

Brasília, DF | Maio de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

ão preliminar

Carfilzomibe

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

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Versão preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde - sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma 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, Conselho Federal de Medicina - CFM, Associação Médica Brasileira - AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia,

Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

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 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante	18
Tabela 2. Diferença média (mínimos quadrados ajustados) nas pontuações do QLQ-C30, QLQ-MY20 e avaliação funcional do FACT-GOG-Ntx	31
Tabela 3. Mediana de tempo para declínio de 10 pontos em domínios do	31
Tabela 4. Total de mortes e causas	33
Tabela 5. Probabilidade de EA grau ≥ 3 , frequência mensal.....	41
Tabela 6. Custo do tratamento por ciclo, regime semanal 70 mg/m ² (informação do demandante)	43
Tabela 7. Dose de carfilzomibe administrado 2x por semana	43
Tabela 8. Carfilzomibe administrado 1x por semana.....	44
Tabela 9. Custo do carfilzomibe, por paciente com SC 1,80 m ² , recebendo dose plena	45
Tabela 10. Resultados da análise de custo-efetividade.....	46
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de carfilzomibe	52

QUADROS

Quadro 1. Estadiamento Internacional Revisado e relação com as sobrevidas	13
Quadro 2. Medicamentos para o tratamento de mieloma múltiplo.....	15
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 4. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação e <i>outcomes</i> [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante	19
Quadro 5. Acrônimo PICOT com desfechos primários e secundários	19
Quadro 6. Características do estudo ENDEAVOR e análises por subgrupo	22
Quadro 7. Análise da sobrevida livre de progressão em subgrupos	29
Quadro 8. Carfilzomibe e dexametasona comparado com bortezomibe e dexametasona no tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário.....	36
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ..	39
Quadro 10. Características do estudo de análise do impacto orçamentário elaborada pelo demandante	48
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários	56

FIGURAS

Figura 1. Número de pacientes de acordo com a faixa etária.	12
Figura 2. Sobrevida livre de progressão	26
Figura 3. Sobrevida global: a) análise interina. b) dados finais atualizados	27
Figura 4. Avaliação do risco de viés	34
Figura 5. Número de pacientes com mieloma múltiplo acordo com a faixa etária	38

Figura 6. Estrutura do modelo.....	40
Figura 7. Diagrama de tornado	47
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística. A) Curva de aceitabilidade. B) Gráfico de dispersão.	48

Versão preliminar

SUMÁRIO

1. Apresentação	7
2. Conflitos de interesse	7
3. Resumo executivo.....	8
4. Introdução	11
5. Ficha técnica da tecnologia	16
6. Evidências clínicas	19
7. Evidências econômicas	37
8. Recomendações de outras agências de ATS	54
9. Monitoramento do horizonte tecnológico.....	55
10. Perspectiva do paciente	61
11. Considerações finais	64
12. Recomendação preliminar da Conitec.....	66
13. Referências.....	66
14. Anexos.....	70

Versão preliminar

1. Apresentação

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas submetidas em 08/02/2023 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular (ABHH) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de carfilzomibe em combinação com dexametasona 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

A autora declara não possuir conflito de interesse com a matéria.

Versão preliminar

3. Resumo executivo

Tecnologia: Carfilzomibe (Kyprolis®)

Indicação: mieloma múltiplo

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

Introdução: 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: 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 13 publicações. Na análise conduzida pela Secretaria Executiva foram consideradas 11 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; $p = 0,017$). 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 1,08 QALY, e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 116.595,00 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 188 milhões em cinco anos, se considerar a população elegível de 1283 pacientes, informada pelo demandante, ou R\$ 210 milhões, com a população estimada por regressão linear (1312, 1362, 1412, 1461, 1511 em cada ano). A principal limitação da análise foi a estimativa da população e o *market share* muito baixo nos primeiros anos de incorporação, o qual iniciou com 10% no primeiro ano, aumentando 10% a cada ano, alcançando o valor de 50% no 5º ano.

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 detectadas doze tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivados ou refratários. O belantamabe mafodotin, ciltacabtageno autoleucel e o idecabtagene vicleucel são moduladores do receptor APRIL; o elranatamabe, linvoseltamabe e teclistamabe, moduladores do receptor APRIL e de CD3; a iberdomida, inibidor da superprodução de TNF-alfa e da angiogênese; o isatuximabe, inibidor de CD-38; o mezigdomide, modulador da enzima cereblon 3; o selinexor, inibidor da exportina 1; o talquetamabe, modulador de CD3 e de C 5D do receptor acoplado à proteína G; o venetoclax, inibidor da proteína Bcl-2. Até o momento, apenas ciltacabtageno autoleucel e o teclistamabe possuem registro na Anvisa para a indicação.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 11 de 2023, objetivando a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 17 e 27 de abril de 2023, e contou com 61 pessoas inscritas. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma *on-line*, o qual foi gravado e posteriormente enviado a todos os inscritos. O representante titular contou que após o diagnóstico utilizou dois protocolos e realizou um transplante autólogo. Foram obtidos bons resultados, mas sem alcançar a remissão completa, o que só foi alcançado com o uso do carfilzomibe, que inicialmente foi combinado com dexametasona. Após quatro meses, teve acesso à lenalidomida, que foi então acrescentada ao carfilzomibe e à dexametasona. Após a realização de um segundo transplante autólogo, alcançou o valor referente a doença residual mínima. Porém, devido a uma alteração cromossômica de alto risco, a equipe médica optou por manter o uso dos medicamentos com doses reduzidas e intervalos de administração maiores.

Considerações finais: Esta demanda já havia sido anteriormente apreciada pela Conitec, em 2022. Nessa ocasião, os membros do Plenário recomendaram a não incorporação de carfilzomibe no SUS por não ser custo-efetivo e pelo alto valor de impacto orçamentário. Nesta ressubmissão, objeto deste relatório, não houve inclusão de novos dados clínicos. O preço do medicamento foi reduzido de R\$ 3.403,46 para R\$ 2.147,50, afetando os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. No horizonte temporal de 30 anos, com QALY 1,08, a RCEI ficou em R\$ 116.595,00/QALY e nos cálculos do impacto orçamentário, a incorporação de carfilzomibe resultaria em

valores incrementais de aproximadamente R\$ 9 milhões no primeiro ano, totalizando R\$ 188 milhões em cinco anos se considerar o *market share* do demandante (10% a 50%).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos reunidos na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de maio de 2023, 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 que a evidência clínica apresentada é de boa qualidade. No entanto, o Comitê de Medicamentos entendeu que o horizonte temporal utilizado na análise econômica não estava de acordo com a história natural da doença, e que o preço proposto para a tecnologia pode não ser custo-efetivo, sendo que uma redução no preço poderia resultar em uma RCEI mais favorável. Além disso, considerou que o impacto orçamentário apresentado pelo demandante estaria subestimado, por entender que o *market share* deveria refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS.

Versão preliminar

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). Dados do Observatório de Oncologia reportam 27.100 pacientes diagnosticados com MM no período de 2008 a 2017, atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS)(4).

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 (5). 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 (6). 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 (7). No Brasil ocorreram 2.889 mortes causadas pelo mieloma múltiplo em 2015, a maioria das mortes ocorreram na faixa etária de 60 a 79 anos (8).

Trata-se de uma doença que acomete principalmente idosos, porém, há uma parcela de adultos com idade inferior a 60 anos que também desenvolvem a doença. Na Figura 1 estão as distribuições de pacientes atendidos no SUS no período de 2008 a 2017, por faixa etária(4). A idade mediana dos pacientes ao diagnóstico é de 70 anos (9).

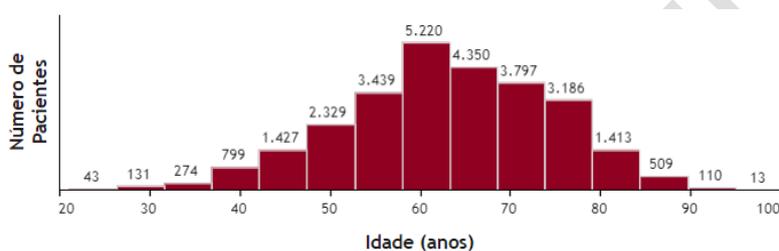


Figura 1. Número de pacientes de acordo com a faixa etária.

