progressão. EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*. EA: eventos adversos

7.1.1 Estrutura do modelo e parâmetros clínicos

Na análise do caso base foram empregados os dados de tempo para descontinuação do tratamento, SLP e SG do estudo ENDEAVOR (21) e assim estimaram a proporção de pacientes em cada estado de saúde. O modelo de sobrevida particionado, com horizonte temporal de 30 anos, utilizou a estrutura da área sobre a curva com três estados que representariam a história natural do mieloma múltiplo e estão associados com custos e valor de utilidade (**Figura 5**). Todos os pacientes iniciam no estado sem progressão da doença (pré progressão) e podem permanecer nesse estado ou estão em risco de progressão ou morte. Pacientes cuja doença progrediu podem permanecer nesse estado ou estão em risco de morrer. Todos os pacientes que entram no estado pós-progressão, recebem outros tratamentos disponíveis: combinações contendo ciclofosfamida, talidomida, doxorubicina, melfalana, bendamustina, lenalidomida e dexametasona. Apesar de bendamustina e lenalidomida não estarem disponíveis no SUS, a presença no modelo não afetou o resultado da avaliação econômica ao testá-la sem estes medicamentos.

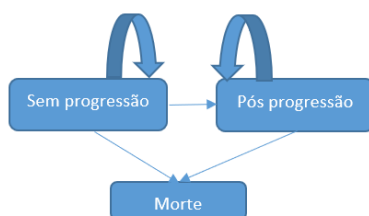


Figura 5. Estrutura do modelo

Fonte: Dossiê do demandante (modelo da avaliação econômica)(12)

As curvas de tempo para descontinuação do tratamento e SLP foram estimadas ajustando separadamente distribuições paramétricas com os dados do grupo carfilzomibe obtidos do estudo ENDEAVOR (21). A curva de SG foi

derivada do mesmo estudo, aplicando o efeito de tratamento relativo estimado em uma análise de eficácia separada para carfilzomibe *versus* bortezomibe. Para todos os resultados que exigiram ajuste de curva paramétrica e extrapolação, as distribuições padrão (Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generalizada e log-normal) foram consideradas e comparadas. A escolha da melhor parametrização levou em conta a função paramétrica com melhor ajuste do ponto de vista da análise estatística (critério de informação Akaike [AIC], e o critério Bayesiano de Schwarz [BIC]) e por inspeção visual.

Para as estimativas de recursos despendidos e de custos com eventos adversos (EAs), foram considerados os EAs reportados no estudo ENDEAVOR (21), sendo incluídos os EAs grau ≥ 3 com incidência $> 2\%$ em pelo menos um dos grupos de tratamento. A probabilidade mensal de ocorrer um EA foi calculada a partir da frequência e do tempo médio de exposição, reportados no estudo ENDEAVOR (**Tabela 5**). Essa probabilidade foi considerada constante ao longo da exposição ao tratamento e independente da resposta ao medicamento.

Tabela 5. Probabilidade mensal de EAs grau ≥ 3

Evento adverso	Carfilzomibe %	Bortezomibe %
neutropenia	0,17	0,19
anemia	0,86	0,65
trombocitopenia	0,78	1,22
leucopenia	0,02	0,06
neutropenia febril	0,07	0,06
linfopenia	0,24	0,26
diarreia	0,24	0,91
nausea	0,14	0,10
constipação	0,00	0,22
vômito	0,07	0,03
insuficiência cardíaca congestiva	0,17	0,03
hipertensão	0,56	0,16
evento tromboembólico	0,14	0,13
dispneia	0,36	0,22
fadiga	0,48	0,85
astenia	0,31	0,35
hipofosfatemia	0,12	0,10
hipercalcemia	0,00	0,00
neuropatia periférica	0,09	0,78
dor óssea	0,02	0,00
Infecções e infestações	0,83	0,85

Fonte: dossiê do autor, pag 104 (12)

O demandante inseriu no modelo os dados de utilidade obtidos do estudo de van Agthoven e col. (36). Embora esta avaliação econômica tenha descrito os valores de utilidade obtidos a partir do questionário de qualidade de vida EQ-5D, que é um dos instrumentos de preferência nos cálculos de QALYs, a população fonte não caracteriza a mesma população desta demanda. Uma opção plausível seria derivar os valores de utilidade do estudo ENDEAVOR, o qual avaliou a qualidade de vida com o questionário EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20. Utilizando o algoritmo de mapeamento descrito por Proskorovsky e col. (37), o qual relaciona as pontuações do EORTC QLQ-C30 e do QLQ-MY20 aos valores de utilidade

do EQ-5D, teríamos valores de utilidade ajustados, baseados em uma população alvo mais factível. Cabe aqui a ressalva de que não se trata de uma crítica e sim de um apontamento de que algo diferente poderia ser feito.

Como o demandante procedeu a este mapeamento e informou os valores no modelo, apenas não relatando-o no dossiê, para fins de tomada de decisão, a Secretaria-Executiva apresentará os resultados de QALY com ambos dados de utilidade.

Os decréscimos de utilidade devido aos EAs foram incluídos no modelo e geraram valores de desutilidade por ciclo, por grupo de tratamento, devido aos EAs.

7.1.2 Custos

Os seguintes parâmetros foram incluídos no modelo de custo-efetividade:

- Custo dos medicamentos para o tratamento inicial (estado livre de eventos) e pós-evento;
- Custo de administração do medicamento (tratamento inicial e posterior);
- Custo associado ao acompanhamento do paciente (consulta, exames);
- Custo dos eventos adversos.

O demandante informou o valor de R\$ 3.403,46 como sendo o valor proposto para incorporação. Este valor é inferior ao publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), preço de fábrica com ICMS de 18%, R\$7.265,25, publicado em 12/04/2022(Tabela 6)(38).

