

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KYPROLIS (DCI: CARFILZOMIB)

Em combinação com dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com Mieloma Múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15 JULHO 2020

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Carfilzomib

Nome do medicamento: Kyprolis

Apresentação(ões):

- Embalagem contendo 1 frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão a 10 mg – registo n.º 5688304;
- Embalagem contendo 1 frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão a 30 mg – registo n.º 5688312;
- Embalagem contendo 1 frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão a 60 mg – registo n.º 5670054.

Titular da AIM: Amgen Europe, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kyprolis (carfilzomib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em combinação com dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com Mieloma Múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia.

Face ao comparador [bortezomib + dexametasona] o medicamento apresenta indicação de valor terapêutico acrescentado menor, e face ao comparador [lenalidomida + dexametasona] o medicamento apresenta sugestão de benefício adicional.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Kyprolis (carfilzomib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença rara e apresenta, para Portugal, uma incidência padronizada para a idade (população padrão europeia) de 3.38/105 e 2.56/105, respetivamente para os homens e para as mulheres.

Em Portugal, em 2009, foram diagnosticados 431 novos casos de MM, cerca de 2/3 ocorreram depois dos 64 anos, representando cerca de 14% de todas as neoplasias hematológicas em Portugal (Registo Oncológico Nacional – 2009). Os doentes com MM têm um prognóstico reservado, com uma mediana de Sobrevivência Global (SG) de 6 anos.

O MM é uma doença que afeta primariamente o osso sob a forma de lesões líticas, provoca anemia, insuficiência renal e infeções de repetição, sendo por isso extremamente debilitante numa população já por si muito frágil, em consequência da idade e das comorbilidades. As dores ósseas intensas e prolongadas, são em alguns doentes muito limitativas, ficando com muita frequência dependentes de terceiros para as atividades da vida diária, sobrecarregando a família, e utilizam muitos recursos de saúde em especial os hospitalares, em consequência da procura dos serviços de urgência e do internamento para tratamento das complicações.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O fármaco Carfilzomib é uma epoxicetona tetrapeptídica inibidora do proteassoma que se liga seletivamente e irreversivelmente ao N-terminal da treonina que contém os centros ativos do proteassoma 20S, a partícula proteolítica nuclear dentro do proteassoma 26S e que tem pouca ou nenhuma atividade contra outras classes de proteases. Carfilzomib teve atividades antiproliferativa e proapoptótica em modelos pré-clínicos de tumores hematológicos. Em animais, carfilzomib inibiu a atividade proteassômica no sangue e nos tecidos e retardou o crescimento do tumor em modelos de mieloma múltiplo. In vitro, carfilzomib demonstrou ter neurotoxicidade mínima e mínima reação a proteases não-proteassômicas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com mieloma múltiplo em recidiva, previamente tratados com inibidor do proteossoma, não sub-metidos a quimioterapia de alta dose	carfilzomib + dexametasona	lenalidomida + dexametasona bortezomib + dexametasona
Doentes com mieloma múltiplo em recidiva, previamente tratados com imunomodulador, não submetidos a quimioterapia de alta dose	carfilzomib + dexametasona	lenalidomida + dexametasona bortezomib + dexametasona

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário, previamente tratados com inibidor do proteosoma, submetidos a quimioterapia de alta dose	carfilzomib + dexametasona	lenalidomida + dexametasona bortezomib + dexametasona
Doentes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário, previamente tratados com imunomodulador, submetidos a quimioterapia de alta dose	carfilzomib + dexametasona	lenalidomida + dexametasona bortezomib + dexametasona

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de eficácia e segurança	
Medidas de eficácia	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Qualidade de vida por escala validada	Crítico
Medidas de segurança	
N.º de eventos adversos	Importante
N.º de eventos adversos grau 3 e 4	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados e resultados apresentados

Na avaliação farmacoterapêutica foi considerada a evidência submetida inicialmente pela empresa, que incluiu um estudo de fase 3 (estudo ENDEAVOR).

Comparação carfilzomib mais dexametasona vs bortezomib mais dexametasona

Desenho de estudo

O estudo ENDEAVOR foi um estudo randomizado, aberto, de fase 3, que incluiu 929 doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refractário, que tinham recebido um a três tratamentos prévios, e que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem carfilzomib (20 mg/m² nos dias 1 e 2 do ciclo

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

1, e 56 mg/m² daí em diante) com dexametasona 20 mg (N= 464), ou para bortezomib (1,3 mg/m² com dexametasona 20 mg [N= 465], e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com mieloma múltiplo recidivante ou refratário, com doença mensurável definida como uma proteína M no soro de pelo menos 5 gramas por litro ou proteína M na urina de pelo menos 200 mg nas 24 horas; ou em doentes sem proteína M detetável no soro ou urina, a presença de cadeias leves livres no soro de pelo menos 100 miligramas por litro e um rácio kappa/lambda anormal; um estado de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2; e ter recebido um a três tratamentos prévios com pelo menos uma resposta parcial a um dos tratamentos.

Os tratamentos prévios podiam incluir carfilzomib ou bortezomib se os doentes tivessem tido pelo menos uma resposta parcial antes da recidiva ou progressão, não tivessem descontinuado o tratamento devido a eventos adversos, e tivessem pelo menos um intervalo livre de inibidor de proteosoma de pelo menos 6 meses.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter uma contagem absoluta de neutrófilos de pelo menos 1000 células por microlitro, e uma contagem de plaquetas de pelo menos 50.000 células por microlitro, ou superior ou igual a 30.000 células por microlitro se o envolvimento de mieloma na medula óssea fosse superior a 50%, nos 21 dias que precederam a randomização; tinham de ter uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 40%; e uma depuração de creatinina de pelo menos 15 mililitros por minuto.

Os doentes foram excluídos se apresentassem, nos 14 dias prévios à randomização, neuropatia periférica de grau 2 (com dor), grau 3, ou grau 4; enfarte do miocárdio nos 4 meses prévios à randomização; ou insuficiência cardíaca classe III ou IV NYHA.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem carfilzomib com dexametasona (N= 464), ou para bortezomib com dexametasona [N= 465] através de um sistema de web/voz interativo.

A randomização foi estratificada por tratamento prévio com inibidor de proteosoma (sim/não), número de linhas prévias de tratamento (uma vs duas ou três), estadio International Staging System (I vs II-III), e via planeada de administração de bortezomib (intravenosa vs subcutânea). Dentro de cada estrato, dos doentes foram alocados aleatoriamente usando um esquema de randomização por blocos (blocos de quatro).

O estudo teve um desenho aberto e, conseqüentemente, o tratamento alocado não foi oculto para os doentes e investigadores. Uma comissão de revisão independente para quem o tratamento alocado foi oculto foi responsável pela determinação do estado da doença.

Procedimentos

O grupo do carfilzomib recebe, por cada ciclo de 28 dias, carfilzomib, na dose de 20 mg/m² nos dias 1 e 2 do ciclo 1, e 56 mg/m² daí em diante (dias 1, 2, 8, 9, 15, e 16), como uma infusão endovenosa de 30 minutos, e dexametasona, oral ou endovenosa, na dose de 20 mg (dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, e 23). Foi administrada hidratação endovenosa, 150 a 500 mililitros antes e após cada administração no ciclo 1 e subsequentemente à discrição do investigador. O grupo do bortezomib recebeu, por cada ciclo de 21 dias, bortezomib na dose de 1,3 miligramas por metro quadrado de superfície corporal, como injeção subcutânea ou bolus endovenoso, nos dias 1, 4, 8, e 11, e dexametasona na dose de 20 mg oral ou infusão endovenosa, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12. No grupo do bortezomib não era obrigatório fazer hidratação endovenosa. A via de administração do bortezomib foi escolhida pelos investigadores de acordo com a prática local. Os ciclos foram repetidos até à progressão da doença, retirada do consentimento, ou aparecimento de efeitos tóxicos inaceitáveis. Todos os doentes receberam inibidores de bomba de prótons e terapia anti-viral.

Foram permitidas reduções de dose para tratar os efeitos tóxicos. Os ajustamentos de dose do carfilzomib são apresentados na Tabela 3. Os ajustamentos de dose do bortezomib são apresentados na Tabela 4. Os ajustamentos de dose de dexametasona são apresentados na Tabela 5.

Tabela 3: Ajustamento de dose do carfilzomib por toxicidade

Haematologic Toxicity	Recommended Action*	
Thrombocytopenia		
When platelets fall to $\leq 30 \times 10^9/L$	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding	Continue at same dose.
	If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at same dose.
For each subsequent fall to $\leq 30 \times 10^9/L$	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding	Continue at same dose.
	If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at 1 dose decrement. [†]
Neutropenia		
When ANC falls to $\leq 0.75 \times 10^9/L$	If ANC $0.5-0.75 \times 10^9/L$	Continue at same dose.
	If ANC $< 0.5 \times 10^9/L$	Hold dose until ANC returns to $\geq 0.5 \times 10^9/L$, then resume at same dose.
For each subsequent fall to $\leq 0.75 \times 10^9/L$	If ANC $0.5-0.75 \times 10^9/L$	Continue at same dose.
	If ANC $< 0.5 \times 10^9/L$	Hold dose until ANC returns to $\geq 0.5 \times 10^9/L$, then resume at 1 dose decrement.
Neutropenic fever	If $< 1000/mm^3$ and single temperature $> 38.3^\circ C$ OR temperature $> 38.0^\circ C$ for more than 1 hour	Hold dose until ANC returns to baseline grade, then resume at same dose.
Nonhaematologic Toxicity		
Renal Dysfunction		
CrCL ≥ 15 and < 30 mL/minute (NCI-CTCAE Grade 3)	Continue at same dose.	
CrCL < 15 mL/minute (NCI-CTCAE Grade 4)	Hold dose until CrCL returns to ≥ 15 mL/minute, then resume same dose. If dialysis required, may resume at a maximal dose of 20 mg/m^2 and administer the carfilzomib after dialysis.	
\geq Grade 3 Elevation in LFTs (AST, ALT, or total bilirubin)	Hold carfilzomib dose until resolves to baseline. Resume carfilzomib dose at 1 dose decrement. [†]	
Grade 3 Infection	Hold carfilzomib until infection resolves. Resume carfilzomib at same dose.	
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)		
Headaches, altered mental status, seizures, visual loss, and hypertension	If PRES is suspected, hold carfilzomib. Consider evaluation with neuroradiological imaging for onset of visual or neurological symptoms suggestive of PRES. If the diagnosis of PRES is excluded, carfilzomib administration may resume if clinically appropriate.	
LVEF Reductions		
For resting LVEF $< 40\%$ or reduction of LVEF to $< 55\%$ if the drop is greater than 20% from baseline	Hold until LVEF returns to $> 40\%$ or, if held due to a drop to $< 55\%$, to within 15% of baseline. Resume at 1 dose decrement. [†]	
Other		
Other Grade 1 or 2 Nonhaematologic Toxicity	Continue at same dose.	
Any Other Drug-Related Nonhaematologic Toxicity \geq Grade 3	For carfilzomib attribution, hold dose until toxicity has resolved to Grade 2 or less or to baseline grade, then resume at same dose. If toxicity recurs, hold dose as noted above, then resume at 1 dose decrement.	