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 (10). Para identificação de lesões de órgãos alvo, são recomendados exames de sangue, radiológico, mielograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e citogenética (10).

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 (11):

- 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 e estadiamento

Na versão revisada das DDTs do MM (aguardando publicação), a qual já passou por consulta pública no período de 27/05/2022 a 15/06/2022 e foi apresentada na 111ª reunião ordinária a Conitec, realizada em 03/08/2022, adotou-se o sistema de estadiamento internacional revisado (R-ISS), onde os pacientes são classificados em alto risco, risco padrão e baixo risco (12). No Quadro 1 constam os critérios e as respectivas taxas de sobrevida para cada escore de risco.

Quadro 1. Estadiamento Internacional Revisado e relação com as sobrevidas

Classificação de risco	Critérios	Sobrevida global em 5 anos (%)	Sobrevida livre de progressão (meses)
I	β2 -microglobulina <3,5mg/L Albumina sérica ≥3,5g/dL Ausência de marcadores citogenéticos LDH normal	82	66
II	Sem critérios para classificar como I ou III	62	42
III	β2 -microglobulina ≥5,5mg/L Presença de t(4;14), t(14;16) ou del17p13 LDH acima do limite superior	40	29

LDH - lactato desidrogenase.

4.4 Tratamento recomendado

Na versão das DDTs do MM revisada em 2022 (aguardando publicação), constam algumas possibilidades terapêuticas (12). Dentre as recomendações para o tratamento de MM recidivado estão o transplante de células tronco

hematopoéticas (TCTH), repetição de agentes quimioterápicos citotóxicos utilizados previamente ou o uso de outros medicamentos não utilizados anteriormente (12). No Quadro 2 constam os medicamentos com atividade anti-mieloma, para uso combinado, descritos nas DDTs de MM (em verde) (12). 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 (13).

Versão preliminar

Quadro 2. Medicamentos para o tratamento de mieloma múltiplo

GRUPO/SUBGRUPO FARMACOLÓGICO							
Antineoplásicos					Glicocorticoide	Imunomoduladores (imunossuppressores)	Anticorpos monoclonais (anti-CD38 ou SLAMF7)
Agentes alquilantes	Inibidores de proteassoma	Compostos de platina	Antraciclina	Alcaloides			
Ciclofosfamida Melfalana	Bortezomibe Carfilzomibe Ixazomibe	Cisplatina	Doxorrubicina	Etoposideo Vincristina	Dexametasona Prednisona	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 (13). 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 (14).

Com a introdução de combinações de medicamentos mais efetivos nos últimos 15 anos, em especial, quando associados ao TCTH, 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 (15)

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 (16). Informações adicionais estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3. 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 (válido até 13/06/2016)

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. Kyprolis deve ser interrompido em casos de eventos cardíacos Grau 3 ou 4. O risco de insuficiência cardíaca é maior em pacientes \geq 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. 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.
Eventos adversos*	<u>muito comum/comum</u> : pneumonia, infecção do trato respiratório, bronquite, sepsis, herpes Zoster, infecção do trato urinário, gastroenterite, trombocitopenia, neutropenia, anemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia febril, hipocalcemia, redução do apetite, desidratação, hipercalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, ipoalbuminemia, hiperglicemia, insônia, ansiedade, confusão, tontura, neuropatia periférica, cefaleia, parestesia, hipoestesia, catarata, zumbido, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, hipertensão, trombose venosa profunda, hipotensão, 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, pirexia, edema periférico, astenia, fadiga, dor no peito, mal-estar, calafrios, elevação da proteína C reativa, elevação do ácido úrico, reação infusional.

5.1 Preço proposto para incorporação

Na Tabela 1 consta o preço proposto pelo demandante (ABHH), com anuência formalizada por meio de ofício assinado por representante da empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante

Medicamento	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG)²
Carfilzomibe 60 mg (frasco-ampola)	R\$ 2.147,50 por frasco	R\$ 4.804,29 por frasco	R\$ 4.026,75, em 11/02/2022

¹Lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (04/2023). Consultado o valor sem ICMS, pois carfilzomibe consta na relação de medicamentos sujeitos a isenção de ICMS (convênio ICMS nº 132, publicado em 2021).

²Menor valor em compras públicas realizadas no período de 17/10/2021 a 17/04/2023. Consulta realizada no Banco de Preços em Saúde (BPS) e base SIASG, em 17/04/2023.

Versão preliminar

6. Evidências clínicas

O objetivo desta parte do 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 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 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante

População	Adultos com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário, que receberam uma terapia prévia
Intervenção	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)

A Secretaria Executiva estruturou o PICOT descrito no Quadro 5 e analisou os estudos incluídos pelo demandante com base nesta informação.

Quadro 5. Acrônimo PICOT com desfechos primários e secundários

População	Adultos com mieloma múltiplo, recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia
Intervenção	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). A primeira busca foi conduzida até setembro de 2021, para elaboração do dossiê submetido em 2022. Para esta resubmissão, as buscas foram atualizadas, com

data de corte novembro de 2022. Não foram localizados novos estudos. A estratégia de busca completa foi informada no relatório publicado em setembro de 2022, disponibilizado no sítio eletrônico da Conitec¹. A Secretaria Executiva considerou a estratégia de busca adequada e em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde (17).

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 (18). A qualidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(19)

Como não houve inclusão de novos estudos nesta ressubmissão, o demandante apresentou as informações das 13 publicações reportadas no relatório nº 768, publicado em setembro de 2022, disponibilizado no sítio eletrônico da Conitec. Com base na pergunta clínica e nos elementos PICOT, a Secretaria Executiva manteve sua opinião acerca das publicações incluídas, descritas na seção a seguir.

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas 11 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (ECR) que corresponde ao estudo principal - ENDEAVOR, uma revisão sistemática com comparação indireta e um estudo de comparação indireta ajustado por correspondência (MAIC).

Dimopoulos et al., 2016 - estudo ENDEAVOR (20)

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

¹ Relatório de recomendação nº 768. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_768_carfilzomibe_mieloma_final.pdf

múltiplo recidivado ou refratário. Para o desfecho primário, os autores elencaram a sobrevida livre de progressão. Para o desfecho secundário, elencaram: sobrevida global, resposta global, eventos de neuropatia periférica grau 2 e eventos adversos gerais. 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). No

Quadro 6 estão as principais características do estudo ENDEAVOR e das análises de subgrupo.

Quadro 6. Características do estudo ENDEAVOR e análises por subgrupo

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)	929
	Chng WG, 2017	Analisar resultados de subgrupo com base no risco citogenético dos participantes		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	785
	Dimopoulos MA, 2017	Apresentar os resultados da análise interina de sobrevida global		<u>Comparador:</u> Bortezomibe 1,3 mg/m ² (D1, D4, D8, D11)	929
	Ludwig H, 2017	Apresentar os resultados de qualidade de vida relacionada à saúde		Dexametasona 20 mg VO ou IV (D1, D2, D4, D5, D8, D9, D11, D12)	929

	Moreau P, 2017	Analisar os resultados de subgrupo com base na quantidade de tratamento prévio		Ciclos de 21 dias	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

Dhakal et al., 2020 (21) - revisão sistemática com metanálise 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 metanálise 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 resultou na maior probabilidade de ser seguro (mediana de eventos adversos 1,6; SUCRA 0,68). Do mesmo modo, na avaliação

Versão preliminar

da eficácia, a metanálise em rede sugere que entre as combinações com dois medicamentos, carfilzomibe e dexametasona seja o melhor regime terapêutico (HR 0,34; IC 95% 0,25 a 0,47; SUCRA 0,55). Para estas análises foram utilizados os dados do estudo ENDEAVOR em comparação com outras combinações de medicamentos.

