Nota Técnica 58639

Data de conclusão: 16/12/2021 01:12:34

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bagé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 58639

CID: C90.0 - Mieloma múltiplo

Diagnóstico: Mieloma múltiplo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CARFILZOMIBE

Via de administração: EV

Posologia: carfilzomibe 60 mg, 5 ampolas no 1º mês, seguido de 6 ampolas/mês a partir do 2º mês. Aplicar 38 mg, EV, em 10 min, 1x/dia nos dias D1; 120 mg, EV, em 30 min, nos dias D8 e D15 no primeiro ciclo de 28 dias; a partir do segundo ciclo, 120 mg nos dias D1, D8 e D15 manter por tempo indeterminado.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há diversas alternativas de quimioterapia citotóxica no SUS (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 4.741,03

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O carfilzomibe é um inibidor do proteassoma 20S. O proteassoma é um complexo catalítico multienzimático encontrado no núcleo e no citoplasma das células eucarióticas, responsável pela degradação ou processamento das proteínas intracelulares. A sua inibição leva ao acúmulo de proteínas intracelulares, resultando em morte celular. Comparado ao bortezomibe (outro fármaco desta mesma classe), o carfilzomibe tem maior seletividade para a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma e se liga de forma irreversível. Além disso, difere do bortezomibe por apresentar taxa menor de interações medicamentosas e não ser metabolizado pelo fígado (4).

O uso do carfilzomibe associado com dexametasona (esquema pleiteado pela parte autora) foi avaliado no estudo de fase III ENDEAVOR (5,6). Neste ensaio clínico randomizado, aberto, foram incluídos 929 pacientes com MM recidivado que haviam recebido de uma a três linhas de terapia anteriores. Os pacientes foram randomizados para receber carfilzomibe e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona. Em uma primeira análise, foi observado benefício significativo em termos de sobrevida livre de progressão para os pacientes tratados com carfilzomibe quando comparados ao grupo de controle (mediana de 18,7 vs 9,4 meses, $P < 0,0001$). Além disso, observou-se maior taxa de resposta objetiva: 77% no grupo carfilzomibe vs. 63% no grupo bortezomibe ($P < 0,0001$) (5). Em 2017, foi publicada uma análise atualizada com acompanhamento prolongado observando-se uma melhora na sobrevida global mediana: 47,6 meses no grupo de carfilzomibe vs. 40,0 meses no grupo de bortezomibe ($P = 0,010$) (6).

Neste estudo os efeitos adversos mais comuns (grau 3 ou superior) foram anemia (14% vs. 10%), hipertensão (9% vs. 3%), trombocitopenia (8% vs. 9%) e pneumonia (7% vs. 8%). Neuropatia periférica (grau 2 ou superior) foi observada em 6% dos pacientes no grupo de carfilzomibe em comparação com 32% no grupo de bortezomibe. Em ambos os grupos, 5% dos pacientes morreram durante o tratamento nos 30 dias anteriores à última administração. Em 151 pacientes, divididos em ambos os grupos, foi realizada ecocardiografia seriada, que mostrou dois pacientes em ambos os grupos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

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

Conclusão

Tecnologia: CARFILZOMIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, que o

tratamento com o esquema carfilzomibe e dexametasona aumenta a sobrevida livre de progressão em cerca de 9 meses e a sobrevida global em cerca de 8 meses, em pacientes com MM recidivado.

Apesar disso, o medicamento apresenta custo elevado, e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, no Reino Unido, não foi considerada custo-efetiva inicialmente, somente atingido este status após acordo comercial. No Canadá, não é recomendado o seu reembolso pelo mesmo motivo. Portanto, é razoável inferir que não seja, no momento, custo-efetivo no Brasil, um país de renda média.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf

2 - National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Síntese de Evidências, Carfilzomibe para o tratamento de mieloma múltiplo. Elaborado em 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_044_Carfilzomibe_MielomaMultiplo.pdf

4 - Groen K, van de Donk N, Stege C, Zweegman S, Nijhof IS. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr 2;11:2663-2675.

5 - Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):27-38.

6 - Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1327-1337.

7 - National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Published date: 18 November 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/chapter/1-Recommendations>

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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de mieloma múltiplo diagnosticado em 2013. Já recebeu tratamento com talidomida, ciclofosfamida e dexametasona. Foi submetido a transplante de medula óssea e, após, recebeu tratamento quimioterápico com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona. Também participou de protocolo de pesquisa, no qual utilizou isatuximabe. Neste momento vem com recidiva da doença, que tem como manifestação clínica piora da anemia (hemoglobina de 8,6 g/dL). Neste contexto é pleiteado o tratamento de resgate com carfilzomibe, para uso associado à dexametasona, com objetivo de evitar progressão da doença e óbito.

O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se pela multiplicação descontrolada de células de defesa do sangue, chamadas plasmócitos. É uma neoplasia que acomete a medula óssea, apresentando-se comumente com anemia, doença óssea e insuficiência renal. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas. Seu prognóstico está associado a diversos fatores, entre eles o estadiamento da doença ao diagnóstico, as características de cada paciente, a biologia da doença (agressividade) e a resposta aos tratamentos utilizados. Entretanto, a despeito das novas terapias disponíveis, é considerada, ainda hoje, uma doença incurável. Nesse contexto, os tratamentos disponíveis visam uma maior sobrevida global, sobrevida livre de progressão e melhor qualidade de vida (1).

No Brasil, não existe um esquema preconizado como padrão para a 1ª linha de tratamento do mieloma múltiplo, mas uma orientação geral de tratamento com uma combinação de drogas por 3 a 4 ciclos, com ou sem radioterapia, seguida pela realização do transplante de medula (TMO), para aqueles pacientes elegíveis para tal (2). Dentre as drogas disponíveis, hoje se sabe que esquemas que contenham os inibidores de proteassomas (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida) alcançam melhores resultados terapêuticos e sobrevida livre de doença, mesmo naqueles pacientes não submetidos ao TMO (1). Para a 2ª, 3ª ou demais linhas de tratamento, da mesma maneira, inexistem esquemas formalmente indicados, mas sugerem-se combinações de drogas que não tenham sido usadas em protocolos anteriores e, após, um novo TMO (se possível) (1).

Em agosto de 2015 foi publicada a portaria no 708, que tratou das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (1). Essa portaria sintetizou as informações referidas anteriormente. Dentre as drogas citadas para utilização em primeira linha estão bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. Para os pacientes com recidiva (linhas subsequentes de tratamento), foi sugerida a utilização de combinação de drogas não utilizadas anteriormente.