ADR = adverse drug reaction. ALT = alanine aminotransferase. ANC = absolute neutrophil count. AST = aspartate aminotransferase. CrCL = creatinine clearance. LFT = liver function test. LVEF = left ventricular ejection fraction. NCI-CTCAE = National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. PRES = posterior reversible encephalopathy syndrome. ULN = upper limit of normal.

Note: Carfilzomib dose schedule does not need to be adjusted for baseline renal dysfunction.

Tabela 4: Ajustamento de dose do bortezomib por toxicidade

Haematologic Toxicity	Recommended Action*	
Thrombocytopenia		
When platelets fall to $\leq 30 \times 10^9/L$	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding	Continue at same dose.
	If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at same dose.
For each subsequent fall to $\leq 30 \times 10^9/L$	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding	Continue at same dose.
	If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at 1 dose decrement. [†]
Neutropenia		
When ANC falls to $\leq 0.75 \times 10^9/L$	If ANC $0.5-0.75 \times 10^9/L$	Continue at same dose.
	If ANC $< 0.5 \times 10^9/L$	Hold dose until ANC returns to $\geq 0.5 \times 10^9/L$, then resume at same dose.
For each subsequent fall to $\leq 0.75 \times 10^9/L$	If ANC $0.5-0.75 \times 10^9/L$	Continue at same dose.
	If ANC $< 0.5 \times 10^9/L$	Hold dose until ANC returns to $\geq 0.5 \times 10^9/L$, then resume at 1 dose decrement. [†]
Neutropenic fever	If $< 1000/mm^3$ and single temperature $> 38.3^\circ C$ <i>OR</i> temperature $> 38.0^\circ C$ for more than 1 hour	Hold dose until ANC returns to baseline grade, then resume at same dose.
Nonhaematologic Toxicity		
Recommended Action*		
Peripheral Neuropathy		
Grade 1 peripheral neuropathy	No dose adjustment required.	
Grade 1 with pain or Grade 2 peripheral neuropathy	Reduce bortezomib by 1 dose level. [†]	
Grade 2 with pain or Grade 3 peripheral neuropathy	Withhold bortezomib until resolved. Bortezomib may then be reinitiated at the next scheduled treatment with 2 dose level reductions or to $0.7 \text{ mg}/m^2$ in the case where previous dose reduction has been made, and change treatment schedule to once per week.	
Grade 4 peripheral neuropathy	Discontinue bortezomib.	
LVEF Reductions		
For resting LVEF $< 40\%$ or reduction of LVEF to $< 55\%$ if the drop is greater than 20% from baseline	Hold until LVEF returns to $> 40\%$ or, if held due to a drop to $< 55\%$, to within 15% of baseline. Resume at 1 dose decrement. [†]	
Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)	Permanently discontinue bortezomib.	
\geq Grade 3 Elevation in LFTs (AST, ALT, or total bilirubin)	Hold bortezomib dose until resolves to baseline. Resume bortezomib dose at 1 dose decrement. [†]	
Renal Dysfunction		
CrCL ≥ 15 and $< 30 \text{ mL}/\text{minute}$ (NCI-CTCAE Grade 3)	Continue at same dose.	
CrCL $< 15 \text{ mL}/\text{minute}$ (NCI-CTCAE Grade 4)	Hold dose until CrCL returns to $\geq 15 \text{ mL}/\text{minute}$, then resume same dose. If dialysis required, may resume at a maximal dose of $1 \text{ mg}/m^2$ and administer bortezomib after dialysis.	
Other		
Other Grade 1–2 Nonhaematologic Toxicity	Continue at same dose.	
Other Grade 3–4 Nonhaematologic Toxicity	Withhold bortezomib until resolved or returned to baseline. Bortezomib may then be reinitiated at the next scheduled treatment with 1 dose level reduction. [†] If tolerated for 1 full cycle, the dose may be escalated to the previous dose at the start of the next cycle at the discretion of the physician.	

Tabela 5: Ajustamento de dose da dexametasona por toxicidade

Body System	Symptom	Recommended Action
Gastrointestinal	Dyspepsia, gastric or duodenal ulcer, or gastritis Grade 1–2 (requiring medical management)	Continue dexamethasone at same dose and treat with therapeutic doses of H ₂ blockers, or proton pump inhibitor. May consider adding sucralfate or other antiulcer treatment as clinically indicated. If symptoms persist despite above measures, decrease dexamethasone dose by 1 dose level.
Gastrointestinal	Dyspepsia, gastric or duodenal ulcer, or gastritis ≥ Grade 3 (requiring hospitalization or surgery)	Hold dexamethasone until symptoms return to baseline. Restart dexamethasone at 1 dose decrement along with concurrent therapy with H ₂ blockers, sucralfate, or omeprazole. If symptoms persist despite above measures, discontinue dexamethasone permanently.
Gastrointestinal	Acute pancreatitis	Discontinue dexamethasone permanently.
General Disorders	Edema > Grade 3 (> 30% limb discrepancy in volume; gross deviation from normal anatomic contour; limiting self-care activities of daily living (ADL))	Hold dexamethasone until symptoms return to baseline. Administer diuretics as needed, and restart dexamethasone at 1 dose decrement; if edema persists despite above measures, decrease dose another level. Discontinue dexamethasone permanently if symptoms persist despite second reduction.
Psychiatric Disorders	Confusion or mood alteration ≥ Grade 2 (interfering with function ± interfering with ADL)	Hold dexamethasone until symptoms return to baseline. Restart dexamethasone at 1 dose decrement. If symptoms persist despite above measures, reduce by another dose decrement.
Musculoskeletal	Muscle weakness ≥ Grade 2 (symptomatic and interfering with function ± interfering with ADL)	Hold dexamethasone until symptoms return to baseline. Restart dexamethasone at 1 dose decrement. If weakness persists, decrease dose by 1 more dose level. Discontinue dexamethasone permanently if symptoms persist.
Metabolism and Nutrition Disorders	Hyperglycemia ≥ Grade 3 (fasting glucose > 250 mg/dL)	Hold dexamethasone until glucose is ≤ Grade 2 (< 250 mg/dL) and treat with insulin or other hypoglycemic agents as needed. If uncontrolled despite above measures, decrease dose by 1 dose level until ≤ Grade 2 (< 250 mg/dL)
All Other	Other nonhaematologic toxicity ≥ Grade 3 felt related to dexamethasone	Hold dexamethasone dose. Resume at 1 dose decrement when toxicity has resolved to Grade 2 or less or to baseline. If toxicity recurs, hold dexamethasone dose until toxicity has resolved to Grade 2 or less or to baseline, and resume dexamethasone dose by 1 more dose decrement. If toxicity recurs despite 2 dose decrements, discontinue dexamethasone permanently.

ADL = activities of daily living

Foram colhidas amostras de sangue e urina cada 4 semanas para avaliar o estado da doença, que foram analisadas em laboratório central, usando eletroforese de proteínas séricas e urinárias, imunofixação, medição das cadeias leves livres no soro, e doseamento de imunoglobulinas.

Os dados de resposta foram avaliados de forma oculta por uma comissão de revisão independente. Esta comissão foi composta por três peritos em mieloma, e avaliou os outcomes de eficácia de cada doente de acordo com os critérios de resposta no mieloma do International Myeloma Working Group.

Após descontinuação do tratamento do estudo, os doentes foram seguidos para o seu estado de doença a cada 4 semanas até à progressão (no caso de não ter já ocorrido durante o estudo), e para sobrevivência cada 3 meses até ao encerramento do estudo.

Foram colhidos dados laboratoriais e de segurança até 30 dias depois da última dose da medicação de estudo. Os eventos adversos foram classificados de acordo com o National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.03.

Em cada ciclo, foram feitas avaliações laboratoriais hematológicas em laboratório central no screening, e nos dias 1, 8, e 15, no grupo carfilzomib, e no screening, e nos dias 1, e 8 no grupo bortezomib. No dia 1 de cada ciclo foi feito um painel completo de bioquímica, que incluiu albumina, ureia, creatinina, depuração de creatinina, glucose, ácido úrico, bicarbonato, cálcio, cloro, fósforo, potássio, sódio,

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

desidrogenase láctica, proteínas totais, magnésio, fosfatase alcalina, transaminases, e bilirrubina total. Em cada ciclo, foram também feitas avaliações bioquímicas simplificadas (albumina, ureia, creatinina, depuração de creatinina, glucose, ácido úrico, bicarbonato, cálcio, cloro, fósforo, potássio, sódio, e desidrogenase láctica), nos dias 8 e 15 no grupo carfilzomib, e no dia 8 no grupo bortezomib.

O risco citogenético foi avaliado usando hibridização fluorescente in situ. Os doentes foram definidos como de alto risco se apresentassem os sub-tipos genéticos t(4;14) ou t(14;16) em pelo menos 10% dos plasmócitos, ou deleção 17p em pelo menos 20% de plasmócitos, revistos centralmente em amostras basais de medula óssea.

Um sub-grupo de doentes foi incluído num sub-estudo de avaliação da função ventricular direita e esquerda., através de um ecocardiograma realizada a cada 12 semanas.

Outcomes

O outcome primário foi a sobrevivência livre de progressão baseada em avaliações da comissão de revisão independente, definida como o tempo desde a randomização até à progressão da doença ou morte de qualquer causa. Os outcomes secundários incluíram a sobrevivência global definida como o tempo desde a randomização até à morte de qualquer causa, resposta global, definida como uma resposta parcial ou completa, duração da resposta, definida como o tempo desde a primeira evidência de uma resposta parcial ou completa até à confirmação de progressão da doença ou à morte de qualquer causa, incidência de neuropatia periférica de grau 2 ou superior, e segurança.

Uma resposta completa foi definida por um teste de imunofixação negativo para proteínas de mieloma na urina e desaparecimento de plasmocitomas nos tecidos moles, com menos de 5% de plasmócitos na medula óssea, um rácio de cadeias leves livres normal, e ausência de células clonais na medula óssea. As definições de resposta completa, resposta parcial muito boa, resposta parcial, resposta mínima, doença estável, e doença progressiva, encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Critérios de resposta no mieloma múltiplo

Response *†‡	Multiple myeloma response criteria
Stringent complete response (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> Negative immunofixation on the serum and urine <u>and</u> Disappearance of any soft tissue plasmacytomas <u>and</u> <5% plasma cells in bone marrow biopsy <u>and</u> Normal serum free light chain ratio <u>and</u> Absence of clonal cells in bone marrow§
Complete response (CR)	<ul style="list-style-type: none"> Negative immunofixation on the serum and urine <u>and</u> Disappearance of any soft tissue plasmacytomas <u>and</u> <5% plasma cells in bone marrow biopsy
Very good partial response (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis <u>or</u> ≥90% reduction in serum M-component with urine M-component <100 mg per 24 hours If the serum and urine M-protein are not measurable, a decrease of ≥90% in the difference between the involved and uninvolved free light chain (FLC) levels required in place of the M-protein criteria. However, documentation of VGPR requires collection and analysis of 24-hour urine sample for M-protein and a confirmation of a negative diagnosis on electrophoresis If present at baseline, a ≥50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required.
Partial response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 hours If the serum and urine M-protein are not measurable, a decrease of ≥50% in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria. If present at baseline, a ≥50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response (MR)	<ul style="list-style-type: none"> 25%–49% reduction in the level of serum M-protein and a 50%–89% reduction in 24-hour urinary M-protein, which still exceeds 200 mg per 24 hours If the serum and urine M-protein are not measurable, a decrease of 25%–49% in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria. If present at baseline, a 25%–49% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, or progressive disease
Progressive disease¶	<p>Any one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Increase of ≥25% from lowest response value in: <ul style="list-style-type: none"> Serum M-component (absolute increase must be ≥0.5 g/dL) <u>and/or</u> Urine M-component (absolute increase must be ≥200 mg per 24 hours) <u>and/or</u> Only in patients without measurable serum and urine M-protein levels: the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL) Bone marrow plasma cell percentage (absolute % increase must be ≥10%) Definite development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas Development of hypercalcemia (corrected serum calcium >11.5 mg/dL or 2.875 mM/L) attributed solely to the plasma cell proliferative disorder

*Patients with measurable disease in both serum (SPEP) and urine (UPEP) at study entry are required to meet response criteria in both UPEP and SPEP to qualify for an MR or better. Conversely, it should be noted that criteria for progressive disease only needs to be met, and confirmed, in one parameter.