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 em bula aprovada pela agência reguladora europeia. 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, com magnitude de

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

benefício absoluto de 9,3 meses (HR 0,53 [IC95% 0,44 a 0,65]; $p < 0,0001$; **Erro! Fonte de referência não encontrada.**)(20).

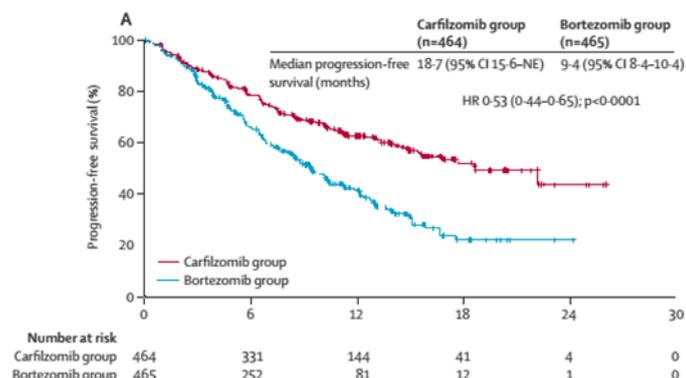


Figura 2. Sobrevida livre de progressão
 Fonte: Dimopoulos et al., 2016 (20)

Com 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 (IC 95% 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; $p = 0,010$; **Erro! Fonte de referência não encontrada.**a)(22). Não foi observada diferença na sobrevida global entre os grupos ao analisa-la em pacientes em que a doença progrediu (22).

Com mediana de seguimento 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; $p = 0,017$; **Erro! Fonte de referência não encontrada.**b)(23).

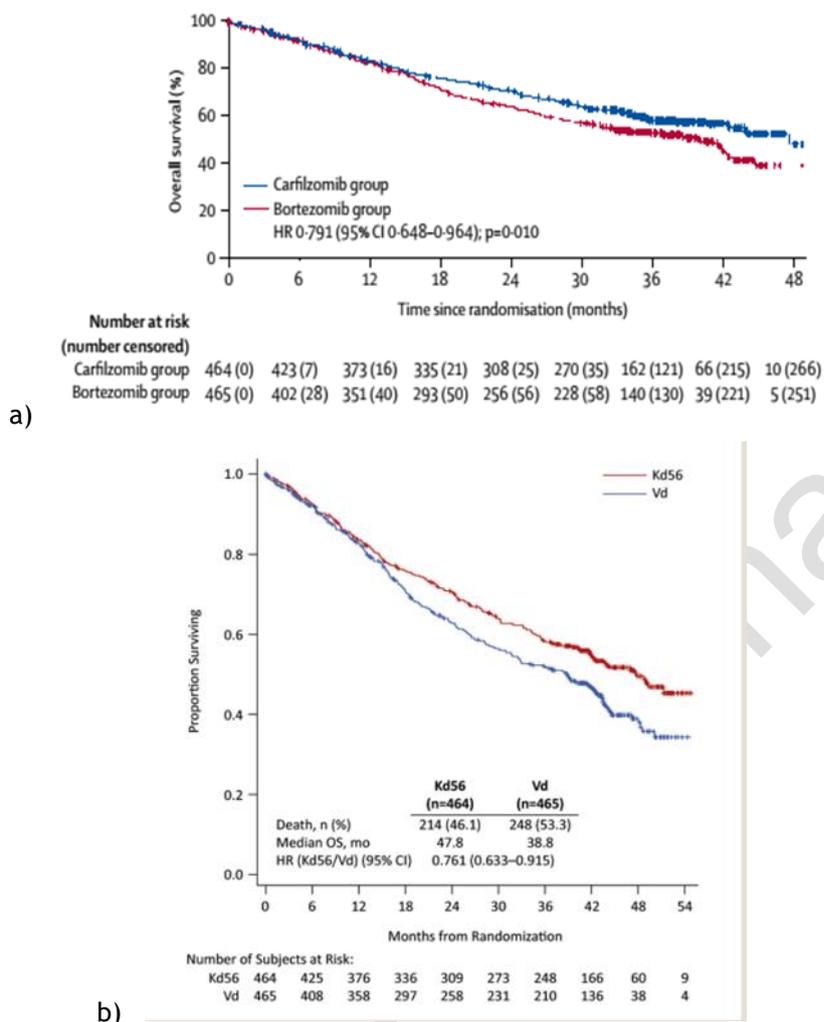


Figura 3. Sobrevida global: a) análise interina. b) dados finais atualizados
 Fonte: Dimopoulos et al., 2017, Orlowski et al., 2019(23)

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 (22).

Foram realizadas algumas análises *post hoc* para verificar a sobrevida livre de progressão em subgrupos. Os resultados constam no

Quadro 7 e o efeito de carfilzomibe sobre a SLP foi consistente nos subgrupos.

Versão preliminar

Quadro 7. Análise da sobrevida livre de progressão em subgrupos

Subgrupos		Carfilzomibe+dexametasona Mediana de SLP	Bortezomibe+dexametasona Mediana de SLP	HR (IC95%)
Risco citogenético (24)	Alto	8,8 meses	6,0 meses	0,646 (0,453 a 0,921; p=0,0075)
	Padrão	Não estimável	10,2 meses	0,439 (0,333 a 0,578; p<0,0001)
Idade(25)	< 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(26)	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 (28). Nas análises de comparação indireta observou-se que a sobrevida livre de progressão no grupo que recebeu carfilzomibe foi superior ao bortezomibe, tanto se administrado em 8 ciclos (HR 1,36; IC 95% 1,01 A 1,81), quanto em períodos superiores (HR 1,79; 1,36 a 2,34).

Nos ciclos 1 a 8, o risco de progressão da doença 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). Acima de 8 ciclos, a redução no risco de progressão da doença foi estimada em 60% (HR 0,40; IC 95% 0,26 a 0,63) (28).

Taxa de resposta global (ORR)

No estudo ENDEAVOR, 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 em uma *odds ratio* de 2,03 (IC95% 1,52 a 2,72); $p < 0,0001$). A Secretaria-Executiva calculou o risco relativo (RR) e o efeito absoluto, o qual resultou em um RR de 1,23 (IC 95% 1,13 a 1,34) e na estimativa de ocorrer o desfecho em 775 pacientes em 1000, no grupo que receber carfilzomibe, e 630 em 1000, no grupo que receber bortezomibe, resultando em uma diferença de 145 pacientes a mais em 1000 (IC 95% 82 a 214 a mais em 1000).

A mediana de duração da 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 (20).

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 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 (29).

As diferenças médias nas pontuações com significância estatística 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 (29).

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 (-4,3 a -0,39; p=0,0186)
efeitos adversos	-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 (29)

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)(29).

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

Domínios	Carfilzomibe	Bortezomibe	Hazard ratio (IC95%)
	Meses	Meses	
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 (29)

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

No estudo ENDEAVOR, a mediana de duração 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).

A Secretaria Executiva calculou o risco relativo com base nos resultados dos eventos adversos graves (23). Carfilzomibe oferece maior risco na ocorrência dos eventos adversos graves em relação ao bortezomibe (RR 1,50; IC 95% 1,31 a 1,72).

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 5.

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 (22)

6.5 Avaliação do risco de viés

Na avaliação do risco de viés do ensaio clínico incluído, 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 A).

A avaliação da Secretaria Executiva consta na Figura 4. No domínio “processo de randomização”, 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, a Secretaria Executiva julgou 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.