Tabela 6. Preços do carfilzomibe

Medicamento	Apresentação	PF ICMS 18%	PMVG ICMS 18%	Preço proposto
Carfilzomibe	60 mg pó liofilizado	R\$7.265,25	R\$ 5.701,04	R\$ 3.403,46

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 106 e CMED.

O demandante calculou a intensidade de dose relativa (IDR) com base nas doses reais informadas no estudo ENDEAVOR. A IDR foi definida como sendo a porcentagem correspondente à intensidade da dose real em relação à intensidade da dose planejada, refletindo assim, o impacto das reduções da dose e interrupções do tratamento, nos custos do mesmo.

Para os custos de carfilzomibe, o demandante adotou a posologia definida em bula, do regime semanal (70 mg/m²) com dexametasona, e valor médio de superfície corporal(SC =1,80 m²). Desta forma, na Tabela 7 constam os valores calculados com base nesta SC em relação à IDR.

Tabela 7. Custo do tratamento por ciclo, regime semanal 70 mg/m² (informação do demandante)

Tratamento	Carfilzomibe + dexametasona	Bortezomibe + dexametasona
Ciclo 1	R\$ 14.590,81	R\$ 5.224,65
Ciclo 2 em diante	R\$ 19.149,75	R\$ 5.224,65

Como a dose de 56 mg/m² é uma opção descrita em bula e foi utilizada no estudo ENDEAVOR, a Secretaria-Executiva acrescentou este dado na apresentação dos resultados e calculou os custos de carfilzomibe com dose “plena”, adotando a mesma SC de 1,80 m² (Tabela 8).

Tabela 8. Custo do carfilzomibe por paciente com SC 1,80 m² (Fonte do preço: proposta do demandante)

Posologia (ciclo de tratamento = 28 dias)			Custo por dose		Custo por ciclo		Custo anual (estimado para 12 ciclos)
			Ciclo 1	Ciclo 2 em diante	Ciclo 1	Ciclo 2 em diante	
Carfilzomibe Administração por via IV R\$ 3.403,46 por frasco-ampola de uso único, 60 mg	56 mg/m ²	Dose inicial: 20 mg/m ² (ciclo 1), dois dias consecutivos	R\$ 2.041,00	R\$ 5.717,00	R\$ 26.910,00 ¹	R\$ 34.304,00	R\$ 404.254,00
		Ciclo 2 em diante: 56 mg/m ² , dois dias consecutivos, semanalmente, por três semanas (D1,2,8,9,15,16)					
R\$ 56,72/mg	70 mg/m ²	Dose inicial: 20 mg/m ² (ciclo 1), D1	R\$ 2.041,00	R\$ 7.146,00	R\$ 16.333,00 ²	R\$ 21.438,00	R\$ 252.151,00
		Ciclo 2 em diante: 70 mg/m ² , 1 vez por semana, durante três semanas (D1,8,15)					

¹Ciclo 1: Dose inicial D1 + Dose subsequente D8,9,15,16

²Ciclo 1: Dose inicial D1+ Dose subsequente D8,15

O demandante baseou o custo do bortezomibe e demais terapias subsequentes no valor da autorização de procedimento ambulatorial (APAC), código 03.04.03.026-0 (quimioterapia de mieloma múltiplo – 2ª linha) – R\$ 5.244,65. Este valor representa o que é desembolsado pelo Ministério da Saúde para as unidades de saúde que atendem pacientes com MM refratário ou recidivado e é um valor fixo que independe de qual medicamento o paciente esteja recebendo.

Os custos referentes aos estados de saúde adotados no modelo e o uso de recursos para o tratamento ou manejo dos eventos adversos foram obtidos na literatura, microcusteio, do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e opinião de especialistas. Para os eventos adversos foram considerados os EAs ≥ 3 e os custos com tratamento hospitalar. Para o custo de fim de vida foi considerado o valor de R\$

1.176,97. Em relação a este valor, nota-se que o demandante informou como fonte, o código 03.03.13.006-7 (tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas), porém o valor informado no SIGTAP é de R\$ 71,65 por procedimento mensal, gerando incerteza quanto a este valor inserido no modelo.

7.1.3 Análises de sensibilidade

O demandante realizou análises de sensibilidade determinísticas usando valores alternativos para parâmetros selecionados do modelo, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Na ausência do IC, adotaram o erro padrão equivalente a $\pm 10\%$ da média e foi utilizado para estimar os limites inferior e superior. As análises de sensibilidade de diferentes parâmetros foram apresentadas por meio do diagrama de tornado.

Análise de sensibilidade probabilística com simulação de Monte Carlo foi executada em 2.000 interações. A cada parâmetro do modelo foi atribuída uma distribuição de probabilidade e em seguida gerados resultados de custo-efetividade associados à simulação simultânea de valores aleatórios da distribuição de cada um destes parâmetros. Também foi apresentada a análise de limiar, com curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

Os valores de utilidade foram variados com as distribuições beta. Assumiu-se que o uso de recursos em saúde e os custos seguem a distribuição gama.

Os custos de aquisição de medicamentos não foram variados, pois foram considerados certos. Apenas parâmetros que influenciam os custos de administração por ciclo foram variados.

7.1.4 Resultados da avaliação econômica

Os resultados da avaliação realizada pelo demandante em termos de desfechos clínicos, em um horizonte temporal de 30 anos, valor de utilidade baseado no estudo de van Agthoven e col. (36), e custos (**Tabela 7**) estão descritos na **Tabela 9**.

Tabela 9. Resultados da análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante, horizonte temporal de 30 anos, valores de utilidade do estudo de van Agthoven

	Carfilzomibe	Bortezomibe	Incremental
AV	5.40	4.04	1.36
QALY	4.15	2.96	1.19
Custo total	R\$ 321.332,00	R\$ 88.543,00	R\$ 232.789,00
	RCEI por AV		R\$ 170.882,00
	RCEI por QALY		R\$ 195.310,00

AV: anos de vida. QALY: anos de vida ajustado pela qualidade. RCEI: razão de custo-efetividade incremental
Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, página 113

Com base nos dados do demandante, carfilzomibe resulta em 1,36 anos de vida incrementais e 1,19 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais em comparação ao bortezomibe, a um custo incremental de R\$ 232.789,00 por

paciente. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) estimadas para carfilzomibe *versus* bortezomibe são de R\$ 170.882,00 por anos de vida e R\$ 195.310,00 por anos de vida ajustado pela qualidade.