†All response categories (sCR, CR, VGPR, PR) require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy, as well as no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments are not required to be confirmed by repeat testing.

‡Response criteria for all categories and subcategories of response except sCR, CR, and VGPR are applicable only to patients that have “measurable” disease defined by at least one of SPEP ≥0.5 gram per deciliter (or immunoglobulin A ≥750 milligram per deciliter in patients with immunoglobulin A myeloma) or UPEP ≥200 mg per 24 hours.

§Presence or absence of clonal cells is based upon the κ/λ ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry and/or immunofluorescence requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of >4:1 or <1:2.

¶Determination of PD while on study requires two consecutive assessments made at any time before classification of PD and/or the institution of new therapy. Serum M-component increases of ≥1 gram per deciliter are sufficient to define progression if starting M-component is ≥5 grams per deciliter.

Análise estatística

Estimou-se que seriam necessários 888 doentes incluídos ao longo de um período de 22 meses, e com um dropout de 3%, e 526 eventos, para detetar um hazard ratio de 0,75 (sobrevivência livre de progressão de 10 meses no grupo bortezomib, e de 13,3 meses no grupo carfilzomib), com um poder de 90%, a um nível de significância de 5% (bilateral).

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

A sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global foram comparadas entre grupos de tratamento utilizando o teste log-rank, sendo o hazard ratio estimado usando o modelo de regressão de Cox.

Estava planeada uma análise interina de eficácia quando tivessem ocorrido 395 eventos (75% do necessário), pela comissão independente de monitorização de dados. Esta comissão era composta por três especialistas em mieloma e um estatista, sem conflitos de interesse, que avaliaram os dados de eficácia e de segurança de forma oculta. Na sequência desta avaliação o estudo foi desocultado para outcome assessors e promotor.

Foi calculado um limiar de interrupção do tratamento por eficácia de O'Brien-Fleming com o uso de uma função do consumo do alfa de LeMets, de modo que o erro de tipo I fosse inferior ou igual a 0,05 (bilateral). O limiar de interrupção foi baseado no número de eventos. Se a comissão independente determinasse que o valor de p observado na análise interina da sobrevivência livre de progressão fosse igual ou inferior ao limiar de interrupção (nível de significância nominal), considerava-se que o estudo tinha atingido o objetivo primário.

Estava planeada uma segunda análise interina de eficácia, e uma análise final quando tivessem ocorrido 631 eventos sobrevivência global, que se estimava ocorrer 78 meses após a primeira randomização. Na altura da primeira análise interina, as projeções indicavam que os 631 eventos só ocorreriam no final de 2021. O protocolo foi emendado a 30 de Outubro de 2015, para permitir análise final da sobrevivência global quando tivessem ocorrido 496 eventos sobrevivência global. Com as duas análises interinas programadas, a análise final da sobrevivência global tinha um poder de 69% para detetar uma redução de 20% no risco de morte do carfilzomib em comparação com bortezomib, a um alfa de 0,025 (unilateral). Uma vez que a segunda análise interina cruzou o limiar de interrupção do tratamento por eficácia de O'Brien-Fleming (alfa=0,0123), foi considerada a análise final. Os testes foram ajustados para multiplicidade com o procedimento de Holm sequencial.

Os outcomes secundários sobrevivência global, resposta global, e eventos de neuropatia de grau 2 ou superior, só eram testados se o outcome primário tivesse atingido o significado estatístico, e utilizaram uma estratégia de testes hierarquizados (procedimento de Holm). Na análise interina, a sobrevivência global foi testada a um nível de significância de 0,0002 bilateral.

As avaliações de eficácia foram realizadas na população intention-to-treat que incluiu todos os doentes randomizados. As avaliações de segurança incluíram todos os doentes que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A resposta global foi comparada entre grupos usando o teste de Mantel-Haenszel, tendo sido estimados os odds ratio e respetivos intervalos de confiança 95%. Foi usado um teste de Pearson Qui quadrado para comparar a incidência entre grupos de neuropatia periférica de grau 2 ou superior, sendo calculados os odds ratio e respetivos intervalos de confiança 95%.

Para os outcomes tempo até ao evento foram calculadas as medianas e respetivos intervalos de confiança 95%.

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Resultados

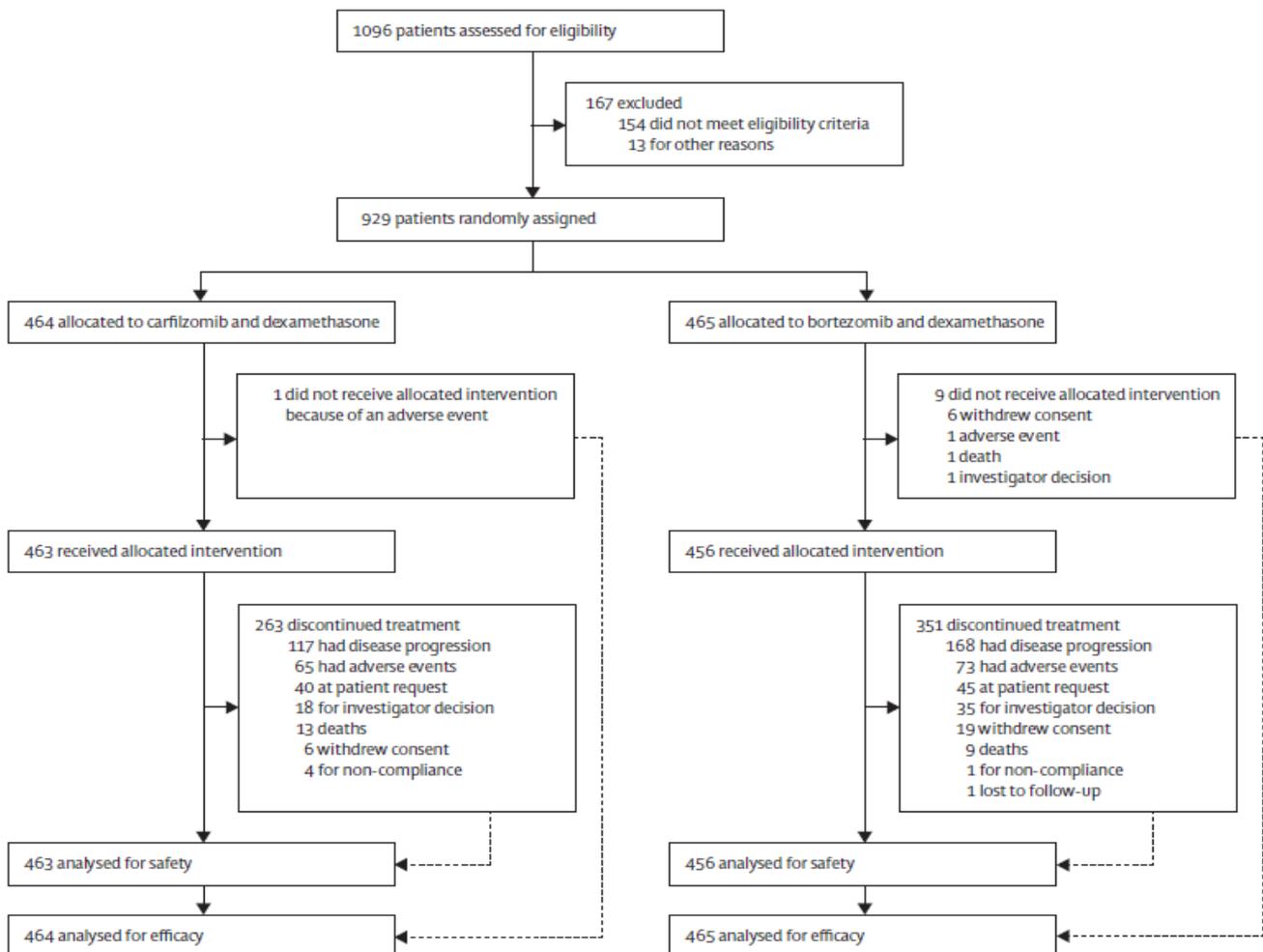
Fluxo de doentes

Entre 20 de Junho de 2012 e 30 de Junho de 2014, foram randomizados 929 doentes, 446 ao grupo carfilzomib, e 465 ao grupo bortezomib. No grupo do bortezomib, 360 doentes (79%) receberam bortezomib subcutâneo, e 104 doentes (21%) receberam bortezomib endovenoso.

Do total de doentes, 263/464 doentes (56,7%) no grupo do carfilzomib, e 351/465 doentes (75,5%) no grupo bortezomib interromperam o tratamento a maioria por progressão da doença (carfilzomib: 117/464 [25,2%]; bortezomib: 168/465 [36,1%]). Outros motivos frequentes para interrupção de tratamento incluíram pedido do doente, decisão do investigador, ou retirada do consentimento (carfilzomib: 64/464 [13,8%]; bortezomib: 129/465 [27,7%]).

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de doentes



Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Características basais dos doentes

Os doentes incluídos tinham uma mediana de 65 anos, sem predominância de distribuição por sexos (sexo masculino: carfilzomib 52%; bortezomib 49%).

