

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – **carfilzomib**

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5688304		Frasco para injetáveis - 1 unidade(s), Pó para solução para perfusão, 10 mg	
5688312	Kyprolis	Frasco para injetáveis - 1 unidade(s), Pó para solução para perfusão, 30 mg	Amgen Europe, B.V
5670054		Frasco para injetáveis - 1 unidade(s), Pó para solução para perfusão, 60 mg	

Data de autorização : 01/10/2018

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto>

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.9 Outros citotóxicos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona ou apenas com dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Carfilzomib, em combinação com lenalidomida e dexametasona no tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia, desde que sejam cumpridos, cumulativamente, os seguintes critérios:

- Nos doentes com tratamento prévio com bortezomib, os que não mostraram progressão da doença durante o tratamento e que não sejam não responsivos ao bortezomib;

- Nos doentes com tratamento prévio com lenalidomida e dexametasona, os que não descontinuaram a terapia por eventos adversos, que não mostraram progressão da doença durante os primeiros 3 meses de tratamento, e que não mostraram progressão da doença sob lenalidomida e dexametasona se esta associação fosse o tratamento mais recente;

-Sejam doentes com razoável estado de performance (ECOG≤2)

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica conclui que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do carfilzomib no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia, desde que sejam cumpridos, cumulativamente, os seguintes critérios:

- Nos doentes com tratamento prévio com bortezomib, os que não mostraram progressão da doença durante o tratamento e que não sejam não responsivos ao bortezomib;
- Nos doentes com tratamento prévio com lenalidomida e dexametasona, os que não descontinuaram a terapia por eventos adversos, que não mostraram progressão da doença durante os primeiros 3 meses de tratamento, e que não mostraram progressão da doença sob lenalidomida e dexametasona se esta associação fosse o tratamento mais recente;
- Sejam doentes com razoável estado de performance (ECOG \leq 2).

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.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	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. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed .	
Comparador selecionado	Sub-população	Comparador
	3.2.1. Doentes com MM em recidiva após tratamento com bortezomib + dexametasona	Lenalidomida + dexametasona
	3.2.2. Doentes com MM refractários ao tratamento com bortezomib + dexametasona	Lenalidomida + dexametasona
	3.2.3. Doentes com MM em recidiva após tratamento com IMiDs (lenalidomida/talidomida)	Bortezomib ± dexametasona

	<p>3.2.4. Doentes com MM refractários ao tratamento com IMiDs (lenalidomida/talidomida) Bortezomib ± dexametasona</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>A avaliação farmacoterapêutica conclui que existe indicação de valor terapêutico acrescentado moderado do carfilzomib no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia, desde que sejam cumpridos, cumulativamente, os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nos doentes com tratamento prévio com bortezomib, os que não mostraram progressão da doença durante o tratamento e que não sejam não responsivos ao bortezomib;- Nos doentes com tratamento prévio com lenalidomida e dexametasona, os que não descontinuaram a terapia por eventos adversos, que não mostraram progressão da doença durante os primeiros 3 meses de tratamento, e que não mostraram progressão da doença sob lenalidomida e dexametasona se esta associação fosse o tratamento mais recente;- Sejam doentes com razoável estado de performance (ECOG≤2). <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Um estudo randomizado, aberto, indicou que, em doentes com mieloma múltiplo previamente tratado, e em comparação com a associação da lenalidomida com dexametasona, o tratamento com carfilzomib em combinação com lenalidomida e dexametasona esteve associado a melhor sobrevivência livre de progressão.• O estudo excluiu doentes com tratamento prévio com bortezomib que mostrassem progressão da doença durante o tratamento, assim como doentes com tratamento prévio com lenalidomida e dexametasona que tivessem descontinuado a terapia por eventos adversos, que mostrassem progressão da doença durante os primeiros 3 meses de tratamento, e que mostrassem progressão da doença sob lenalidomida e dexametasona se esta associação fosse o tratamento mais recente;• Uma análise de sub-grupos sugeriu que em doentes previamente tratados com bortezomib e não responsivos ao fármaco, a associação do carfilzomib com lenalidomida e dexametasona não apresentou benefício adicional em relação a lenalidomida e dexametasona isoladamente;• O tratamento com carfilzomib apresentou toxicidade aceitável.