Adicionalmente, a Secretaria Executiva reduziu o horizonte temporal para 10 anos, semelhante ao que consta no relatório de recomendação da Conitec para incorporação de bortezomibe (39), e aplicou os valores de utilidade derivados do estudo ENDEAVOR, mapeados com o algoritmo de Proskorovsky e col. (37), os quais constam no modelo de avaliação econômica submetido pelo demandante (**Tabela 10**).

Tabela 10. Resultados da análise de custo-efetividade, horizonte temporal de 10 anos, valores de utilidade derivados do estudo ENDEAVOR

	Carfilzomibe	Bortezomibe	Incremental
AV	4,21	3,50	0,71
QALY	2,92	2,28	0,63
Custo total	R\$ 319.499,00	R\$ 87.918,00	R\$ 231.581,00
RCEI por AV			R\$ 326.843,00
RCEI por QALY			R\$ 365.830,00

AV: anos de vida. QALY: anos de vida ajustado pela qualidade. RCEI: razão de custo-efetividade incremental
 Fonte: Adaptado do modelo de avaliação econômica submetido pelo demandante

Em um horizonte temporal de 10 anos, carfilzomibe resulta em incrementos de 0,71 anos de vida e 0,63 anos de vida ajustados pela qualidade em comparação ao bortezomibe, a um custo incremental de R\$ 231.581,00 por paciente. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) estimadas para carfilzomibe *versus* bortezomibe são de R\$ 326.843,00 por anos de vida e R\$ 365.830,00 por anos de vida ajustado pela qualidade.

7.1.5 Resultados das análises de sensibilidade:

Na análise de sensibilidade determinística, os principais parâmetros que influenciaram os resultados da avaliação econômica estão apresentados na **Figura 6**. O valor da área de superfície corporal foi o parâmetro que mais influenciou o resultado. Dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão também influenciaram os resultados.

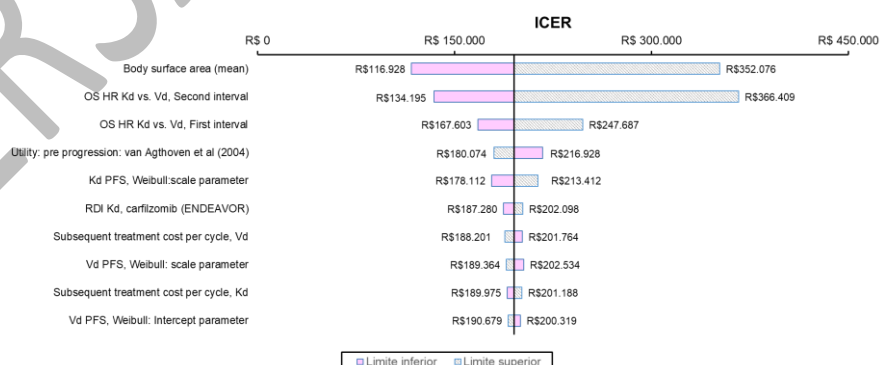


Figura 6. Diagrama de tornado
 Fonte: dossiê do demandante, página 114

Na análise de sensibilidade probabilística com 2.000 interações, as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade confirmaram os resultados do caso base, com carfilzomibe tendo maior probabilidade de ser rentável em relação ao bortezomibe para um limite de disposição a pagar próximo ao RCEI do caso base. O gráfico de dispersão de custo corroborou com o caso base em que carfilzomibe tem maior QALY e é mais caro que bortezomibe (Figura 7).

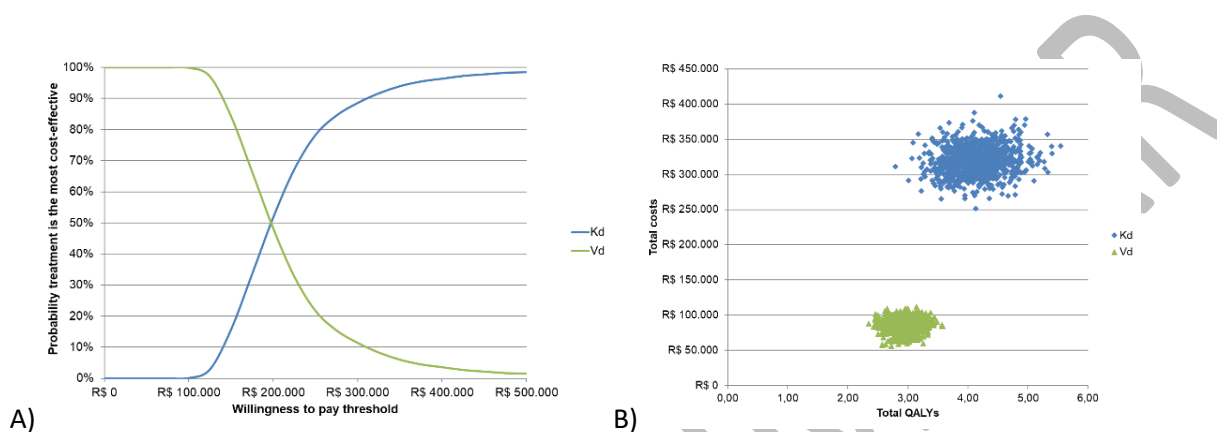


Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística. A) Curva de aceitabilidade de custo-efetividade B) gráfico de dispersão.
 Kd: carfilzomibe + dexametasona. Vd: bortezomibe + dexametasona
 Fonte: dossiê do demandante, página 115.