As características basais dos doentes por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características basais das populações

	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
Age (years)		
Median (range)	65 (35–89)	65 (30–88)
<65	223 (48%)	210 (45%)
65–74	164 (35%)	189 (41%)
≥75	77 (17%)	66 (14%)
Sex		
Male	240 (52%)	229 (49%)
Female	224 (48%)	236 (51%)
ECOG performance status		
0	221 (48%)	232 (50%)
1	211 (45%)	203 (44%)
2	32 (7%)	30 (6%)
ISS stage		
I	205 (44%)	204 (44%)
II–III	259 (56%)	261 (56%)
Cytogenetics		
High risk	97 (21%)	113 (24%)
Standard risk	284 (61%)	291 (63%)
Unknown	55 (12%)	30 (6%)
Missing	28 (6%)	31 (7%)
Race		
White	348 (75%)	353 (76%)
Black	8 (2%)	9 (2%)
Asian	58 (13%)	57 (12%)
Not reported	50 (11%)	45 (10%)
Multiple	0	1 (<1%)
Geographical region		
Eastern Europe	135 (29%)	121 (26%)
Western Europe	182 (39%)	169 (36%)
North America	35 (8%)	49 (11%)
South America	10 (2%)	15 (3%)
Asia-Pacific	102 (22%)	111 (24%)
Creatinine clearance (mL/min)		
Mean (SD)	76.7 (31.8)	75.1 (32.4)
<30	28 (6%)	28 (6%)
30 to <50	57 (12%)	71 (15%)
50 to <80	186 (40%)	177 (38%)
≥80	193 (42%)	189 (41%)

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

(continuação)

	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
(Continued from previous column)		
Serum β_2 microglobulin (mg/L)		
Mean (SD)	4.6 (3.0)	4.8 (3.9)
<3.5	220 (47%)	216 (46%)
\geq 3.5	244 (53%)	249 (54%)
Previous regimens*		
Median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)
One	232 (50%)	232 (50%)
Two	157 (34%)	145 (31%)
Three	75 (16%)	87 (19%)
History of peripheral neuropathy		
No	249 (54%)	221 (48%)
Yes	215 (46%)	244 (52%)
Ongoing peripheral neuropathy at screening		
Grade 1	133 (29%)	159 (34%)
Grade 2	10 (2%)	10 (2%)
Previous proteasome inhibitor treatment†		
Bortezomib	250 (54%)	252 (54%)
Carfilzomib	2 (<1%)	1 (<1%)
None	212 (46%)	212 (46%)
Previous immunomodulatory agent treatment		
Lenalidomide	177 (38%)	177 (38%)
Thalidomide	211 (45%)	247 (53%)
Data are n (%) unless otherwise stated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ISS=International Staging System. * One patient in the bortezomib group received four previous regimens (a protocol deviation). †Defined as patients who achieved at least a partial response and had at least 6 months since last proteasome inhibitor treatment; all patients who had received previous carfilzomib and all except one patient (a protocol deviation in the carfilzomib group) who had received previous bortezomib met the above entry criteria for previous proteasome inhibitor therapy.		

Eficácia

A data da análise interina foi a 10 de Novembro de 2014, quando estavam incluídos 200/464 doentes (43%) no grupo carfilzomib, e 105/465 doentes (23%) no grupo bortezomib tinham sido incluídos, e se tinham observado 414/526 eventos primários (78,7%) estimados como necessários (171 eventos no grupo carfilzomib e 243 eventos no grupo bortezomib). Baseado neste número de eventos, limiar de interrupção do tratamento por eficácia de O'Brien-Fleming era 0,023. O tempo mediano de follow up

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

era de 11,9 meses (IQR 9,3-16,1) no grupo carfilzomib, e de 11,1 meses (IQR 8,2-14,3) no grupo bortezomib. Os dados aqui apresentados referem-se à data da análise interina.

A duração da exposição prévia ao bortezomid e agentes imunomodulatórios é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8: Exposição prévia a bortezomib e IMiDs

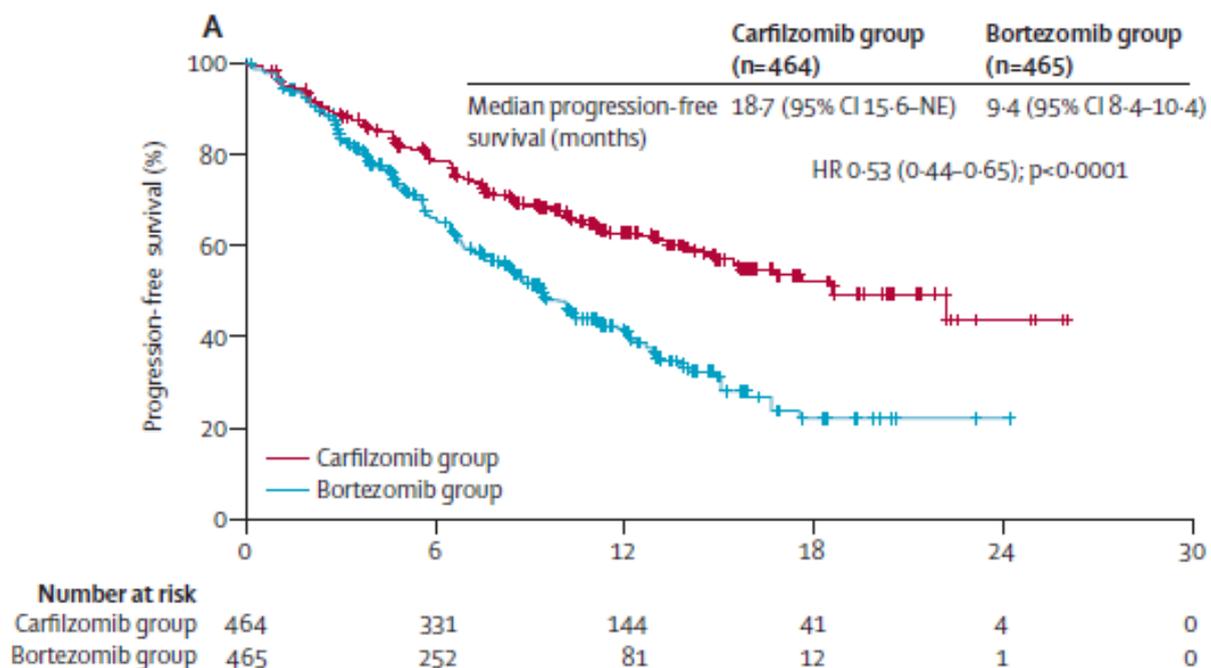
	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
No. of patients with prior bortezomib treatment	250	252
Median (IQR) months of prior bortezomib treatment	5.5 (3.1-9.0)	5.1 (3.2-8.7)
No. of patients with prior IMiD treatment	325	347
Median (IQR) months of prior IMiD treatment	12.4 (5.9-24.0)	12.0 (5.8-21.4)
No. of patients with prior lenalidomide treatment	177	177
Median (IQR) months of prior lenalidomide treatment	11.4 (6.7-20.4)	9.9 (5.2-18.5)
No. of patients refractory to prior lenalidomide	113	122
Median (IQR) months of prior lenalidomide treatment	12.0 (7.8-22.8)	10.0 (5.6-21.3)
No. of patients with prior thalidomide	211	246
Median (IQR) months of prior thalidomide treatment	8.1 (4.1-16.5)	9.4 (4.1-17.0)

IMiD=immunomodulatory agent. IQR=interquartile range.

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão foi de 18,7 meses (IC95% 15,6 a não estimável) no grupo carfilzomib, e de 9,4 meses (IC95% 8,4 a 10,4) no grupo bortezomib (hazard ratio 0,53; IC95% 0,44 a 0,65; $p < 0,0001$). Estes dados são apresentados na Figura 2

Figura 2: Sobrevivência livre de progressão

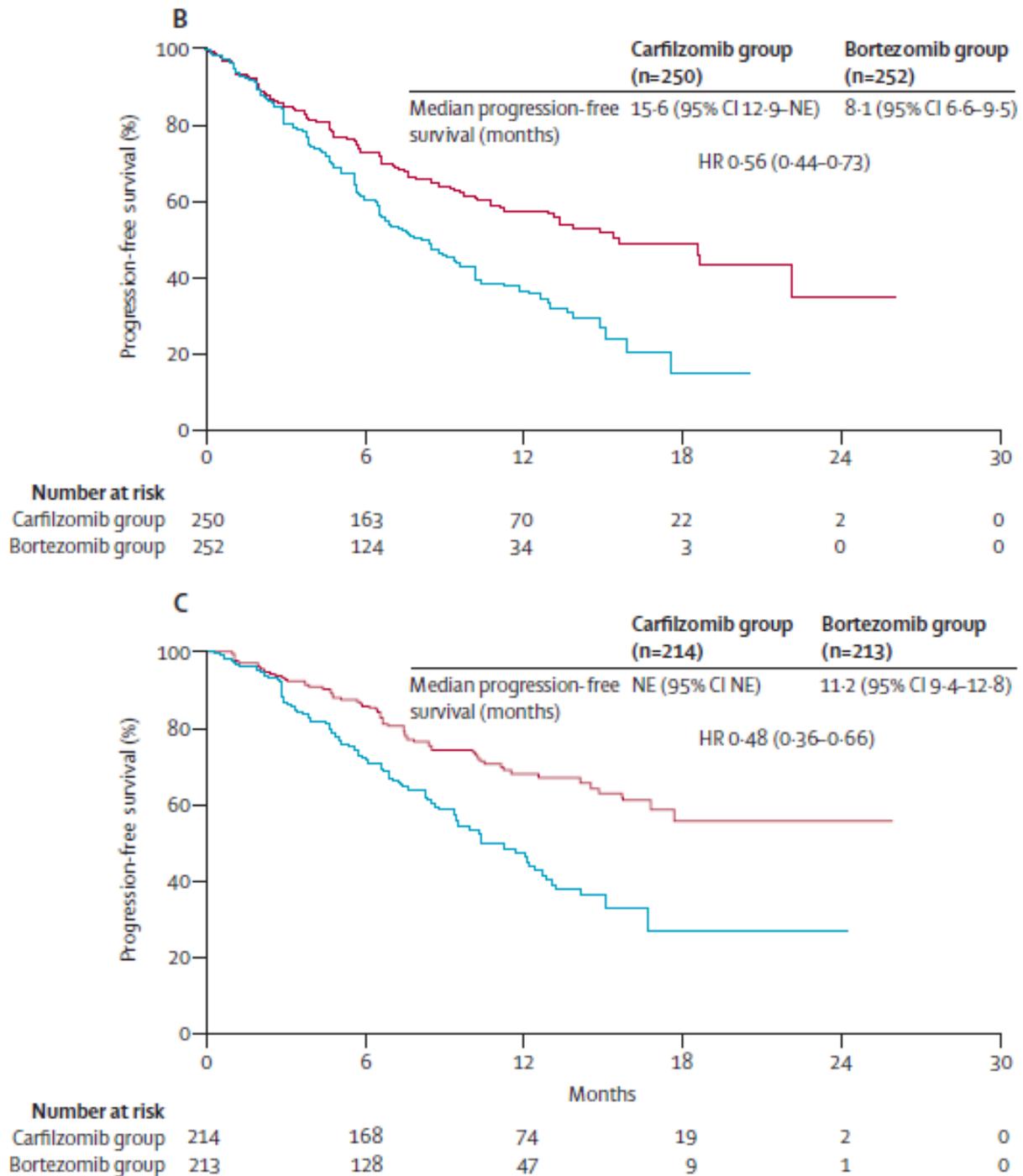


Na análise de sub-grupos, o efeito da intervenção sobre a sobrevivência livre de progressão teve significado estatístico nos doentes tratados previamente com bortezomib (hazard ratio 0,56; IC95% 0,44

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

a 0,73), e nos doentes não previamente tratados com bortezomib (hazard ratio 0,48; IC95% 0,36 a 0,66). Estes dados são apresentados na Figura 3.

