

# Nota Técnica 92870

Data de conclusão: 30/08/2022 15:51:41

## Paciente

---

**Idade:** 75 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Porto Alegre/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 92870

---

**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 60mg, 5 ampolas no 1º mês, seguido de 6 ampolas ao mês a partir do 2º mês. Aplicar 33mg, EV, em 10 minutos, 1 vez ao dia nos dias D1; 115mg, EV, em 30 minutos, nos dias D8 e D15 do primeiro ciclo de 28 dias; a partir do segundo ciclo, 115mg nos dias D1, D8 e D15, manter por tempo indeterminado

**Uso contínuo?** -

**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:** hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** CARFILZOMIBE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 5.621,96

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** CARFILZOMIBE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** CARFILZOMIBE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O carfilzomibe é um inibidor do proteassoma 20S. O proteassoma é um complexo catalítico multienzimático encontrado no núcleo e no citoplasma das células eucarióticas, responsável pela degradação ou processamento das proteínas intracelulares. A sua inibição leva ao acúmulo de proteínas intracelulares, resultando em morte celular. Comparado ao bortezomibe (outro fármaco desta mesma classe), o carfilzomibe tem maior seletividade para a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma e se liga de forma irreversível. Além disso, difere do bortezomibe por apresentar taxa menor de interações medicamentosas e não ser metabolizado pelo fígado [\(6\)](#).

O uso do carfilzomibe associado com dexametasona (esquema pleiteado pela parte autora) foi avaliado no estudo de fase III ENDEAVOR [\(7,8\)](#). 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 ( $P < 0,0001$ ) [\(7,8\)](#). Em 2017, foi publicada uma análise atualizada com acompanhamento prolongado observando-se uma melhora na sobrevida global mediana: 47,6 meses no grupo de carfilzomibe vs. 40,0 meses no grupo de bortezomibe ( $P = 0,010$ ) [\(8\)](#).

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 [\(7,8\)](#).

O carfilzomibe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda sob o nome comercial Kyprolis® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável na concentração de 60 mg por frasco. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco é de R\$ 5.621,96. Considerando a dose prescrita no processo, foi elaborada a tabela acima.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico, citando o estudo ENDEAVOR, recomenda o uso de carfilzomibe associado a dexametasona em pacientes com MM recidivado que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) calculada pelo comitê foi de £ 27.629 por ano de

vida ajustado para qualidade (QALY) ganho, sendo considerado custo-efetivo naquele cenário. Este resultado foi atingido após um acordo comercial, com desconto no preço do medicamento (9).

Na mesma linha, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) reconhece os benefícios do esquema terapêutico com carfilzomibe e dexametasona, mas só recomenda o seu reembolso se a custo efetividade do mesmo for melhorada com desconto no custo do medicamento (10).

Na avaliação de tecnologia atualmente em consulta pública para Carfilzomibe (5) pela CONITEC a análise de custo efetividade apresentada pela demandante demonstrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 195.310,00 por QALY adicional. Por outro lado a análise proposta pela Secretaria-Executiva demonstrou uma RCEI ainda maior, de R\$ 365.830,00 por QALY, considerando valores de utilidade diferentes (obtidas primariamente do estudo pivotal) e horizonte analítico mais curto (10 anos ao invés de 30 anos).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento da taxa de resposta objetiva, aumento da taxa de sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida geral quando comparados com Bortezomibe.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** CARFILZOMIBE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Há evidência científica, oriunda de um ensaio clínico randomizado, que o tratamento com o esquema carfilzomibe 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. Em análises de custo efetividade em realidade brasileira, a incorporação da tecnologia também extrapolou limiares razoáveis.

É digno de nota que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos no caso individual, que atingiu uma resposta objetiva ao tratamento, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica, a fim de evitar atribuições indevidas de causalidade. É importante constar que avaliações individuais são extremamente sujeitas a vieses, particularmente vieses de informação e de confusão; ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios. Tais limitações são reduzidas em, por exemplo, estudos comparados randomizados, nos quais possíveis variáveis de confusão estarão aleatoriamente igualmente distribuídas entre grupos, e o cegamento de avaliadores para os desfechos permitirá uma avaliação isenta dos mesmos.

**Há evidências científicas?** Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julho de 2017;3(1):1–20.
  2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma. JAMA Oncol. setembro de 2018;4(9):1221–7.
  3. ddt\_mieloma-multiplo.pdf [Internet]. [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt\\_mieloma-multiplo.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf)
  4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. novembro de 2014;15(12):e538-548.
  5. Coimbra MM. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam terapia prévia. :54.
  6. Carfilzomib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information?search=Carfilzomib%20drug%20information&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~38&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information?search=Carfilzomib%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  7. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. janeiro de 2016;17(1):27–38.
  8. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. outubro de 2017;18(10):1327–37.
  9. 1 Recommendations | Carfilzomib for previously treated multiple myeloma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 4 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/chapter/1-Recommendations>
  10. Kyprolis for Multiple Myeloma (relapsed) – Details | CADTH [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022]. 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 apresentou diagnóstico de Mieloma Múltiplo em outubro de 2018, quando foi iniciado tratamento com o esquema CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona). Posteriormente recebeu terapia com o inibidor de proteassoma, o bortezomibe, associado a ciclofosfamida e dexametasona, o esquema VCD. Tendo em vista progressão da doença, a parte autora pleiteia tratamento baseado em carfilzomibe em combinação com dexametasona. A parte está em uso do tratamento pleiteado neste processo desde março de 2022 após concessão do mesmo por via jurisdicional (vide Evento 7), para o qual apresenta resposta muito boa.

O MM caracteriza-se pela multiplicação descontrolada de células de defesa do sangue, chamadas plasmócitos (1). Os plasmócitos proliferam-se excessivamente no interior da medula óssea, causando osteopenia, lesões ósseas e, por vezes, extensa destruição do esqueleto.

Adicionalmente, a proliferação em demasia de uma linhagem celular reduz a produção de células sanguíneas funcionais, podendo levar a anemia e aumentando risco de infecções. Finalmente, durante a multiplicação, tem-se aumento da produção de uma imunoglobulina, chamada de proteína monoclonal ou paraproteína, que está associada a dano renal (1). Esta condição acomete predominantemente pacientes idosos. No Brasil, ao diagnóstico, os pacientes possuem em média 60 anos de idade. Em 2016, a incidência global de MM foi de 138.509 novos casos - ou seja, 2,1 caso a cada 100.000 habitantes. No mesmo período, MM foi responsável por 98.437 óbitos, o que representa a mortalidade de 1,5 óbito a cada 100.000 pessoas (2,3). Dessa forma, trata-se de uma doença rara com alta mortalidade (3).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia (DDT) do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde e Consensos Internacionais (3,4), os pacientes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. As opções terapêuticas para manejo de MM dependem da reserva funcional do paciente e de suas comorbidades, sendo que entre pacientes candidatos, recomenda-se o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH), após terapia inicial de “indução”. Sugere-se, nesse caso, quimioterapia de primeira linha sem especificar um agente: “Os seguintes medicamentos possuem atividade clínica anti-mieloma e podem ser igualmente usados na poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida.”