7.1.6 Limitações da avaliação econômica

A premissa do horizonte temporal de 30 anos parece superestimar o curso natural da doença, em especial, tendo em conta a população alvo desta demanda: pacientes refratários ou recidivados. A mediana de sobrevida global reportada no estudo ENDEAVOR foi de 47,6 meses com seguimento mediano de 37,5 meses (23). No estudo de Palumbo e col. (13) com mais de 4.400 participantes e mediana de seguimento de 46 meses, a mediana de sobrevida global foi de 83 meses (estágio II) e 43 meses (estágio III). No estudo de Hungria e col. com 1.112 pacientes brasileiros, a mediana de sobrevida global observada, foi de 26 meses (estágio III) e 65,5 meses (estágio II) (40). Em ambos os estudos, a mediana de sobrevida global para pacientes classificados com doença estágio I não havia sido alcançada no momento das análises.

Pode-se agregar a essa informação a expectativa de vida no Brasil (homens: 73 anos e mulheres: 80 anos)(41). Embora a escolha do horizonte temporal seja arbitrária, ao considerar a mediana de idade do estudo ENDEAVOR (65 anos [min;max 35-89 anos]) e do estudo de Hungria e col. com pacientes brasileiros (60,5 [min;max 28- 94 anos]), 30 anos parece não retratar a real expectativa de vida dos pacientes elegíveis ao tratamento proposto. No modelo de avaliação econômica submetida pelo demandante, o horizonte temporal teve impacto no RCEI (10 anos *versus* 30 anos).

7.2 Impacto orçamentário

O demandante realizou análise das estimativas de impacto orçamentário, simulando a incorporação de carfilzomibe em combinação com dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado.

7.2.1 População

Para estimar a população a ser inserida na avaliação de impacto orçamentário, o demandante consultou dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) referentes aos laudos de quimioterapia ambulatorial (SIA-AQ) de 2015 a 2020, e utilizou o filtro de classificação internacional de doenças (CID-10) referente ao mieloma múltiplo (C 90.0). A incidência da população elegível foi considerada estável ao longo de cinco anos do horizonte temporal, sendo estimada em 1.283 em cada ano.

7.2.2 Custos

O demandante considerou os mesmos valores descritos no modelo de custo-efetividade.

7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário

Com base na estimativa da população elegível, participação de mercado e custos de tratamento informados pelo demandante, o valor incremental da incorporação de carfilzomibe para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos, está descrito na **Tabela 11**.

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de carfilzomibe

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
1	1.283	R\$52.379.615	10%	R\$70.167.972	R\$17.788.356
2	1.283	R\$88.724.164	20%	R\$132.019.988	R\$43.295.823
3	1.283	R\$109.351.495	30%	R\$180.938.288	R\$71.586.793
4	1.283	R\$116.348.113	40%	R\$217.608.420	R\$101.260.307
5	1.283	R\$118.572.248	50%	R\$250.377.528	R\$131.805.280
Total em 5 anos		R\$ 485.375.635	---	R\$851.112.195	R\$365.736.559

¹ Bortezomibe+dexametasona. ²Carfilzomibe+dexametasona.

A incorporação de carfilzomibe implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 365 milhões em cinco anos.

7.2.4 Limitações da análise de impacto orçamentário

Embora a metodologia para a estimativa da população esteja descrita detalhadamente no dossiê submetido pelo demandante, a projeção da incidência ao longo dos cinco anos de horizonte temporal, estabelecendo uma incidência estável, pode não representar a realidade no país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes elegíveis ao tratamento.

Há de se considerar nos valores do impacto orçamentário, o convênio ICMS nº 132, publicado em 2021, que autoriza os Estados e o Distrito Federal a conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento do câncer. Carfilzomibe consta na relação de medicamentos, e estará sujeito a isenção a partir de janeiro de 2023(42). Deste modo, os resultados apresentados neste relatório podem estar superestimados. O demandante não informou se o preço proposto está acrescido de ICMS.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, recomendou em 2017, com base nos resultados do estudo ENDEAVOR, o uso de carfilzomibe com dexametasona como uma opção de tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que tenham recebido um tratamento prévio. Em 2020 houve revisão das orientações, sem novos estudos em relação à versão anterior, não alterando desta forma a decisão inicial (43).

Em 2017 a *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, avaliou e recomendou o uso de carfilzomibe com dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e que tenham recebido ao menos um tratamento anterior. Esta decisão tomou por base o aumento na sobrevida livre de progressão informada no estudo ENDEAVOR e o esquema de acesso do paciente (PAS), o qual melhora o custo efetividade do medicamento (44).

Na avaliação da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) – órgão que regula e supervisiona o setor de medicamentos em Portugal – carfilzomibe foi recomendado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo em combinação com lenalidomia e dexametasona e que receberam pelo menos um tratamento prévio. Para tanto, alguns critérios foram estabelecidos: para os pacientes que receberam tratamento prévio com bortezomibe, não houve progressão da doença durante o tratamento e que foram responsivos ao bortezomibe; nos pacientes com tratamento prévio com lenalidomida e dexametasona, não devem ter descontinuado o tratamento por eventos adversos, não houve progressão da doença durante os três primeiros meses de tratamento, e não houve progressão da doença sob uso de lenalidomida e dexametasona se esta associação fosse o tratamento mais recente; os pacientes devem apresentar ECOG ≤ 2 . O estudo de avaliação econômica utilizou a lenalidomida com dexametasona como comparador e demonstrou

que carfilzomibe é custo-efetivo, após negociações para utilização nos hospitais e entidades do serviço nacional de saúde (45).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomendou em 2017 o uso de carfilzomibe em combinação com dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado com bom *performance status* e que tenham recebido de uma a três terapias prévias. Para esta decisão, o comitê responsável pelas análises e recomendação consideraram satisfatório o benefício clínico obtido com carfilzomibe, baseado na melhora estatisticamente e clinicamente significativa da sobrevida livre de progressão, e tendência de melhor na sobrevida global, além da manutenção da qualidade de vida dos pacientes. Carfilzomibe não foi considerado custo efetivo na comparação com bortezomibe com dexametasona.