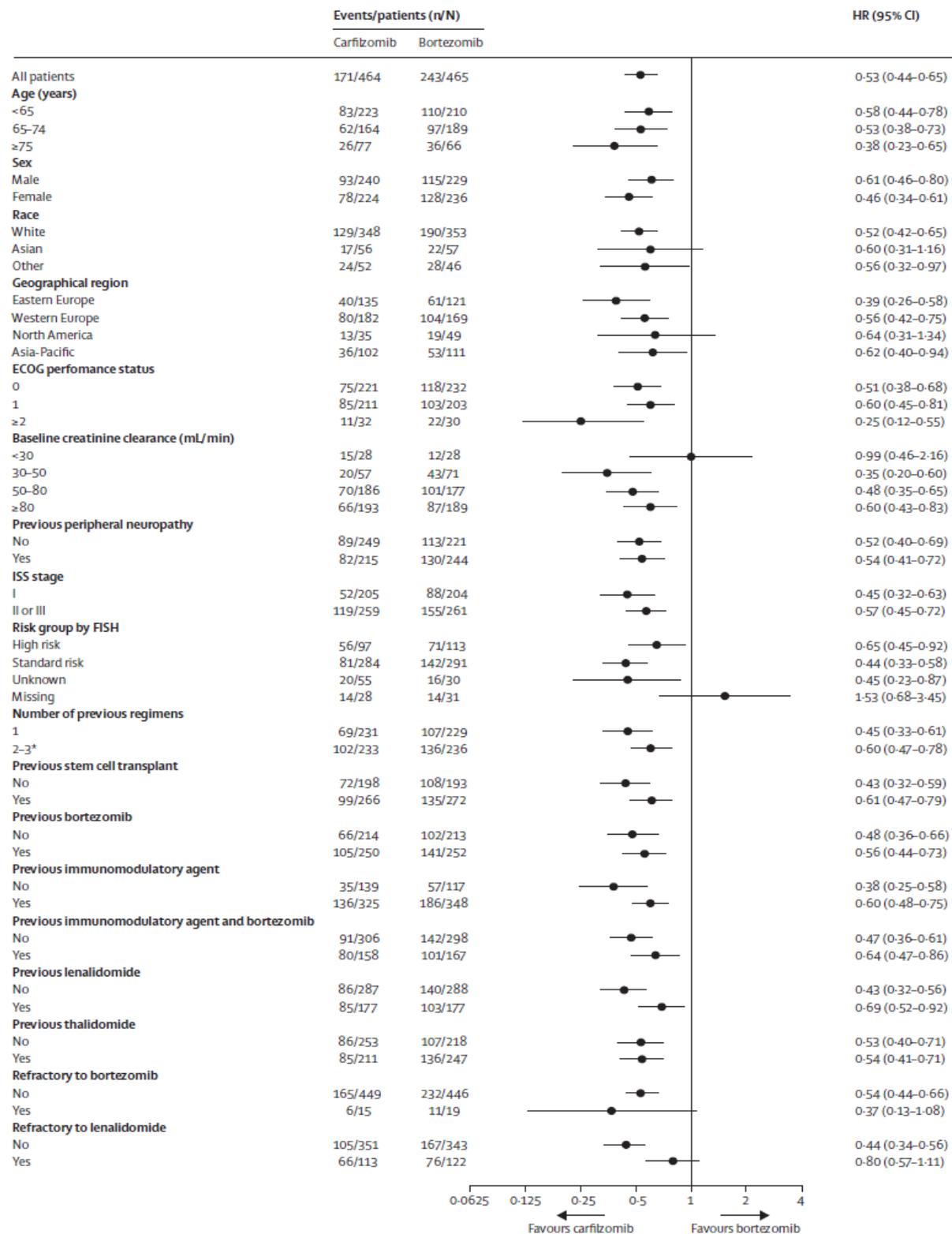
Figura 3: Sobrevivência livre de progressão em doentes previamente tratados (B) e não previamente tratados (C) com bortezomib



Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Na análise de sub-grupos, o efeito da intervenção sobre a sobrevivência livre de progressão teve significado estatístico nos doentes tratados previamente com agente imunomodulatório (hazard ratio 0,60; IC95% 0,48 a 0,75), e nos doentes não previamente tratados com imunomodulatório (hazard ratio 0,38; IC95% 0,25 a 0,58). A sobrevivência livre de progressão por modificadores de efeitos (sub-grupos) encontra-se na Figura 4.

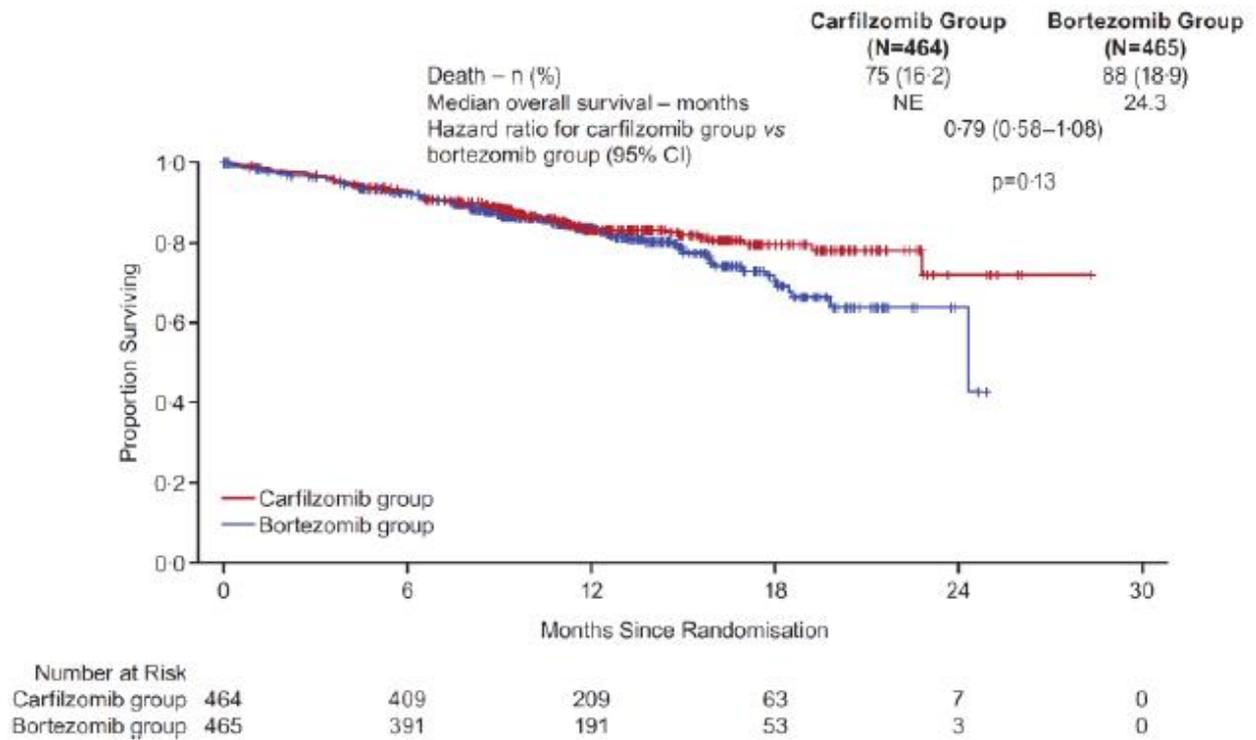
Figura 4: Sobrevivência livre de progressão por modificadores de efeito



Sobrevivência global

À data do cutoff (primeira análise interina) tinham ocorrido 163 mortes das 496 mortes estimadas como necessárias (75 mortes no grupo do carfilzomib, e 88 mortes no grupo do bortezomib). A mediana da sobrevivência global era de 24,3 meses no grupo bortezomib, e não estimável no grupo carfilzomib (hazard ratio 0,79; IC95% 0,58 a 1,08; p= 0,13). Estes dados são apresentados na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência global (1ª análise interina)

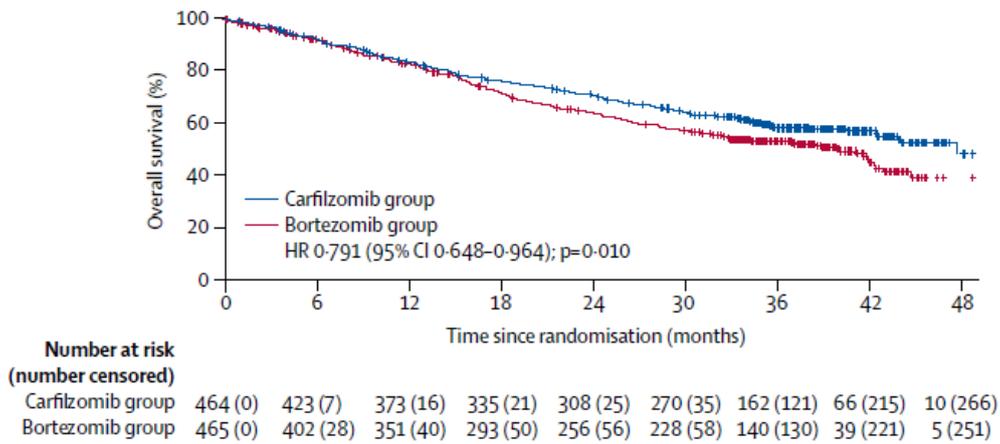


À data da segunda análise interina (3 de Janeiro de 2017), quando tinham ocorrido 398 mortes das 496 mortes estimadas como necessárias (80,2%; 189 no grupo carfilzomib e 209 no grupo bortezomib), com uma mediana de follow up de 37,5 meses (IQR 34,4-41,9) no grupo carfilzomib, e de 36,9 meses (IQR 33,4-40,6) no grupo bortezomib.

A mediana da sobrevivência global foi de 47,6 meses (IC95% 42,5 a não avaliável) no grupo carfilzomib, e de 40 meses (IC95% 32,6 a 42,3) no grupo bortezomib, uma diferença de 7,6 meses (hazard ratio 0,791; IC95% 0,648 a 0,964; p=0,01 [unilateral]). Estes dados são apresentados na Figura 6.

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Figura 6: Sobrevivência global (2ª análise interina)



Na análise de sub-grupos, o efeito da intervenção sobre a sobrevivência global não atingiu o significado estatístico nos doentes previamente tratados com bortezomib ou com drogas imunomodulatórias. A sobrevivência global foi semelhante nos doentes tratados previamente com bortezomib (hazard ratio 0,84; IC95% 0,65 a 1,8), e nos doentes não previamente tratados com bortezomib (hazard ratio 0,75; IC95% 0,55 a 1,02). Na análise de sub-grupos, o efeito da intervenção sobre a sobrevivência global foi semelhante nos doentes tratados previamente com agente imunomodulatório (hazard ratio 0,86; IC95% 0,68 a 1,07), e nos doentes não previamente tratados com imunomodulatório (hazard ratio 0,66; IC95% 0,44 a 0,99). A sobrevivência global por modificadores de efeitos (sub-grupos) encontra-se na Figura 4.

Após terminarem carfilzomib ou bortezomib, 391 doentes no grupo carfilzomib (dos 397 que completaram tratamento), e 413 doentes no grupo bortezomib (dos 418 que completaram tratamento), entraram num período de follow up onde receberam tratamentos diversos. A Tabela 9 mostra as terapias anti-mieloma subsequentes.