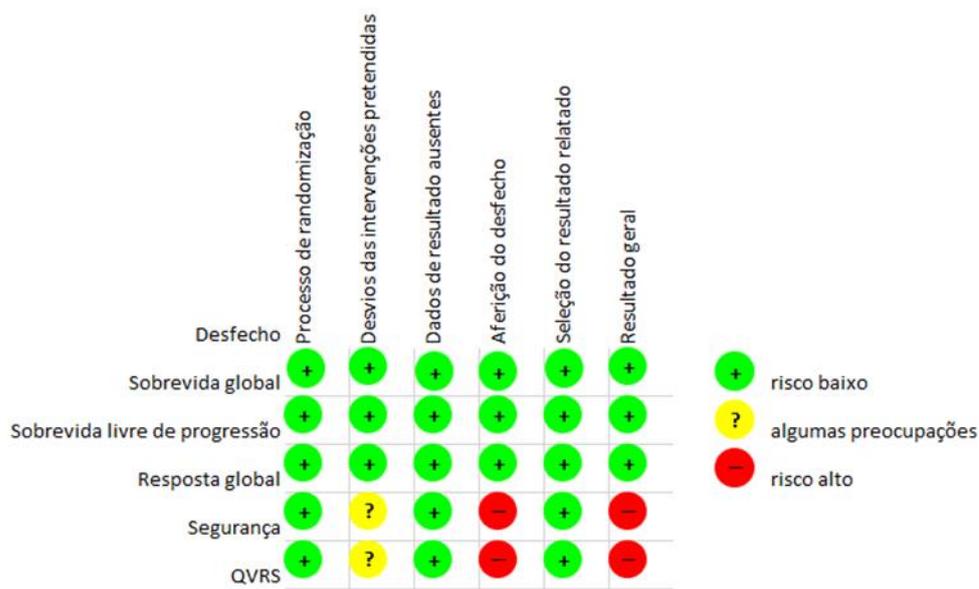


Figura 4. Avaliação do risco de viés

Fonte: Elaboração própria

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

O demandante avaliou a certeza das evidências utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(19). Foram considerados os desfechos SG, ORR e segurança, reportados no estudo ENDEAVOR, 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, rebaixou um nível 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 do efeito foi alta para os desfechos SG, SLP, mortalidade e ORR reportados por Orłowski e col. (2019), e Dimopoulos e col (2016). Eventos adversos de todos os graus ou grave foram classificados 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. A avaliação do demandante encontra-se no Anexo B. No Quadro 8 está a avaliação da Secretaria Executiva.

Versão preliminar

Quadro 8. Carfilzomibe e dexametasona comparado com bortezomibe e dexametasona no tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário

Certeza da evidência						Nº de pacientes		Efeito relativo (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
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	214/464	248/465	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	357/464	293/465	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 por conta da 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% dos participantes. 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. Carfilzomibe oferece maior risco na ocorrência dos eventos adversos graves em relação ao bortezomibe (RR 1,50; IC 95% 1,31 a 1,72).

7. Evidências econômicas

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) e custo-efetividade (ACE) desenvolvida para avaliar carfilzomibe associado a dexametasona em comparação ao tratamento disponibilizado no SUS -

bortezomibe + dexametasona, em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado.

Para este modelo econômico, foram utilizados os dados do ensaio clínico randomizado de fase 3 - ENDEAVOR (20). A Secretaria-Executiva analisou o modelo com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (30).

Na primeira submissão desta demanda, em 2022, a Secretaria-Executiva questionou o horizonte temporal de 30 anos, considerando o curso natural da doença, a mediana de idade ao diagnóstico (69 anos) no estudo pivotal, a expectativa de vida no Brasil e as medianas de sobrevida global em três estudos adicionais. Em resposta, na submissão atual, o demandante justificou que esse horizonte temporal corresponderia ao impacto de carfilzomibe na sobrevida dos pacientes. Adicionalmente, o horizonte temporal inferior a 30 anos, desconsideraria o impacto do tratamento em pacientes adultos jovens.

Considerando o número de pacientes por faixa etária atendidos no SUS³ no período de 2008 a 2017 (Figura 5), e levando em conta que pacientes mais jovens poderiam sobreviver por mais tempo, a Secretaria Executiva considerou aceitável o horizonte temporal de 30 anos, por inserir no modelo todas as possibilidades atribuídas à incorporação de carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo no longo prazo, refletindo a heterogeneidade etária de quem é acometido pela doença.

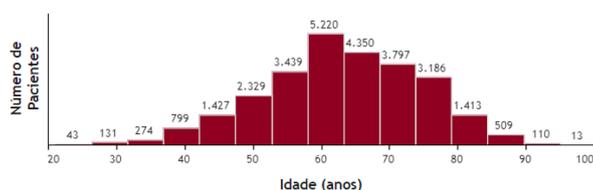


Figura 5. Número de pacientes com mieloma múltiplo acordo com a faixa etária

³ Observatório de oncologia [Internet]. Epidemiologia do mieloma múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. Acesso em Abril 2023. Disponível em: www.observatoriodeoncologia.com.br

No Quadro 9 estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Quadro 9. 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. Consta nas DDTs do mieloma múltiplo (10)
Horizonte temporal	30 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (AVG) Anos de vida ganhos livres de progressão Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Tempo para descontinuação do tratamento	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram derivados do estudo ENDEAVOR, aplicando o algoritmo de mapeamento específico para os instrumentos utilizados no estudo para pacientes com MM	Adequado
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), microcusteio	Adequado
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Markov	Adequado

Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado
---	--	----------

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 (20, 23) 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 6). 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, doxorrubicina, melfalana, e prednisona.



Figura 6. Estrutura do modelo

Fonte: Dossiê do demandante (modelo da avaliação econômica)

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 (20). 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 (20), 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 de EA grau ≥ 3 , frequência mensal

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
vomito	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 105.

O demandante inseriu no modelo os dados de utilidade derivados do estudo de ENDEAVOR, para os quais, por meio de algoritmo de mapeamento⁴, os resultados foram estimados em valor de utilidade do EQ-5D.

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

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\$ 2.147,50 como sendo o proposto para incorporação, com anuência formalizada pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda, detentora do registro do medicamento no Brasil. Este valor é inferior ao publicado em 12/04/2023 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), preço de fábrica (PF) com ICMS 0%, R\$ 6.122,45 (31). Adotou-se o PF com ICMS 0% porque carfilzomibe consta na relação de medicamentos sujeitos a isenção de ICMS, e conforme previsto no convênio ICMS nº 132, publicado em 2021, os Estados e o Distrito Federal podem conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento do câncer.

O demandante calculou a intensidade de dose relativa (IDR) com base nas doses reais informadas no estudo ENDEAVOR (20). A IDR foi definida como sendo a porcentagem correspondente à intensidade da dose real em relação à

⁴ Proskorovsky I, Lewis P, William CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. Health Qual Life Outcomes 2014; 12: 35.

intensidade da dose planejada, refletindo assim, o impacto das reduções da dose e interrupções do tratamento nos custos do mesmo.

Para os custos com carfilzomibe, o demandante adotou a posologia definida em bula, com regime semanal, administrado uma única vez na semana, com dose de 70 mg/m² e associado à administração de dexametasona. Para os cálculos da dose a ser administrada, adotou o valor médio de superfície corporal (SC =1,80 m²). Na Tabela 6 constam os valores calculados com base nesta SC em relação à IDR. Para o custo de bortezomibe ou qualquer outra terapia subsequente, adotaram o valor informado no SIGTAP para reembolso de APAC com procedimento “quimioterapia de mieloma múltiplo - 2ª linha” (03.04.03.026-0).

Tabela 6. Custo do tratamento por ciclo, regime semanal 70 mg/m² (informação do demandante)

Tratamento	Carfilzomibe + dexametasona	Bortezomibe + dexametasona
Ciclo 1	R\$ 9.207,26	R\$ 5.224,65
Ciclo 2 em diante	R\$ 12.083,84	R\$ 5.224,65

Apesar de o demandante ter informado no dossiê que o custo do bortezomibe seria baseado no valor da APAC e corresponderia ao custo mensal de tratamento, no modelo aplicaram uma fórmula que gerou valor inferior ao da APAC (R\$ 4.806,25). Para fins de tomada de decisão, a Secretaria Executiva calculou o resultado final aplicando ambos valores: APAC (R\$ 5.224,65), o qual independe de SC, frequência de administração, ou dose do protocolo e o calculado pelo demandante (R\$ 4.806,25)

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 e calculou os custos de carfilzomibe com dose “plena”, adotando a mesma SC de 1,80 m², e ciclo composto por três semanas de administração. Nas Tabelas 7 e 8, constam as doses por ciclo, informadas em bula, utilizadas para os cálculos. Na Tabela 9 constam os valores calculados.