Na Austrália, carfilzomibe foi incluído na lista de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, o qual é parte do programa nacional de medicamentos do governo australiano. Carfilzomibe foi recomendado em 2016 para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário após receber pelo menos um tratamento prévio(46).

9. ACEITABILIDADE

Carfilzomibe é disponibilizado na forma injetável e não há nenhuma recomendação especial que o diferencie dos demais tratamentos atualmente disponíveis nas unidades de saúde que atendem os pacientes com mieloma múltiplo.

Como a única apresentação de carfilzomibe disponível no Brasil, é para administração IV, pacientes e instituições podem dar preferência ao bortezomibe em função da comodidade da administração subcutânea. A frequência de administração dos medicamentos diferem e também devem ser consideradas na aceitabilidade.

O perfil de eventos adversos é semelhante à de outros tratamentos empregados em pacientes com mieloma múltiplo.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Caso carfilzomibe seja incorporado no SUS, haverá necessidade de atualizar as DDTs do mieloma múltiplo, as quais encontram-se em fase de finalização de revisão.

Sendo o carfilzomibe um medicamento que não requer cuidados especiais em relação à administração, caso seja incorporado, não será necessário capacitação dos profissionais para o uso, bem como não requer adaptações significativas na prescrição médica ou manejo de eventos adversos.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivados ou refratários (MMRR) que receberam uma terapia prévia.

A busca foi realizada no dia 14 de abril de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Multiple Myeloma | Adult, Older Adult | Phase 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Multiple myeloma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se dez tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com MM recidivados ou refratários (**Quadro 13**).

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários.
Belantamabe mafodotin	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA e FDA Registrado (2020) Designação de droga órfã: FDA e EMA (2017)
Ciltacabtageno autoleucel	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Elranatamab	Modulador do receptor APRIL Modulador de CD-3	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Iberdomida	Inibidor da proteína Ikaros de ligação ao DNA; Inibidor de proteína Aiolos de ligação de dedo de zinco; Modulador de proteína cereblon	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Idecabtagene vicleucel (bb-2121)	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA e FDA Registrado (2021)
Isatuximabe	Inibidor de CD-38	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2021)

				EMA e FDA Registrado (2020)
Nivolumabe	Inibidor de PD-1	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Selinexor	Inibidor da exportina 1	Oral	Fase 3	Anvisa Sem registro FDA e EMA Registrado (2020)
Teclistamab	Modulador do receptor APRIL; Modulador CD3	Intravenosa Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Venetoclax	Inibidor da proteína Bcl-2	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.
APRIL – proteína ligante indutor de proliferação; PD-1 – proteína 1 da morte celular programada; Bcl-2 – linfoma de células B2.
Fonte: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

O belantamabe mafodotin é o primeiro da classe, e consiste em um anticorpo monoclonal anti-BCMA ligado ao agente desregulador de microtúbulos, monometil auristatina F (MMAF)(47). Os testes estão sendo realizados em pacientes adultos com MMRR que apresentavam doença progressiva após TACTH, alquilantes, inibidores de proteassoma e um anticorpo monoclonal anti-CD38(48). Até a última atualização desta seção, esse medicamento havia sido registrado nas agências FDA e EMA. É importante destacar que a aprovação de comercialização na União Europeia está condicionada ao fornecimento de mais evidências sobre o medicamento e todos os anos, a Agência analisará todas as novas informações disponibilizadas pela empresa e atualizará essa aprovação conforme seja necessário(49).

O ciltacabtageno autoleucel e o idecabtagene vicleucel são terapias baseadas em células T autólogas geneticamente modificadas (via vetor lentiviral) para expressar um anti-BCMA (B antígeno de maturação celular (CAR) com domínios de sinalização intracelular 4-1BB e CD3-zeta, para o potencial tratamento intravenoso (50). A primeira está sendo testada em dose única após indução da combinação de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona e, até a última atualização desta seção, não havia registro nas agências pesquisadas (51).

Já o idecabtagene vicleucel, recebeu aprovação nas Agências EMA e FDA em 2021, com indicação clínica para o tratamento de pacientes adultos com MM que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38 (48). Vale ressaltar que a aprovação concedida pela EMA está condicionada ao fornecimento de dados de seguimento de 24 meses sobre os participantes do estudo principal. Além disso, a empresa terá que realizar um estudo para comparar a terapia com a quimioterapia padrão nessa população (52).

O elranatamabe é um anticorpo biespecífico IgG totalmente humano direcionado ao antígeno de maturação de células CD3 e B (BCMA, membro da superfamília 17 do receptor do fator de necrose tumoral), para o potencial tratamento

subcutâneo do MM refratário (50). O estudo de fase 3 foi registrado na plataforma do ClinicalTrials.gov em agosto de 2021 e está em fase de recrutamento (53).

Iberdomida é uma droga imunomoduladora de pequenas moléculas relacionadas à talidomida que inibem a superprodução de TNF-alfa e angiogênese. Está sendo testada para o potencial tratamento oral do MM refratário e outras doenças. O estudo de fase 3 da iberdomida também foi registrado recentemente, mas ainda não está recrutando pacientes (54).

O isatuximabe é um anticorpo citolítico dirigido a CD38, registrado recentemente na Anvisa, indicado em combinação com pomalidomida (ainda sem registro na Anvisa) e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com MM que receberam pelo menos duas terapias anteriores incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma (55, 56).

Apesar do nivolumabe já possuir registro na Anvisa e nas demais agências para outras indicações clínicas, ainda está em fase de teste, combinado com pomalidomida e dexametasona, em pacientes adultos com MM que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma ou uma combinação dessas duas classes (48, 55-57).