Figura 4: Sobrevivência global por modificadores de efeito

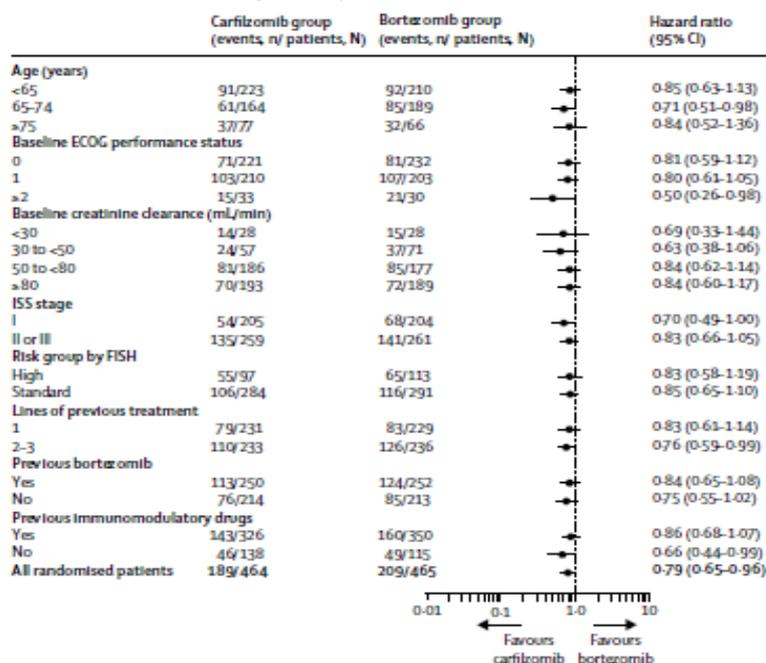


Tabela 9: Tratamentos anti-mieloma subsequentes

	Carfilzomib group (n=391)	Bortezomib group (n=413)
Number of patients treated with at least one therapy	262 (67%)	291 (70%)
Systemic corticosteroids		
Dexamethasone	189 (48%)	220 (53%)
Prednisone	20 (5%)	32 (8%)
Prednisolone	19 (5%)	15 (4%)
Proteasome inhibitors		
Bortezomib	98 (25%)	51 (12%)
Carfilzomib	3 (1%)	33 (8%)
Immunomodulatory drugs		
Lenalidomide	125 (32%)	152 (37%)
Pomalidomide	64 (16%)	99 (24%)
Thalidomide	36 (9%)	55 (13%)
Monoclonal antibodies		
Daratumumab	14 (4%)	18 (4%)
Antineoplastic agents		
Cyclophosphamide	85 (22%)	102 (25%)
Melphalan	50 (13%)	53 (13%)
Bendamustine	20 (5%)	35 (8%)
Doxorubicin	25 (6%)	21 (5%)
Etoposide	14 (4%)	15 (4%)
Cisplatin	12 (3%)	15 (4%)
Vincristine	11 (3%)	7 (2%)
Other therapeutic products		
Investigational drug	7 (2%)	11 (3%)

Taxa de resposta objetiva

A proporção de doentes atingindo uma resposta objetiva foi de 77% (IC95% 73 a 81) no grupo carfilzomib, e de 63% (IC95% 58 a 67) no grupo bortezomib (odds ratio 2,03; IC95% 1,52 a 2,72; $p < 0,0001$). Foram obtidas respostas completas ou melhor em 13% dos doentes no grupo carfilzomib, e em 6% dos doentes no grupo bortezomib.

As melhores respostas globais são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Respostas aos tratamentos

	Carfilzomib group (n=464)	Bortezomib group (n=465)
Complete response or better†	58 (13%)	29 (6%)
Stringent complete response	8 (2%)	9 (2%)
Complete response	50 (11%)	20 (4%)
Very good partial response or better‡	252 (54%)	133 (29%)
Very good partial response	194 (42%)	104 (22%)
Partial response	104 (22%)	157 (34%)
Minimal response	24 (5%)	53 (11%)
Stable disease	40 (9%)	53 (11%)
Progressive disease	25 (5%)	31 (7%)

Data are n (%) or median (IQR). *Treatment responses were assessed by an independent review committee. † $p < 0,0010$. ‡ $p < 0,0001$.

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

À data do cutoff tinham ocorrido 163 mortes das 496 mortes estimadas como sobrevivência livre de progressão foi de 18,7 meses (IC95% 15,6 a não estimável) no grupo carfilzomib, e de 9,4 meses (IC95% 8,4 a 10,4) no grupo bortezomib (hazard ratio 0,53; IC95% 0,44 a 0,65; $p < 0,0001$). Estes dados são apresentados na Figura 2.

Segurança

Foram observados eventos adversos em 455/464 doentes (98,1%) no grupo carfilzomib, e em 447/465 doentes (96,1%) no grupo bortezomib. Foram observados eventos adversos graves em 224/463 doentes (48,4%) no grupo carfilzomib, e em 162/456 doentes (35,5%) no grupo bortezomib (risco relativo 1,362; IC95% 1,166 a 1,591; $p = 0,0001$). Interromperam tratamento por eventos adversos 57/463 doentes (12,3%) no grupo carfilzomib, e 59/456 doentes (12,9%) no grupo bortezomib.

Os eventos adversos mais frequentes estão representados na Tabela 11.

Tabela 11: Resultados de segurança

	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Common haematological adverse events (preferred terms)								
Anaemia	115 (25%)	66 (14%)	1 (<1%)	0	78 (17%)	44 (10%)	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	56 (12%)	21 (5%)	18 (4%)	0	35 (8%)	20 (4%)	23 (5%)	0
Common non-haematological adverse events (preferred terms)								
Diarrhoea	127 (27%)	16 (3%)	0	0	141 (31%)	33 (7%)	1 (<1%)	0
Fatigue	111 (24%)	25 (5%)	0	0	98 (21%)	32 (7%)	0	0
Dyspnoea	107 (23%)	25 (5%)	0	0	50 (11%)	10 (2%)	0	0
Pyrexia	119 (26%)	9 (2%)	2 (<1%)	0	59 (13%)	3 (<1%)	0	0
Insomnia	110 (24%)	7 (2%)	0	0	108 (24%)	11 (2%)	0	0
Cough	115 (25%)	0	0	0	63 (14%)	1 (<1%)	0	0
Hypertension	74 (16%)	41 (9%)	0	0	28 (6%)	12 (3%)	0	0
Peripheral oedema	97 (21%)	4 (<1%)	0	0	75 (16%)	3 (<1%)	0	0
Asthenia	78 (17%)	16 (3%)	0	0	61 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	85 (18%)	9 (2%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Nausea	84 (18%)	6 (1%)	0	0	79 (17%)	3 (<1%)	0	0
Back pain	78 (17%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	59 (13%)	12 (3%)	0	0
Muscle spasms	85 (18%)	1 (<1%)	0	0	24 (5%)	3 (<1%)	0	0
Headache	75 (16%)	4 (<1%)	0	0	43 (9%)	3 (<1%)	0	0
Bronchitis	66 (14%)	10 (2%)	0	0	37 (8%)	4 (<1%)	0	0
Constipation	66 (14%)	2 (<1%)	0	0	114 (25%)	9 (2%)	0	0
Nasopharyngitis	66 (14%)	0	0	0	50 (11%)	1 (<1%)	0	0
Vomiting	59 (13%)	6 (1%)	0	0	34 (7%)	6 (1%)	0	0
Pain in extremity	45 (10%)	2 (<1%)	0	0	46 (10%)	3 (<1%)	0	0
Peripheral neuropathy	37 (8%)	6 (1%)	0	0	97 (21%)	23 (5%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	36 (8%)	4 (<1%)	0	0	52 (11%)	5 (1%)	0	0
Dizziness	36 (8%)	1 (<1%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Paraesthesia	35 (8%)	1 (<1%)	0	0	72 (16%)	2 (<1%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	26 (6%)	1 (<1%)	0	0	61 (13%)	6 (1%)	0	0
Neuralgia	6 (1%)	3 (<1%)	0	0	63 (14%)	7 (2%)	0	0

Data are n (%). Adverse events (preferred terms) of grades 1-2 occurring in at least 10% of patients in either treatment group are listed. All grade 3 or higher adverse events not shown here are reported in the appendix. On-study deaths due to adverse events occurred in 18 (4%) of 464 patients in the carfilzomib group and in 16 (3%) of 465 patients in the bortezomib group.

Comparação carfilzomib mais dexametasona vs lenalidomida mais dexametasona

Comparação indireta naive

A empresa considerou que a evidência comparativa entre carfilzomib mais dexametasona, e lenalidomida mais dexametasona, *'informada por metodologia de meta-análise em rede, carece de validade clínica e estatística, e produz estimativas de efeito de tratamento sujeitas a elevado risco de viés e com elevada incerteza associada'*.

Baseada nestes pressupostos, a empresa efetuou análises exploratórias de comparação indireta⁴ relativamente a resultados de eficácia (sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, e taxa de resposta) aplicando o modelo de regressão de Cox aos dados dos estudos ENDEAVOR (carfilzomib mais dexametasona, n=464) e ASPIRE (lenalidomida mais dexametasona, n=465), e utilizando como covariáveis 13 parâmetros selecionados por dois hemato-oncologistas do Reino Unido [número de tratamentos prévios (1 vs 2-3), bortezomib prévio (sim vs não), transplante prévio (sim vs não), lenalidomida prévia (sim vs não), idade (≥ 65 vs < 65), estado ECOG (1-2 vs 0), depuração de creatinina (50-79 ml/min vs ≥ 80 ml/min), tempo desde o diagnóstico, tempo desde a última recaída, *International Staging System* basal (I vs II-III), beta 2 microglobulina ($\geq 3,5$ mg/L vs $< 3,5$), e refratoriedade ao último tratamento (sim vs não)].

Para o braço carfilzomib mais dexametasona, utilizaram-se os dados da primeira análise interina (*cutoff* dos dados para o *outcome* primário de eficácia: 10 de novembro de 2014) para a sobrevivência livre de progressão e taxas de resposta, e os dados da segunda análise interina (*cutoff* dos dados: 3 de janeiro de 2017) para a sobrevivência global. Para o braço lenalidomida mais dexametasona, utilizaram-se os dados da primeira análise interina (*cutoff* dos dados para o *outcome* primário de eficácia: 14 de junho de 2014) para a sobrevivência livre de progressão e taxas de resposta, e os dados da análise final do estudo (*cutoff* dos dados: 28 de abril de 2017) para a sobrevivência global.