Tabela 7. Dose de carfilzomibe administrado 2x por semana

	Ciclo 1						Não administra medicamento
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		
	Dia 1	Dia 2	Dia 8	Dia 9	Dia 15	Dia 16	
Dose (mg/m ²)	20	20	56	56	56	56	
	Ciclo 2 em diante						Não administra medicamento
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		
	Dia 1	Dia 2	Dia 8	Dia 9	Dia 15	Dia 16	
Dose (mg/m ²)	56	56	56	56	56	56	

Tabela 8. Carfilzomibe administrado 1x por semana

	Ciclo 1				Não administra medicamento
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	
	Dia 1	Dia 8	Dia 15		
Dose (mg/m ²)	20	70	70		
	Ciclo 2 em diante				Não administra medicamento
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	
	Dia 1	Dia 8	Dia 15		
Dose (mg/m ²)	70	70	70		

Tabela 9. Custo do carfilzomibe, por paciente com SC 1,80 m², recebendo dose plena (Fonte do preço: proposta do demandante)

Posologia (ciclo de tratamento: 28 dias)		Custo por semana de tratamento			Custo por ciclo		Custo anual (estimado 12 ciclos)
		Ciclo 1 (semana 1)	Ciclo 1 (semana 2,3)	Ciclo 2 em diante	Ciclo 1	Ciclo 2 em diante	
Carfilzomibe (IV) R\$ 2.147,50 por frasco-ampola de 60 mg	Carfilzomibe duas vezes por semana	R\$ 2.577,60	R\$ 7.160,00	R\$7.16000	R\$ 16.897,60	R\$21.480,00	R\$ 253.177,60
	Carfilzomibe uma vez por semana	R\$ 1.288,80	R\$ 4.510,00	R\$ 4.510,00	R\$ 10.308,80	R\$ 13.530,00	R\$ 159.138,80

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, micro custeio, 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\$ 71,65, referente ao procedimento “tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas” que consta no SIGTAP (código 03.03.13.006-7).

7.1.3 Análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros do modelo foram variados individualmente entre seus valores mínimos e máximos, baseados nos intervalos de confiança de 95%, descritos na literatura. Para os parâmetros em que não havia esse valor descrito, o demandante estabeleceu uma variação de $\pm 10\%$ do valor da média. Os resultados foram apresentados na forma de um diagrama de tornado.

Análise de sensibilidade probabilística com simulação de Monte Carlo foi executada em 2.000 simulações. Foram escolhidas distribuições Gamma para custos de manejo dos EA e frequência de uso dos recursos para acompanhamento dos pacientes (consultas e exames); distribuições Beta para valores de utilidade, custos dos tratamentos, taxa de pacientes utilizando recursos para acompanhamento.

Os resultados foram apresentados na forma de um gráfico de dispersão e aceitabilidade.

7.1.4 Resultados da avaliação econômica

A análise realizada pelo demandante mostrou que o uso de carfilzomibe no tratamento do mieloma múltiplo apresenta maior custo incremental (R\$ 129.443,00), e uma efetividade incremental de 1,08 anos de vida ajustados por qualidade (QALY), na comparação com bortezomibe. Com esses dados, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 119.986,00/QALY (Tabela 10).

Na análise realizada pela Secretaria-Executiva em que o custo do tratamento com bortezomibe mensal corresponde ao valor de R\$ 5.224,65, equivalente ao valor fixo de reembolso mensal da APAC, o custo incremental com carfilzomibe foi de R\$ 125.786,00 e uma RCEI de R\$ 116.595,00 (Tabela 11).

Tabela 10. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante, horizonte temporal 30 anos.

	Carfilzomibe	Bortezomibe	Incremental
AV	5,40	4,04	1,36
QALY	3,70	2,62	1,08
Custo total	R\$ 217.104,00	R\$ 87.661,00	R\$ 129.443,00
	RCEI por AV		R\$ 95.019,00
	RCEI por QALY		R\$ 119.986,00

AV: anos de vida. QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, página 114

Tabela 11. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pela Secretaria-Executiva, horizonte temporal 30 anos.

	Carfilzomibe	Bortezomibe	Incremental
AV	5,40	4,04	1,36
QALY	3,70	2,62	1,08
Custo total	R\$ 217.104,00	R\$ 91.318	R\$ 125.786,00
	RCEI por AV		R\$ 92.334,00
	RCEI por QALY		R\$ 116.595,00

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 7. O valor da área de superfície corporal e sobrevida global foram os parâmetros que mais influenciaram o resultado.

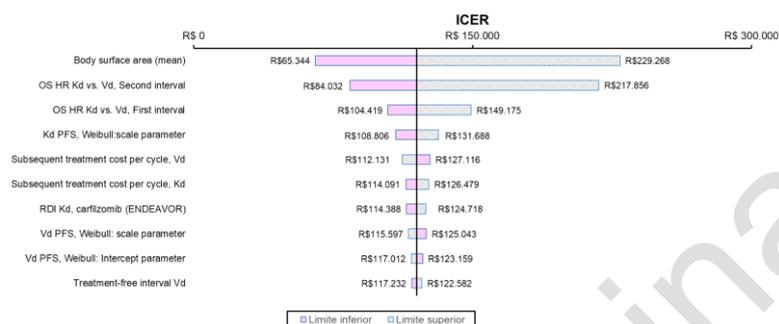
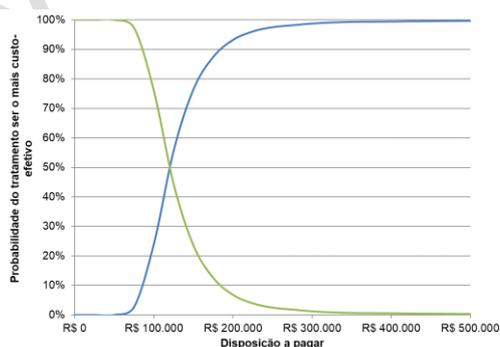


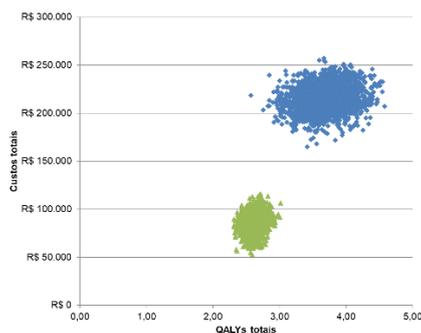
Figura 7. Diagrama de tornado
Fonte: dossiê do demandante, página 115

Na análise de sensibilidade probabilística, nas curvas de aceitabilidade (Figura 8A), se considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, no valor de R\$ 40.000,00 por QALY, menos de 3% das simulações seriam consideradas custo-efetiva com carfilzomibe. Se considerar que o mieloma múltiplo é uma doença grave, e adotar o limiar alternativo de R\$ 120.000,00 por QALY, aproximadamente 50% das simulações com carfilzomibe estariam nesse limiar de custo-efetividade. No limiar de R\$ 175.000,00, aproximadamente 80% das simulações seriam custo-efetiva.

No gráfico de dispersão, carfilzomibe possui maior QALY e é mais caro que bortezomibe (Figura 8B).



A)



B)

Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística. A) Curva de aceitabilidade. B) Gráfico de dispersão.

Kd: carfilzomibe + dexametasona. Vd: bortezomibe + dexametasona
Fonte: dossiê do demandante, página 116.

7.1.6 Limitações da avaliação econômica

Para esta ressubmissão, o demandante aplicou os valores de utilidade derivados do estudo ENDEAVOR, mapeados com o algoritmo de Proskorovsky, conforme sugerido na análise da Secretaria Executiva em 2022.

Considerando que na submissão anterior (2022), a principal limitação apontada pela Secretaria Executiva foi a respeito do horizonte temporal de 30 anos, e que nesta ressubmissão o demandante apresentou justificativa para tal, não há novas limitações.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante calculou as estimativas de impacto orçamentário, simulando a incorporação de carfilzomibe em combinação com dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado atendidos no SUS.