O uso do medicamento selinexor, em combinação com dexametasona foi aprovado pelo FDA e EMA para o tratamento de pacientes adultos, com MMRR que receberam pelo menos quatro terapias anteriores e cuja doença é resistente a várias outras formas de tratamento, incluindo pelo menos a dois inibidores de proteassoma, a pelo menos dois agentes imunomoduladores e a um anticorpo monoclonal anti-CD38 (50, 55, 57). A agência europeia também estabeleceu a condição de fornecimento de mais dados acerca do selinexor para a aprovação de comercialização (58).

O teclistamabe é um anticorpo biespecífico que tem como alvo o antígeno de maturação de células CD3 e B (BCMA, membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral 17), para o potencial tratamento injetável intravenoso ou subcutâneo do mieloma múltiplo (50). O estudo NCT05083169 está sendo conduzido com o objetivo de comparar a eficácia do teclistamabe-daratumumabe com daratumumabe por via subcutânea em combinação com pomalidomida e dexametasona ou daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona. Até a última atualização desta seção o estudo estava em fase de recrutamento, com previsão de ser concluído em julho de 2024 (59).

O venetoclax também já possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações clínicas, contudo, até a última atualização dessa seção, ainda não possuía indicação em bula para pacientes com MM em nenhuma das agências pesquisadas nessa análise (55-57). Os estudos estão sendo conduzidos em pacientes adultos com MM que receberam pelo menos duas terapias anteriores incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma (48).

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema entre os dias 15/03/2022 e 28/03/2022, com registro de três inscrições. A definição das representantes titular e suplente ocorreu por sorteio, dando preferência às pessoas inscritas como pacientes. Durante a apreciação inicial do tema na 109ª Reunião da Conitec, realizada no dia 08/06/2022, na condição de paciente com mieloma múltiplo recidivado, o representante titular relatou que tem 56 anos de idade e foi diagnosticado com a doença aos 46 anos. Segundo ele, que é residente no interior de Goiás, o tratamento começou em dezembro de 2011, em uma unidade de saúde da rede privada na capital do estado. O paciente informou que, inicialmente, fez uso de talidomida, mas não obteve bons resultados e desenvolveu neuropatia. Desse modo, ele passou a utilizar bortezomibe e, em julho de 2012, realizou o primeiro transplante de medula óssea (TMO), permanecendo cinco anos em remissão da doença. O participante declarou não ter feito terapia de manutenção e consolidação nesse período. Ele relatou, ainda, que, em 2017, apresentou recidiva do mieloma múltiplo e fez uso de bortezomibe em associação a daratumumabe e dexametasona, obtendo remissão do câncer por, aproximadamente, sete meses. Entretanto, o paciente destacou que, em março de 2019, houve um novo retorno da doença e, nesse período, fez uso de carfilzomibe combinado com lenalidomida e dexametasona. De acordo com o participante, o tratamento foi bem-sucedido, possibilitando-lhe a realização do segundo TMO em outubro de 2019. Ele ressaltou ter realizado terapia de manutenção com ledalidomida, contudo, apresentou baixa de plaquetas e a administração do medicamento foi interrompida. Desse modo, relatou estar há dois anos sem necessidade de uso de medicamentos. Na perspectiva do paciente, a terapia com carfilzomibe não lhe causou efeitos colaterais ou eventos adversos, além disso, contribuiu para que, atualmente, tenha um cotidiano normal e com qualidade de vida. Ademais, na sua percepção, os pacientes do SUS precisam ter acesso a novas tecnologias, como o carfilzomibe, como opção terapêutica na rede pública.

O vídeo da 109ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/A6xErKCWxz8?t=1975>

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente existem oito medicamentos registrados no Brasil com recomendação para o tratamento do mieloma múltiplo nas DDTs publicadas em 2015, destes, apenas bortezomibe é igualmente inibidor de proteassoma como o carfilzomibe.

As cinco agências de ATS consultadas, recomendaram a inclusão deste medicamento no sistema de saúde dos respectivos países, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo em alguns casos.

A evidência científica apresentada foi obtida do estudo ENDEAVOR, o qual pode ser considerado de boa qualidade e incluiu comparador ativo (bortezomibe + dexametasona), o que é relevante para a avaliação de tecnologias em saúde. Na análise interina, os dados de sobrevida global ainda eram imaturos. As estimativas de sobrevida livre de progressão favoreceram o tratamento com carfilzomibe e mantiveram-se consistentes nas análises de subgrupos, incluindo os pacientes com alto risco citogenético. A magnitude absoluta de benefício na sobrevida livre de progressão foi de 9,3

meses em favor de carfilzomibe. Carfilzomibe reduziu o risco de progressão ou morte em 47% (HR 0.53; IC 0,44 a 0,65; $p < 0,0001$). Este efeito pode ser considerado clinicamente significativo.

Os dados de qualidade de vida relacionados à saúde sugerem que não houve piora no grupo que recebeu carfilzomibe, comparado ao grupo bortezomibe. Embora os resultados obtidos no estudo ENDEAVOR tendam a mostrar uma melhora em favor de carfilzomibe, a diferença mínima importante não foi alcançada em qualquer uma das escalas aplicadas aos pacientes.

Carfilzomibe está associado a eventos adversos graves. Eventos como anemia e hipertensão são manejáveis na prática, com redução de dose e uso de medicamentos. Tais eventos não são mais significativos do que os que ocorrem com outros antineoplásicos. A taxa de insuficiência cardíaca grau ≥ 3 foi superior no grupo que recebeu carfilzomibe (6%) comparada a 2% no grupo bortezomibe. Atenção especial deve ser dada a pacientes com cardiomiopatia ou histórico de insuficiência cardíaca, devido ao risco de complicações cardíacas, caso utilizem carfilzomibe.