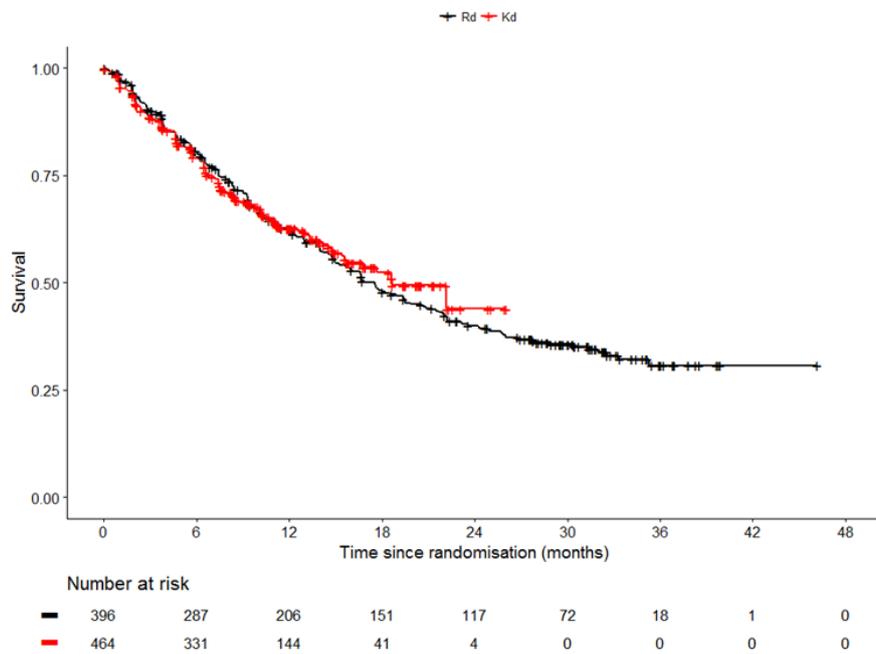
Os dados relativos à qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) e aos resultados de segurança (ou seja, eventos adversos emergentes do tratamento [TEAEs], TEAEs que conduziram à descontinuação do tratamento, TEAEs que conduziram à morte) foram comparados de forma descritiva.

Sobrevivência livre de progressão

O hazard ratio ajustado (13 covariáveis) para sobrevivência livre de progressão (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,885 (IC95% 0,706 a 1,110), e o hazard ratio, não ajustado, para sobrevivência livre de progressão (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,965 (IC95% 0,782 a 1,190). As curvas de Kaplan-Meier são apresentadas na Figura 7 e Tabela 12.

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para a SLP, ENDEAVOR (Kd) vs. ASPIRE (Rd)

Kyprolis (DCI: carfilzomib)



Sobrevivência global

O hazard ratio ajustado (13 covariáveis) para sobrevivência global (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,801 (IC95% 0,646 a 0,993), e o hazard ratio, não ajustado, para sobrevivência global (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,833 (IC95% 0,683 a 1,016). As curvas de Kaplan-Meier são apresentadas na Figura 8 e Tabela 8.

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para a SG, ENDEAVOR (Kd) vs. ASPIRE (Rd)

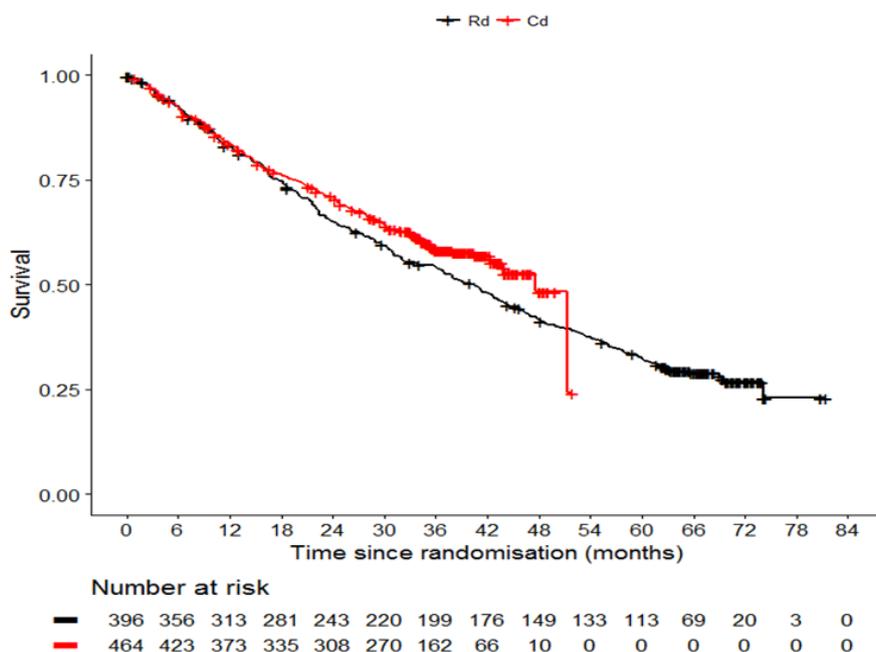


Tabela 12. Comparação indireta entre Kd e Rd relativamente à SLP e SG

Kd vs. Rd	HR ajustado [IC a 95%]	HR não-ajustado [IC a 95%]
Sobrevivência livre de progressão	0,885 [0,706-1,110]	0,965 [0,782-1,190]
Sobrevivência global	0,801 [0,646-0,993]	0,833 [0,683-1,016]

Taxa de resposta global

As estimativas de eficácia relativa no que concerne à taxa de resposta global (PR+), taxa de resposta parcial muito boa (VGPR+) e taxa de resposta completa (CR+) são expressas em termos de odds ratios (OR) e foram obtidas por modelos de regressão logística. Para as análises ajustadas, foram utilizadas as mesmas covariáveis da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

Dos no braço carfilzomib mais dexametasona no estudo ENDEAVOR, 356/464 doentes (76,7%), 252/464 doentes (54,3%) e 58/464 doentes (12,5%), atingiram, respetivamente, resposta global (PR+), resposta parcial muito boa (VGPR+) e resposta completa (CR+). Para o estudo ASPIRE, no braço lenalidomida mais dexametasona, 264/396 doentes (66,7%), 160/396 doentes (40,4%) e 37/396 doentes (9,3%) atingiram, respetivamente, PR+, VGPR+ e CR+.

Estes resultados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Comparação indireta entre Kd e Rd relativamente às taxas de resposta

Kd vs. Rd	OR ajustado [IC a 95%]	OR não-ajustado [IC a 95%]
Taxa de resposta global (PR+)	1,92 [1,36-2,73]	1,65 [1,22-2,23]
Taxa de resposta parcial muito boa (VGPR+)	1,97 [1,45-2,67]	1,75 [1,34-2,30]
Taxa de resposta completa (CR+)	1,73 [1,07-2,82]	1,39 [0,90-2,16]

Um odds ratio >1 indica maior possibilidade de atingir PR ou melhor com Kd comparativamente a Rd.

Qualidade de vida

A empresa avaliou a qualidade de vida nos estudos ASPIRE e ENDEAVOR através do questionário QLQ-C30. Para esta análise exploratória não foi efetuada uma análise estatística formal para comparar a HRQoL entre grupos, sendo os resultados de qualidade de vida apresentados em termos de estatística descritiva apenas.

Segurança

Globalmente, 457/463 doentes (98,7%) do braço carfilzomib mais dexametasona e 381/389 doentes (97,9%) do braço lenalidomida mais dexametasona tiveram pelo menos um evento adverso. Foram notificados eventos adversos de grau ≥ 3 em 377/463 doentes (81,4%) do braço carfilzomib mais dexametasona em 324/389 doentes (83,3%) do braço lenalidomida mais dexametasona. Eventos

adversos fatais foram notificados em 32/463 (6,9%) doentes do braço carfilzomib mais dexametasona e em 42/389 doentes (10,8%) do braço lenalidomida mais dexametasona. Interromperam o tratamento por eventos adversos 133/463 doentes (28,7%) do braço carfilzomib mais dexametasona e em 118/389 doentes (30,3%) do braço lenalidomida mais dexametasona.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do carfilzomib foi depois analisado para cada *outcome*.

Comparação carfilzomib mais dexametasona vs bortezomib mais dexametasona

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão foi mais longa com o carfilzomib do que com o bortezomib. A sobrevivência livre de progressão foi de 18,7 meses (IC95% 15,6 a não estimável) no grupo carfilzomib, e de 9,4 meses (IC95% 8,4 a 10,4) no grupo bortezomib (hazard ratio 0,53; IC95% 0,44 a 0,65; $p < 0,0001$), uma diferença de 9,3 meses.

Na comparação entre carfilzomib e bortezomib, o hazard ratio para sobrevivência livre de progressão foi semelhante nos doentes previamente tratados com bortezomib e com imunomodulatório, sugerindo que o efeito da intervenção se mantém independentemente da terapêutica prévia.

Sobrevivência global

Não se observaram diferenças na sobrevivência global entre o grupo carfilzomib e o grupo bortezomib. A mediana da sobrevivência global era de 24,3 meses no grupo bortezomib, e não estimável no grupo carfilzomib (hazard ratio 0,79; IC95% 0,58 a 1,08; $p = 0,13$).

Taxa de resposta

O carfilzomib induziu uma maior taxa de resposta do que o bortezomib. A proporção de doentes atingindo uma resposta objetiva foi de 77% (IC95% 73 a 81) no grupo carfilzomib, e de 63% (IC95% 58 a 67) no grupo bortezomib (odds ratio 2,03; IC95% 1,52 a 2,72; $p < 0,0001$). Contudo, foram obtidas poucas respostas completas ou melhor nos dois grupos: 13% dos doentes no grupo carfilzomib, e 6% dos doentes no grupo bortezomib.

Qualidade de vida por escala validada

Não foram submetidos dados em relação ao *outcome* qualidade de vida por escala validada. Assim, não foi possível comparar carfilzomib mais dexametasona com bortezomib mais dexametasona, em relação a este *outcome*.

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na incidência de eventos adversos. Foram observados eventos adversos em 455/464 doentes (98,1%) no grupo carfilzomib, e em 447/465 doentes (96,1%) no grupo bortezomib.

Eventos adversos graves

O carfilzomib esteve associado a uma incidência mais elevada de eventos adversos graves do que o comparador. Foram observados eventos adversos graves em 224/463 doentes (48,4%) no grupo carfilzomib, e em 162/456 doentes (35,5%) no grupo bortezomib (risco relativo 1,362; IC95% 1,166 a 1,591; $p=0,0001$).

Interrupção de tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na interrupção do tratamento por eventos adversos. Interromperam tratamento por eventos adversos 57/463 doentes (12,3%) no grupo carfilzomib, e 59/456 doentes (12,9%) no grupo bortezomib.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Morreu um número igual de doentes nos dois grupos, por problemas relacionados com o tratamento. Até 30 dias depois do tratamento morreram 22/464 doentes (5%) no grupo carfilzomib: seis devido a infeção, cinco a eventos cardíacos, quatro de progressão da doença, dois de morte súbita, um de leucemia mieloide aguda, um de falência hepática, um de falência respiratória, um de compressão da espinal medula, e um por síndrome de lise tumoral. Morreram 21/465 doentes (5%) no grupo bortezomib: oito por infeção, seis por eventos cardíacos, quatro por progressão da doença, um por traumatismo craniano, um por doença pulmonar, e um de causa desconhecida.

Comparação carfilzomib mais dexametasona vs lenalidomida mais dexametasona

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre carfilzomib mais dexametasona e lenalidomida mais dexametasona.

O hazard ratio ajustado (13 covariáveis) para sobrevivência livre de progressão (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,885 (IC95% 0,706 a 1,110), e o hazard ratio, não ajustado, para sobrevivência livre de progressão (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,965 (IC95% 0,782 a 1,190).

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre carfilzomib mais dexametasona e lenalidomida mais dexametasona.

O hazard ratio ajustado (13 covariáveis) para sobrevivência global (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,801 (IC95% 0,646 a 0,993), e o hazard ratio, não ajustado, para sobrevivência global (grupo carfilzomib em comparação com grupo lenalidomida) foi de 0,833 (IC95% 0,683 a 1,016).