O estudo ASPIRE foi um estudo randomizado, aberto, que incluiu 792 doentes com mieloma múltiplo previamente tratado, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para a combinação carfilzomib mais lenalidomida e dexametasona (grupo carfilzomib) [n=396], ou para lenalidomida e dexametasona (grupo controlo) [n=396], e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta global. Observou-se um total de 431 eventos (progressão ou morte), 207 no grupo do carfilzomib (64 progressões e 143 mortes), e 224 eventos no grupo controlo (62 progressões e 162 mortes). À data de cut off, 118 doentes (29,8%) no grupo do carfilzomib e 86 doentes (21,7%) no grupo controlo ainda estavam a receber a medicação de estudo.

A mediana da sobrevivência livre de progressão no grupo do carfilzomib foi de 26,3 meses (IC95% 23,3 a 30,5) e no grupo controlo foi de 17,6 meses (IC95% 15,0 a 20,6). O hazard ratio para progressão ou morte foi de 0,69 (IC95% 0,57 a 0,83; P=0,0001). À data do cut off tinham ocorrido 305 mortes (60% dos 510 eventos necessários para a análise final. A mediana de follow up foi de 32,3 meses no grupo do carfilzomib e de 31,5 meses no grupo controlo.

A sobrevivência global (Kaplan-Meier) aos 24 meses foi de 73,3% (IC95% 68,6 a 77,5) no grupo do carfilzomib, e de 65,0% (IC95% 59,9 a 69,5) no grupo controlo. A mediana da sobrevida global não foi atingida em nenhum dos grupos (hazard ratio para morte 0,79; IC95% 0,63 a 0,99; P=0,04). No que diz respeito à sobrevivência global, estes resultados não ultrapassaram o limiar para interromper o estudo na análise interina.

A taxa de resposta global foi de 87,1% (IC95% 83,4 a 90,3) no grupo do carfilzomib e de 66,7% (IC95% 61,8 a 71,3) no grupo controlo.

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi estatisticamente melhor no grupo do carfilzomib do que no grupo controlo (P<0,001). A diferença mínima clinicamente significativa (5 pontos na escala QLQ-C30) foi observada no ciclo 12 (5,6) mas não no ciclo 18 (4,8).

Foram tratados um total de 781 doentes. A mediana da duração de tratamento foi de 88 semanas no grupo do carfilzomib e de 57 semanas no grupo controlo. Do total de doentes, 60 (15,3%) no grupo do carfilzomib e 69 (17,7%) no grupo controlo, descontinuaram o tratamento por eventos adversos. Eventos adversos

graves ocorreram em 59,7% dos doentes no grupo do carfilzomib e em 53,7% dos doentes no grupo controlo. Eventos adversos de grau 3 ou maior foram observados em 83,7% no grupo do carfilzomib e em 80,7% dos doentes no grupo controlo. Uma percentagem semelhante de doentes (6,9%) morreu por eventos adversos: foram descritas 14 mortes relacionadas com o tratamento, 6 no grupo do carfilzomib e 8 no grupo controlo. Eventos adversos de qualquer grau que ocorreram mais frequentemente no grupo do carfilzomib (+5%) foram hipocaliémia, tosse, infeção do trato respiratório superior, diarreia, febre, hipertensão, trombocitopenia, nasofaringite, e espasmos musculares. Insuficiência cardíaca foi observada em 6,4% dos doentes no grupo do carfilzomib e em 4,1% no grupo controlo. Insuficiência cardíaca grau 3 ou maior foi observada em 3,8% dos doentes no grupo do carfilzomib e em 1,8% no grupo controlo.

Da avaliação efetuada ressalva-se a preocupação em relação ao facto de não existir evidência sobre o benefício adicional da terapêutica com carfilzomib em associação com a lenalidomida e dexametasona em doentes não previamente tratados com bortezomib ou responsivos ao bortezomib, tendo concluído que não foi possível a Comissão avaliar como é que a terapêutica com carfilzomib em associação com a lenalidomida e dexametasona se compara com o comparador selecionado (bortezomib ± dexametasona).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	O comparador selecionado é a lenalidomida com dexametasona. Os termos de comparação utilizados são os constantes no RCM.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade.
Vantagem económica	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 características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Kyprolis
2. Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexametasona for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142-152