Apesar da diferença significativa na frequência de neuropatia periférica grau 3 ou superior, ocorrendo mais nos participantes que receberam bortezomibe, por conta do risco de viés já apontado anteriormente, os dados devem ser interpretados com cautela.

Na avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade para avaliar a relação de carfilzomibe+dexametasona em comparação ao bortezomibe+dexametasona. Na análise do cenário base, em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,19 QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCEI) de R\$ 195.310,00 por QALY salvo. No cenário proposto pela Secretaria-Executiva, carfilzomibe resultou em incremento de 0,63 QALY, com RCEI de R\$ 365.830,00 por QALY salvo. A Secretaria-Executiva considerou que o horizonte temporal de 30 anos estava superestimando o curso natural da doença.

Na avaliação do impacto orçamentário, mesmo com o desconto apresentado pelo demandante, a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 365 milhões em cinco anos. A principal limitação da análise foi a estimativa da população.

Os resultados aqui apresentados sugerem eficácia e segurança do carfilzomibe na população elegível, porém, no horizonte temporal de 10 anos, com QALY < 1 , impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 17 milhões no primeiro ano de incorporação e R\$ 131 milhões no 5º ano da incorporação.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de junho de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de carfilzomibe para o tratamento de mieloma

múltiplo recidivado ou refratário no SUS. Os membros consideraram a evidência científica muito boa e favorável ao carfilzomibe, porém, o RCEI e o impacto orçamentário foram considerados muito altos para o tratamento de uma doença que já tem outras opções terapêuticas disponíveis no SUS.

VERSÃO PRELIMINAR

15. REFERÊNCIAS

1. Brige K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(3):225-36.
2. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of Sao Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120-5.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Paineis - Oncologia - Brasil [Internet] [cited 2021 15 Oct]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775416300951>.
4. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020: multiple myeloma 2020 [cited 2022 23 Março]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>.
5. European Cancer Information System [Internet]. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020, for all countries: multiple myeloma 2020 [cited 2022 23 Março]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-All%4-1,2%3-51%6-0,85%5-2020,2020%7-7,8%2-All%CEstByCountry%8-3%8-19-AE27%8-20-No%CEstBySexByCountry%8-3%8-19-AE27%8-1-1%CEstByIndiByCountry%8-3%8-19-AE27%8-20-No%CEstRelative%8-3%8-9-AE27%8-19-AE27%CEstByCountryTable%8-19-AE27>.
6. American Cancer Society [Internet]. Key statistics about multiple myeloma. 2021 [cited 2022 23 Março]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html#:~:text=Multiple%20myeloma%20is%20a%20relatively,men%20and%2015%2C600%20in%20women>.
7. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:14.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2015.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
10. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
11. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
12. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Kyprolis® (carfilzomibe) no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. 2022.
13. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
14. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):94.
15. Durie BG, Moreau P, Sonneveld P, Morgan GJ, Lahuerta JJ, Beksac M, et al. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15_suppl):8095-.
16. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
17. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Kyprolis (carfilzomibe). Bula do profissional (atualizada em 01/10/2021). Brasília: Anvisa, 2021.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021

19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
20. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
21. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
22. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017;31(6):1368-74.
23. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.
24. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(10):2501-4.
25. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017;31(1):115-22.
26. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(6):1364-74.
27. Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol*. 2018;36(2):463-70.
28. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, et al. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. *Int J Hematol*. 2019;110(4):466-73.
29. <Dimopoulos_2019_2 ENDEAVOR analise subgrupo_função renal.pdf>.
30. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):23.
31. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):522-30 e1.
32. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020;126(12):2791-801.
33. Facon T, Niesvizky R, Mateos MV, Siegel D, Rosenbaum C, Brinchen S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(21):5449-59.
34. Weisel K, Majer I, DeCosta L, Oriol A, Goldschmidt H, Ludwig H, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(1):37-46.
35. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
36. van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer*. 2004;40(8):1159-69.
37. Proskorovsky I, Lewis P, William CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:9.

38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação - CMED [Internet]. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas - preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Publicada em 16/04/2022 [cited 2022 Abr 21]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
39. Brasil - Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 557 - Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados. Setembro de 2020.
40. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(5):791-2.
41. Instituto Brasileiro de Geografia [Internet]. Agência IBGE notícias: Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. [cited 2022 08 abril]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>.
42. Ministério da Economia. Convênio ICMS Nº 132, DE 03 DE SETEMBRO DE 2021. Publicado no Diário Oficial da União de 08/09/2021.
43. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [cited 2022 13 Abr]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657>.
44. Scottish Medicines Consortium [Internet]. SMC nº 1241/17 [cited 2022 13 Abr]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1431/carfilzomib_kyprolis_final_july_2017_for_website.pdf.
45. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)[Internet]. Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento em Meio Hospitalar: Carfilzomib [cited 2022 13 Ab]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Kyprolis+%28carfilzomib%29+2018/ea5b0ad1-ed8c-411f-bbed-9fcb8d8d483b?version=1.0>.
46. The Pharmaceutical Benefits Scheme [Internet]. Public summary document: carfilzomib [cited 2022 14 Ab]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/carfilzomib-psd-november-2016.pdf>.
47. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):207-21.
48. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
49. European Medicine Agency. Blenrep. Authorization-details-section. [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blenrep>.
50. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: www.cortellis.com.
51. ClinicalTrials.gov. NCT04923893 [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923893>.
52. European Medicine Agency. Abecma. Authorization-details-section. [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abecma-epar-medicine-overview_pt.pdf.
53. ClinicalTrials.gov. NCT05020236 [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05020236>.
54. ClinicalTrials.gov. NCT04975997 [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975997>.
55. Food & Drug Administration [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: www.fda.gov.
56. Anvisa [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
57. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
58. European Medicine Agency. Nexpovio. Authorization-details-section. [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexpovio#authorisation-details-section>
59. ClinicalTrials.gov. NCT05083169 [Internet]. [cited 2022 Abril]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169>.