Taxa de resposta

O carfilzomib pareceu induzir uma maior taxa de resposta do que a lenalidomida, avaliada por resposta global (odds ratio 1,92; IC95% 1,36 a 2,73), resposta parcial muito boa (odds ratio 1,97; IC95% 1,45 a 2,67) e resposta completa (odds ratio 1,73; IC95% 1,07 a 2,82).

Qualidade de vida por escala validada

Não foram submetidos dados em relação ao outcome qualidade de vida por escala validada. Os dados de pontuação QLQ-C30 foram apenas descritivos, não permitindo uma comparação entre grupos. Assim, não foi possível comparar carfilzomib mais dexametasona com lenalidomida mais dexametasona, em relação a este outcome.

Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na incidência de eventos adversos. Globalmente, 457/463 doentes (98,7%) do braço carfilzomib mais dexametasona e 381/389 doentes (97,9%) do braço lenalidomida mais dexametasona tiveram pelo menos um evento adverso.

Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na incidência de eventos adversos graves.

Foram notificados eventos adversos de grau ≥ 3 em 377/463 doentes (81,4%) do braço carfilzomib mais dexametasona em 324/389 doentes (83,3%) do braço lenalidomida mais dexametasona.

Interrupção de tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na interrupção do tratamento por eventos adversos. Interromperam o tratamento por eventos adversos 133/463 doentes (28,7%) do braço carfilzomib mais dexametasona e em 118/389 doentes (30,3%) do braço lenalidomida mais dexametasona.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Morreram mais doentes no grupo lenalidomida do que no grupo carfilzomib.

Eventos adversos fatais foram notificados em 32/463 (6,9%) doentes do braço carfilzomib mais dexametasona e em 42/389 doentes (10,8%) do braço lenalidomida mais dexametasona.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Para a comparação de carfilzomib vs bortezomib, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 14). Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Para a comparação de carfilzomib vs lenalidomida a qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os outcomes, uma vez que se trata de um estudo observacional, e não se ter observado nenhum dos critérios que permitiria aumentar a classificação da qualidade da evidência. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional do carfilzomib “em combinação dexametasona para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia”. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do carfilzomib em quatro populações: sub-população 1 – Doentes com mieloma múltiplo em recidiva, não submetidos previamente a quimioterapia de alta dose, previamente tratado com inibidor do proteosoma, em que a intervenção era carfilzomib mais dexametasona, e os comparadores eram lenalidomida mais dexametasona e bortezomib mais dexametasona; sub-população; 2 - Doentes com mieloma múltiplo em recidiva, não submetidos previamente a quimioterapia de alta dose, previamente tratado com IMiD, em que a intervenção era carfilzomib mais dexametasona, e os comparadores eram lenalidomida mais dexametasona e bortezomib mais dexametasona 3 - Doentes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário, submetidos previamente a quimioterapia de alta dose, previamente tratado com inibidor do

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

proteosoma, em que a intervenção era carfilzomib mais dexametasoma, e os comparadores eram lenalidomida mais dexametasona e bortezomib mais dexametasona; 4 - Doentes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário, submetidos previamente a quimioterapia de alta dose, previamente tratado com IMiD, em que a intervenção era carfilzomib mais dexametasoma, e os comparadores eram lenalidomida mais dexametasona e bortezomib mais dexametasona.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do carfilzomib submetida pela empresa, tendo sido considerado que o estudo relevante era o estudo ENDEAVOR, que compara a associação de carfilzomib e dexametasona com a associação de bortezomib e dexametasona, em doentes previamente tratados. Foi constatado que, no estudo ENDEAVOR o tratamento prévio consistiu de combinações várias de bortezomib, lenalidomida, e talidomida, sendo o tratamento prévio com carfilzomib residual (<1%). Não foram incluídos doentes que receberam quimioterapia de alta dose prévia, pelo que não foi possível comparar a associação de carfilzomib e dexametasona com a associação de bortezomib e dexametasona, nas sub-populações 3 e 4.

Foi verificado que o estudo ENDEAVOR não era adequado para comparar associação de carfilzomib e dexametasona com a associação de lenalidomida e dexametasona nas sub-populações 1 e 2, tendo solicitado à empresa dados que suportassem essa comparação. A empresa submeteu uma comparação indireta naïve entre carfilzomib mais dexametasona e lenalidomida mais dexametasona, que foi incluída na análise. A Comissão discutiu os critérios que levaram à definição de 2 sub-populações diferentes (sub-populações 1 e 2) nos critérios de avaliação, e decidiu analisá-las em conjunto, e avaliar a importância de modificadores de efeito (tratamento prévio com bortezomib ou com lenalidomida) através de um teste de interação.

Foi verificado que o carfilzomib em associação com dexametasona mostrou benefício adicional em comparação com a associação bortezomib com dexametasona, em relação aos outcomes sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta, em doentes com mieloma múltiplo previamente tratado, não se tendo observado diferenças significativas entre grupos em termos de toxicidade.

Foi notado que o estudo teve um desenho aberto o que pode representar uma ameaça à sua validade interna, uma vez que aumenta o risco de que o conhecimento da intervenção recebida, mais do que a própria intervenção, afete o outcome e a medição do outcome (viés de deteção). A Comissão reconhece que, em termos de mortalidade, o desenho aberto não influencia a confirmação do diagnóstico e, em termos de sobrevivência livre de progressão, a empresa implementou medidas de minimização do risco de viés que parecem adequadas (confirmação da progressão da doença por comissão centralizada). Contudo, após a primeira análise interina, a decisão de tratamento pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção, com potenciais reflexos na mortalidade (sobrevivência global). Saliente-se que as curvas de sobrevida só se separam a partir dos 15 meses. Simultaneamente, o desenho aberto do estudo é fator muito problemático para os outcomes de segurança e de qualidade de vida.

Adicionalmente, foi considerado que a alteração à estimativa do tamanho da amostra, incluída na emenda ao protocolo de 30 de Outubro de 2015, ditada exclusivamente por fatores de conveniência relacionados com dificuldades no recrutamento, retira poder estatístico (poder 64%), fragiliza muito as conclusões do estudo, e pode sobrestimar os resultados. Esta emenda permitiu realizar a análise final da sobrevivência global quando tinham ocorrido apenas 496 dos 631 eventos estimados como necessários.

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

Foi notado que a empresa submeteu uma comparação indireta naive entre a combinação carfilzomib mais dexametasona e a combinação lenalidomida mais dexametasona, baseada nos estudos ENDEAVOR e ASPIRE. A empresa argumentou que esta comparação ‘informada por metodologia de meta-análise em rede, carece de validade clínica e estatística, e produz estimativas de efeito de tratamento sujeitas a elevado risco de viés e com elevada incerteza associada’. Os argumentos utilizados foram aceites.

No entanto, esta forma de análise apresenta graves limitações e as suas conclusões estão associadas a elevado grau de incerteza, reduzindo marcadamente a confiança nas estimativas de efeito do tratamento. A Comissão reconhece a tentativa da empresa de ajustar para os modificadores de efeito que podem influenciar o resultado, através do uso do modelo *proportional hazards* de Cox, e da inclusão no modelo de 12 covariáveis. Inicialmente, as 12 covariáveis foram introduzidas em bloco. Posteriormente, foi avaliada a introdução das covariáveis *stepwise*, e foi avaliado o modelo de regressão múltipla de Cox para ponderação da probabilidade inversa (IQW). Estas estimativas tiveram um impacto limitado nas estimativas de efeito do tratamento. As curvas de Kaplan-Meier sugeriam que o princípio da proporcionalidade do efeito do tratamento não era cumprido, uma vez que as curvas de Kaplan-Meier mostravam um aumento do efeito de tratamento ao longo do tempo, colocando em causa o modelo utilizado. A empresa utilizou o modelo de Cox *piecewise* que sugeriu que, para a sobrevida livre de progressão, o comportamento das curvas de sobrevivência era diferente antes e após os 8 meses, e que para a sobrevivência global essa diferença se observou aos 15 meses.

A empresa reconhece a incerteza ligada a este tipo de análise quando afirma “tendo em conta o corpo de evidência disponível na literatura, as comparações indiretas do efeito de tratamento entre Kd e Rd com base em metodologias tradicionais de meta-análise em rede originam resultados enviesados e com falta de validade clínica. Em alternativa, e utilizando dados individuais agregados dos doentes, informados a partir dos estudos de carfilzomib, de fase 3, controlados e aleatorizados, a AMGEN realizou análises exploratórias de comparação indireta para os outcomes principais de eficácia (especificamente, SLP, OS, resposta ao tratamento), apenas com o propósito de responder às questões agora levantadas pelo perito de avaliação do INFARMED”.

A empresa acrescenta: “a principal limitação da análise agregada dos dados individuais dos doentes dos estudos ASPIRE e ENDEAVOR é que esta consiste numa análise não ancorada (isto é, carece de um comparador comum). A abordagem utilizou evidência de estudos separados para Kd e Rd, e não obstante o ajustamento para o desequilíbrio nas características basais dos doentes observadas, os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que nem todas as características basais com carácter de prognóstico e/ou preditivo foram ajustadas (p.ex. risco citogenético, comorbilidades) e que as populações de doentes podem ser diferentes em várias características não observadas (p.ex. recrutamento de doentes Kd e Rd em diferentes centros). Em resumo, apesar da análise agregada dos dados individuais dos doentes dos estudos com carfilzomib representar o método mais robusto para estimar a eficácia comparativa entre Kd e Rd, os outcomes de eficácia com base em comparações indiretas de tratamento são afetados por um elevado grau de incerteza e por isso possuem valor limitado para o processo de tomada de decisão”.

Esta comparação indireta naive sugeriu a existência de superioridade da combinação do carfilzomib com dexametasona em relação à combinação lenalidomida mais dexametasona, tendo o estudo sugerido que o carfilzomib está associado a um aumento marginal na sobrevivência global, sem maior toxicidade, em relação ao comparador

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do carfilzomib “em combinação dexametasona para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia”, tendo sido concluído que existe indicação de que a combinação de carfilzomib mais dexametasona apresenta valor terapêutico acrescentado menor, em doentes com mieloma múltiplo previamente tratados, que são elegíveis para tratamento de combinação com bortezomib mais dexametasona, e que existe sugestão de que a combinação de carfilzomib mais dexametasona apresenta benefício adicional em doentes com mieloma múltiplo previamente tratados, que são elegíveis para tratamento de combinação com lenalidomida mais dexametasona.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo randomizado, aberto, de fase 3, que incluiu 929 doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refractário, que tinham recebido um a três tratamentos prévios, e que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem carfilzomib com dexametasona (N= 464), ou para bortezomib com dexametasona 20 mg [N= 465], indicou que o carfilzomib mais dexametasona aumentou a sobrevivência global em relação ao comparador, sem aumento de toxicidade.
- Uma comparação indireta naïve que incluiu dois estudos randomizados, que incluíram doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refractário, previamente tratados, e comparou carfilzomib mais dexametasona com lenalidomida mais dexametasona, sugeriu que o carfilzomib mais dexametasona aumentou a sobrevivência global em relação ao comparador, sem aumento de toxicidade. A qualidade global desta evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

10. Avaliação económica

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Kyprolis (carfilzomib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as

Kyprolis (DCI: carfilzomib)

características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

- Dimopoulos MA et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicenter study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 27-38
- Dimopoulos MA et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1327-1337