No Quadro 10 estão descritas as principais características da análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.

Quadro 10. Características do estudo de análise do impacto orçamentário elaborada pelo demandante

Parâmetro	Especificação
Perspectiva	SUS
Custos incluídos	Custos totais agregados, custos por componentes (custo de tratamento, manejo de EA, tratamentos subsequentes, monitoramento), custos por estados de saúde (pré-progressão, pós progressão), microcusteio
Horizonte temporal	Cinco anos
Market-share	1º ano: 10% 2º e 3º ano: incremento de 10%
Comparador	Bortezomibe+dexametasona
População	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário

Conforme informado na seção “avaliação econômica”, a Secretaria Executiva considerou o valor do tratamento com bortezomibe conforme valor do procedimento registrado no SIGTAP para reembolso da APAC referente à quimioterapia de mieloma múltiplo - 2ª linha, o qual independe de qual medicamento o paciente fará uso. Assim, para os cálculos, o valor foi ajustado de R\$ 4.806,25 (informado pelo demandante) para R\$ 5.224,65 (valor da APAC).

O demandante informou o valor de R\$ 2.147,50 como sendo o proposto para incorporação de carfilzomibe, com anuência formalizada pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda, detentora do registro do medicamento no Brasil.

O demandante priorizou no dossiê o impacto orçamentário referente a três anos de horizonte temporal, com a justificativa de que a entrada de novas tecnologias, já disponíveis no Brasil, modificaria esse impacto orçamentário, tornando o valor após três anos mais incerto. Em atendimento às Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil, a Secretaria Executiva incluiu o resultado projetado para o período de 1 a 5 anos de incorporação.

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). Foram considerados os dados de registro de quimioterapia de 2ª linha. A incidência da população elegível foi considerada estável ao longo de três anos, sendo estimada em 1.283 em cada ano. O demandante não apresentou uma justificativa plausível.

Para fins de estimativas de impacto orçamentário, a Secretaria Executiva adotou a quantidade de pacientes calculada no relatório de submissão para incorporação de daratumumabe, recebido em março de 2023. No relatório, a população foi obtida por demanda aferida, seguindo os mesmos critérios,

período dos dados, e fontes aqui mencionados, além de corresponder às mesmas características da população da presente demanda. A partir de uma tendência de crescimento linear, foram estimadas as quantidades de pacientes para o período de 5 anos.

7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário

Com base na estimativa da população elegível calculada pelo demandante, 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

Versão preliminar

Tabela 12 (cenário 1). Adicionalmente, a Secretaria Executiva calculou um cenário alternativo (cenário 2), adotando as estimativas de população elegível obtidas do relatório de submissão para incorporação de daratumumabe, recebida em março de 2023.

No cenário 1, a incorporação de carfilzomibe implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 188 milhões em cinco anos. Cerca de R\$ 177 milhões abaixo do que havia sido calculado na primeira submissão em 2022, quando o demandante propôs preço do medicamento no valor de R\$ 3.043,46 por frasco de 60 mg.

No cenário 2 (Tabela 13), a incorporação de carfilzomibe implicaria em custos adicionais no montante de R\$ 210 milhões em cinco anos.

Versão preliminar

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental (cenário 1) com a incorporação de carfilzomibe,

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Market-share com a intervenção ²	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção ²
1	1.283	R\$56.164.983	10%	R\$65.221.816	R\$9.056.833
2	1.283	R\$92.965.386	20%	R\$115.058.223	R\$22.092.837
3	1.283	R\$113.466.234	30%	R\$150.089.971	R\$36.623.737
4	1.283	R\$120.307.049	40%	R\$172.416.471	R\$52.109.422
5	1.283	R\$122.428.905	50%	R\$190.692.684	R\$68.263.779
Total em 5 anos		R\$505.332.557	---	R\$693.479.165	R\$ 188.146.608

¹ Bortezomibe+dexametasona. ²Carfilzomibe+dexametasona.

Tabela 13. Impacto orçamentário incremental (cenário 2) com a incorporação de carfilzomibe

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Market-share com a intervenção ²	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção ²
1	1.312	R\$57.434.495	10%	R\$66.703.598	R\$9.269.103
2	1.362	R\$97.255.523	20%	R\$120.501.311	R\$23.245.788
3	1.412	R\$121.842.726	30%	R\$161.719.963	R\$39.877.237
4	1.461	R\$133.216.301	40%	R\$191.742.989	R\$58.526.688
5	1.511	R\$140.045.940	50%	R\$219.139.819	R\$79.093.879
Total em 5 anos		R\$549.794.984	---	R\$ 759.807.680	R\$ 210.012.695

7.2.6 Limitações da análise de impacto orçamentário

Embora a metodologia para a estimativa da população esteja descrita detalhadamente no dossiê submetido pelo demandante, não ficou claro o racional para projeção da incidência ao longo dos cinco anos de horizonte temporal, estabelecendo uma incidência estável.

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 (32).

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 (33).

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 em 2018 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 (34).

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 em 2016 na lista de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), o qual é parte do programa nacional de medicamentos do governo australiano. Carfilzomibe foi recomendado para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário após receber pelo menos um tratamento prévio (35).

9. 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 (MM) recidivados ou refratários que receberam uma terapia prévia.

A busca foi realizada no dia 28 de março de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

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 12 tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivados ou refratários (Quadro 11)

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com MM, recidivados ou refratários

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento da população em análise
Belantamabe mafodotin	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa: sem registro EMA e FDA: registrado (2020)
Ciltacabtageno autoleucel	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 4 ^a	Anvisa, EMA e FDA: registrado (2022)
Elranatamabe	Modulador do receptor APRIL; Modulador de CD-3	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Iberdomida	Inibidor da superprodução de TNF-alfa e da angiogênese	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Isatuximabe	Inibidor de CD-38	Intravenosa	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa: registrado (2021) EMA, FDA: registrado (2020)
Idecabtageno vicleucel (bb-2121)	Modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3	Anvisa: sem registro EMA e FDA: registrado (2021)
Linvoseltamabe	Modulador de CD3; modulador do receptor APRIL	Intravenosa	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Mezigdomide	Modulador da enzima cereblon 3	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Selinexor	Inibidor da exportina 1	Oral	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa: sem registro EMA: registrado (2020) FDA: registrado (2019)
Talquetamabe	Modulador de CD3; Modulador C5D do receptor acoplado à proteína G	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Teclistamabe	Modulador do receptor APRIL; Modulador CD3	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa: registrado (2023) EMA e FDA: registrado (2022)

Venetoclax	Inibidor da proteína Bcl-2	Oral	Fase 3 ^{a, d}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
------------	----------------------------	------	------------------------	---------------------------------

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em abril de 2023.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

APRIL – proteína ligante indutor de proliferação; CD3 – *Cluster of Differentiation 3*; Bcl-2 – linfoma de células B2.

^a Recrutando

^b Ativo, não recrutando

^c Ainda não recrutando

^d Completo

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). Os estudos localizados de fase 3 em andamento estão sendo realizados em pacientes adultos com MM recidivados ou refratários quer pelo uso de medicamentos, quer por doença progressiva após transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) ou que eram ineligíveis para o transplante⁵. Até a última atualização desta seção, esse medicamento havia sido registrado no FDA⁶ e EMA⁷. O NICE está avaliando essa tecnologia para o tratamento de MM em pacientes com recidiva ou refratário após 4 ou mais terapias; associado com pomalidomida e dexametasona para tratamento de MM em pacientes com recidiva ou refratário após 1 ou mais tratamentos; associado com bortezomibe e dexametasona para tratamento de MM em pacientes com recidiva ou refratário após 1 ou mais tratamentos. A expectativa é que o NICE emita uma recomendação em junho de 2023⁸.

O **ciltacabtageno autoleucel** é uma terapia baseada 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 intravenoso⁵. A tecnologia possui registro na Anvisa, EMA e FDA sendo indicado no tratamento

⁵ Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

⁶ Página Inicial do FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: www.fda.gov.