16. ANEXOS

Anexo 1. Estratégia de busca do demandante

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Multiple Myeloma"[Mesh] OR "Multiple Myeloma" OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples")	("carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis")	((([search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Mieloma Múltiplo" OR "Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiplo" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Disease, Kahler" OR "Kahler Disease" OR "Multiple Myelomas" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Myelomatoses" OR "Myelomatosis" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas")	("carfilzomibe" OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis")	-
CRD	Multiple Myeloma	(carfilzomib OR Kyprolis)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees</p> <p>#2 ("Plasma Cell Myeloma" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Disease, Kahler" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Multiple Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Myelomatoses" OR "Kahler Disease" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomas, Plasma Cel")</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	<p>#4 "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis"</p>	-
EMBASE	('multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma')	('carfilzomib'/exp OR 'alpha 2 (morpholinoacetyl)amino 4 phenylbutanoyl leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranyl carbonyl) butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [2 (morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Anexo 1. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexam Bortezomibe	Carfilzomil SLP		!	+	+	+	+	!	+
2	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexam Bortezomibe	Carfilzomil SG		!	+	+	+	+	!	!
3	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexam Bortezomibe	Carfilzomil Resposta		!	+	+	+	+	!	+
4	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexam Bortezomibe	Carfilzomil QVRS		!	+	+	-	+	-	-
5	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexam Bortezomibe	Carfilzomil Segurança		!	+	+	+	+	!	!
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventi
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

VERSÃO PRELIMINAR

Anexo 2. Avaliação da confiança na evidência – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

SLP

12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
----	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------

SG

6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Resposta

9	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

QVRS

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------

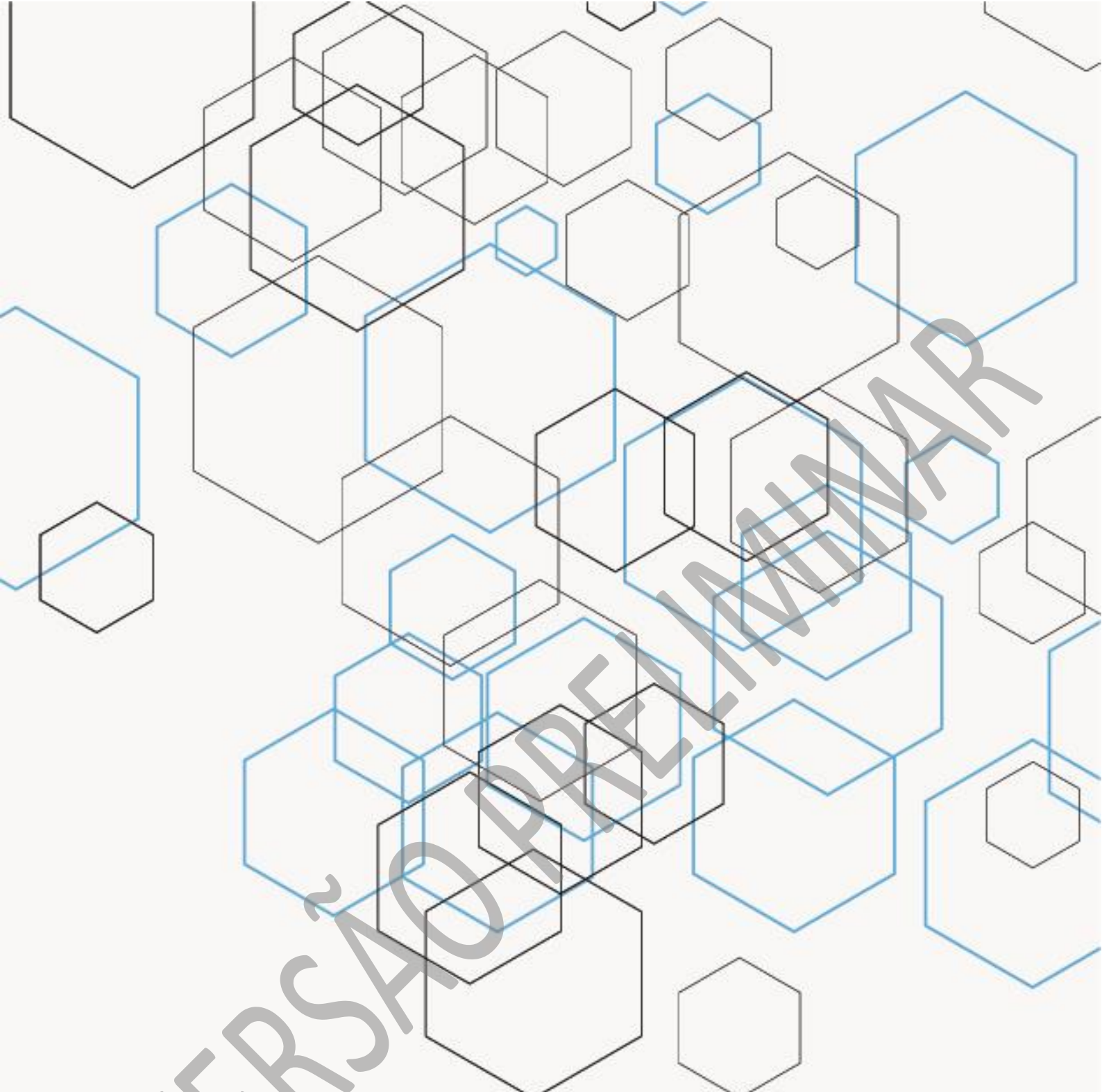
Segurança

12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
----	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

a. Diferenças entre as populações dos estudos incluídos em comparações indiretas e que não atendem à PICO para o comparador (ex: número de linhas de tratamento prévias).

b. Desenho de estudo aberto em desfecho auto reportado.



VERSÃO PRELIMINAR



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

www.conitec.gov.br

conitec@conitec.gov.br