⁷ Página Inicial da EMA - European Medicines Agency [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁸ Página inicial do NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em novembro de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.

de adultos com MM em caso de recidiva ou refratariedade, que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38^{7,9}.

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 recidivado ou refratário¹⁰. Os estudos de fase 3 com *status* “em recrutamento” estão com previsão de conclusão a partir de 2025⁵. Na EMA foi designado como medicamento órfão para o tratamento do MM em 2021.

A **iberdomida** é um fármaco imunomodulador 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 recidivado ou refratário. Os estudos de fase 3 da iberdomida estão com previsão de conclusão a partir de 2029^{5,10}.

O **isatuximabe** é um anticorpo citolítico dirigido a CD38, que foi registrado na Anvisa em 2021, com atualização de bula de dezembro de 2022, indicado em combinação com pomalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e refratário que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e demonstraram progressão da doença na última terapia ou em combinação com carfilzomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com MM recidivado e/ou refratário que receberam pelo menos uma terapia anterior^{9,10}. No NICE o isatuximabe, associado a pomalidomida e dexametasona, está recomendado para o tratamento do MM recidivado e refratário em adultos que tiveram 3 tratamentos anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma, e doença progressiva durante o último tratamento. Porém, mais evidências sobre isatuximabe associado a

⁹ Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

¹⁰ Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado março de 2023. Disponível em: www.cortellis.com.

pomalidomida e dexametasona estão sendo coletadas até que os resultados finais do estudo ICARIA-MM estejam disponíveis. Depois disso, o NICE decidirá se o recomenda ou não e atualizará as orientações⁸.

O **idecabtageno vicleucel**, assim como o ciltacabtageno autoleucel, é uma terapia baseada 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 intravenoso⁵. A tecnologia possui registro na EMA e FDA, com indicação com a mesma indicação do ciltacabtageno autoleucel^{6,7}. O **linvoseltamabe** é um anticorpo monoclonal biespecífico anti-BCMA (antígeno de maturação de células B) e anti-CD3, que está em desenvolvimento como imunoterápico para o tratamento do MM. Um estudo de fase 3 está planejado para iniciar em maio de 2023 para avaliar linvoseltamabe *versus* a combinação de elotuzumabe, pomalidomida e dexametasona em pacientes com MM recidivado/refratário. O estudo está previsto para terminar em outubro de 2032. Em junho de 2022, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão para o medicamento para o tratamento do MM^{5,10}.

O **mezigdomide** está em desenvolvimento, é um modulador cereblon E3 ligase, com potencial para o tratamento oral do MM em pacientes com recidiva ou refratário. Em setembro de 2022, um estudo de fase 3 foi iniciado para avaliar a eficácia e segurança do mezigdomide, bortezomibe e dexametasona *versus* pomalidomida, bortezomibe e dexametasona em pacientes com recidiva ou refratário. A previsão de conclusão do estudo é novembro de 2033. Em maio de 2019, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao mezigdomide para o tratamento do MM^{5,10}.

O **selinexor** é um inibidor seletivo do transporte nuclear de pequenas moléculas, que tem como alvo a maquinaria complexa do poro nuclear, incluindo exportina 1 XPO1 (CRM1), controlando a importação e exportação de proteínas entre o núcleo e o citoplasma. O medicamento foi aprovado pelo FDA e EMA, indicado para uso em combinação com bortezomibe e dexametasona em pacientes adultos com MM que receberam pelo menos uma terapia anterior ou em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com

recidiva ou refratários que receberam pelo menos quatro terapias anteriores e cuja doença é refratária a pelo menos dois inibidores de proteassoma, pelo menos dois agentes imunomoduladores e um anticorpo monoclonal anti-CD38^{6,7,10}. O NICE está avaliando o uso do selinexor associado ao bortezomibe e baixas doses de dexametasona, no entanto, até a última atualização desta seção, não havia emitido uma recomendação⁸.

O **talquetamabe** é um anticorpo IgG humanizado biespecífico direcionado a CD3 e GPRC5D (receptor acoplado à proteína G humana família C grupo 5 membro D), desenvolvido para tratamento da recidiva de MM ou refratário, para administração intravenosa ou subcutânea. O talquetamabe foi designado como medicamento órfão para o tratamento do MM pela EMA em agosto de 2021 e pelo FDA em maio de 2021.

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), desenvolvido para o tratamento do MM, com administração intravenosa ou subcutânea. O medicamento foi aprovado recentemente pela Anvisa, indicado para o tratamento de pacientes adultos com recidiva ou refratário, que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal antiCD38 (mesma indicação aprovada pela EMA em 2022^{6,7,9,10}).

O **venetoclax** é um inibidor seletivo de pequena molécula da célula de linfoma B (BCL-2), uma proteína antiapoptótica, que está sendo estudado em pacientes adultos com MM. O estudo de fase 3, que avaliou venetoclax mais bortezomibe e dexametasona em indivíduos com recidiva ou refratário, considerados sensíveis ou virgens de inibidores de proteassoma e receberam 1 a 3 linhas anteriores de terapia, já foi finalizado em agosto de 2022, contudo, até a última atualização desta seção, não haviam resultados disponibilizados. Outro estudo de fase 3 que está em andamento com venetoclax associado a dexametasona comparado com pomalidomida associada a dexametasona em participantes com recidiva ou refratário, que tenha recebido pelo menos 2 linhas anteriores de tratamento, incluindo lenalidomida e um inibidor de

proteassoma tem previsão de conclusão para julho de 2025. Em 2016, o FDA e EMA concederam a designação ao venetoclax de medicamento órfão para o tratamento de MM^{5,10}.

10. Perspectiva do paciente

A Chamada Pública n° 11/2023, objetivando a inscrição de participantes para participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 17 e 27 de abril de 2023. 61 pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e posteriormente enviado a todos os inscritos.

O representante titular, atualmente com 52 anos, contou que foi diagnosticado com MM em 2014 e que o tratamento inicialmente prescrito envolveu a combinação de talidomida, ciclofosfamida e dexametasona. Um mês após iniciar o protocolo que reunia os três medicamentos mencionados, precisou parar, pois apresentou uma trombose endovenosa profunda em membro inferior, como efeito adverso do uso da talidomida. Resolvida a questão da trombose, reiniciou o tratamento do MM, com o bortezomibe substituindo a talidomida. Utilizou esta nova combinação por um ano, apresentando uma boa remissão que, embora parcial, foi suficiente para a realização do transplante autólogo de medula, medida que estava prevista no esquema de tratamento. Entretanto, embora o resultado do procedimento tenha sido avaliado como bom, não foi capaz de garantir uma remissão completa.

O médico, então, optou por mais um ano de uso do protocolo combinando ciclofosfamida, dexametasona e bortezomibe, para fins de consolidação do tratamento. A doença regrediu um pouco mais, porém, mais uma vez, não houve remissão completa.

Os médicos propuseram, então, parar o tratamento e observar a progressão da doença. Mesmo que de forma lenta, a doença foi progredindo, de forma gradativa, até que, após dois anos e meio, o avanço se tornou significativo. Foi

proposto, então, um novo protocolo, reunindo carfilzomibe, dexametasona e lenalidomida. Como o plano de saúde não liberou a lenalidomida, o paciente buscou a Justiça e, enquanto aguardava o resultado do processo, ficou usando apenas a combinação de carfilzomibe e dexametasona, com resposta considerada muito boa e remissão quase completa.

Após quatro meses, o convênio foi obrigado pela Justiça a liberar a lenalidomida, que foi acrescida aos dois medicamentos mencionados. Após três meses usando este novo protocolo, foi alcançada a remissão completa. Em julho/agosto de 2021, o paciente fez o segundo transplante, também previsto no protocolo de tratamento.

Após determinado período, foi feita uma revisão para determinar o estado de saúde do paciente. O resultado de um exame denominado citometria de fluxo, que detecta células doentes, indicou alcance do índice de doença residual mínima. Porém, devido ao fato de o paciente possuir uma alteração cromossômica de alto risco, a equipe médica optou pela realização de um tratamento de manutenção, no qual são utilizados os mesmos medicamentos, porém em doses mais baixas, o qual continua vigente até hoje. Antes, por exemplo, precisava utilizar os medicamentos seis vezes por mês, hoje utiliza apenas 1 vez a cada 15 dias. Quanto à lenalidomida, costumava usar 25 mg, que foram reduzidas para 10mg.

O paciente concluiu dizendo que, de forma geral, possui saúde muito boa, apresentando apenas algumas lesões ósseas, adquiridas antes de obter o diagnóstico do MM e iniciar o tratamento. Considera que teve sucesso com o uso do carfilzomibe. Acrescentou que conhece casos de outros pacientes que usaram o carfilzomibe após passarem por diversos protocolos sem alcance da remissão. Um deles, por exemplo, passou por cinco protocolos sem conseguir fazer a doença ceder. Após fazer uso do carfilzomibe por um ano e meio, alcançou remissão completa e hoje não necessita utilizar nenhum medicamento, mantendo a remissão.

Explicou que o tratamento do MM no início conta com algumas opções no SUS e que o problema grave começa quando ocorrem recidivas, deixando o paciente com menos opções. Outro problema grave é a demora em obter o

diagnóstico. Enquanto isso não acontece, o paciente fica a mercê das consequências da doença, muitas delas difíceis de ser revertidas. A doença, além de incurável, pode trazer complicações e agravos. Neste sentido, além de provocar lesões ósseas em diversas partes do corpo, como bacia e coluna, também pode causar anemia e perda parcial ou total da função renal, por exemplo.

Um integrante do comitê da Conitec perguntou-lhe se voltou a ter uma vida normal após uso do carfilzomibe, especialmente se havia voltado a trabalhar. Explicou que não voltou a trabalhar porque sofreu lesões que lhe deixaram com limitações irreversíveis. Contou que até descobrir o MM e começar a se tratar, ficou praticamente sem conseguir andar, precisando da ajuda das pessoas para se deslocar, e que as lesões adquiridas nessa fase são permanentes. Com o tratamento, porém, conseguiu evitar mais comprometimentos, como a disfunção renal e a anemia. Avalia que hoje sua saúde, de forma geral e tirando as lesões anteriores ao diagnóstico, é boa.

Também lhe perguntaram a respeito dos outros pacientes que mencionou conhecer, se restauraram suas vidas e conseguem trabalhar para ajudar no desenvolvimento do país. O paciente respondeu que conhece pessoas que, sim, tiveram apenas comprometimentos leves e reversíveis, tais como anemia ou leve alteração da função renal, sem apresentar lesões ósseas, que são as sequelas mais comprometedoras.

Finalizou sua fala dizendo que tem contato com pacientes de todo o Brasil por meio de grupos que frequenta e que sabe de pacientes que conseguem o carfilzomibe por meio de planos de saúde. No SUS, entretanto, sabe que só há possibilidade de obtenção pela via judicial, porém, não sabe dizer se essas pessoas vêm tendo sucesso em seus pleitos, ou seja, se o medicamento vem sendo disponibilizado.

A participação do paciente pode ser vista aqui: https://youtu.be/NSZqJeq_m3M

11. Considerações finais

Atualmente existem oito medicamentos registrados no Brasil com recomendação para o tratamento do mieloma múltiplo nas DDTs atualizadas em 2022 (aguardando publicação), destes, apenas bortezomibe é igualmente inibidor de proteassoma como o carfilzomibe.

Em 2022, a ABHH submeteu pedido de incorporação de carfilzomibe no SUS. A demanda foi apreciada pela Conitec em 31 de agosto do mesmo ano e a recomendação final foi de não incorporar, por não ser custo-efetivo e pelo valor do impacto orçamentário.

Em fevereiro de 2023 a ABHH ressubmeteu o pedido de incorporação de carfilzomibe, apresentando novos valores na avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário, resultantes da redução no preço do medicamento de R\$ 3.403,46 para R\$ 2.147,50. Não houve acréscimo de novas evidências clínicas.

A evidência científica já apresentada na primeira submissão em 2022, 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.

Nas estimativas de sobrevida global, com mediana de seguimento de 44,3 meses no grupo carfilzomibe e 43,7 meses no grupo bortezomibe, o risco de morte é 24% menor entre os pacientes que receberam carfilzomibe do que entre os que receberam bortezomibe (HR = 0,76; IC95% 0,63 a 0,92; p= 0,017).

As estimativas de sobrevida livre de progressão favoreceram o tratamento com carfilzomibe e mantiveram-se consistentes nas análises de subgrupos. A magnitude absoluta de benefício na sobrevida livre de progressão foi de 9,3 meses em favor de carfilzomibe, o qual 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 e oferece maior risco na ocorrência dos eventos adversos graves em relação ao bortezomibe (RR 1,50; IC 95% 1,31 a 1,72). 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%) comparado com o grupo bortezomibe (2%).

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. Em um horizonte temporal de 30 anos, carfilzomibe acrescentou ganhos incrementais de 1,08 QALY, resultando em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 116.595,00 por QALY salvo.

Na avaliação do impacto orçamentário, com a atualização do preço do medicamento, para o qual a empresa Amgem Biotecnologia do Brasil Ltda formalizou concordância por meio de carta, a incorporação de carfilzomibe ao SUS com o *market share* conservador, sugerido pelo demandante, implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 188 milhões em cinco anos, valor R\$ 177 milhões inferior ao apresentado em 2022.

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.

12. Recomendação preliminar da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos reunidos na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de maio de 2023, 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 que a evidência clínica apresentada é de boa qualidade. No entanto, o Comitê de Medicamentos entendeu que o horizonte temporal utilizado na análise econômica não estava de acordo com a história natural da doença, e que o preço proposto para a tecnologia pode não ser custo-efetivo, sendo que uma redução no preço poderia resultar em uma RCEI mais favorável. Além disso, considerou que o impacto orçamentário apresentado pelo demandante estaria subestimado, por entender que o *market share* deveria refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS.

13. Referências

1. Brigle 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 São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(2):120-5.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Painel - Oncologia - Brasil [Internet] [cited 2021 15 Oct]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775416300951>.
4. Observatório de Oncologia [Internet]. Epidemiologia do mieloma múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. [Available from: <https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>].
5. 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>.
6. 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-](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\\$X0_8-3\\$X0_19-AE27\\$X0_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1_8-3\\$X1_19-AE27\\$X1_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2_8-3\\$X2_19-AE27\\$X2_20-No\\$CEstRelative\\$X3_8-3\\$X3_9-AE27\\$X3_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4_19-AE27.](#)

7. 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>).

8. Observatório de Oncologia [Internet]. O atual cenário de mortalidade do mieloma múltiplo no Brasil 2018 [Available from: <https://observatoriodeoncologia.com.br/o-atual-cenario-da-mortalidade-do-mieloma-multiplo-no-brasil/>].

9. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:14.

10. 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.

11. 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.

12. Ministério da Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. 2022 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf].

13. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):94.

14. 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-.

15. 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.

16. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Kyprolis (carfilzomibe). Bula do profissional (atualizada em 01/10/2021). Brasília: Anvisa, 2021.

17. 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

18. 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.

19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Orlowski 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
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. 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.
29. 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.
30. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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.
34. 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%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Kyprolis+%28carfilzomib%29+2018/ea5b0ad1-ed8c-411f-bbed-9fcb8d8d483b?version=1.0>.
35. 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>.

14. Anexos

Anexo A. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexame Bortezomibe	Carfilzomibe	SLP	!	+	+	+	+	!	+
2	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexame Bortezomibe	Carfilzomibe	SG	!	+	+	+	+	!	!
3	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexame Bortezomibe	Carfilzomibe	Resposta	!	+	+	+	+	!	+
4	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexame Bortezomibe	Carfilzomibe	QVRS	!	+	+	-	+	!	-
5	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexame Bortezomibe	Carfilzomibe	Segurança	!	+	+	+	+	!	!

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

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.

Anexo B. Avaliação da confiança na evidência com abordagem GRADE

Certainty assessment							Certainty
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

SLP

12	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave *	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.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE SAÚDE **136**

