

Kyprolis® (carfilzomibe) no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia

DOSSIÊ DE VALOR – CONITEC

Fevereiro de 2023

Resumo executivo

Resumo Executivo

Título/pergunta: Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia quando em comparação a bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: Atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS), quando o paciente com mieloma múltiplo apresenta recidiva/refratariedade à primeira linha, recomenda-se a repetição do tratamento anterior, o que limita a eficácia terapêutica. Ainda, se o paciente usou bortezomibe em primeira linha, sua única opção é repeti-lo após a recidiva. Assim, há uma necessidade por medicamentos eficazes e inovadores que possam melhor tratar os pacientes recidivados ou refratários no sistema público de saúde. Nesse contexto, também há uma necessidade médica não atendida no SUS de tratamentos capazes de suprir a essa demanda, prolongando a sobrevida dos pacientes, na medida em que mantêm a toxicidade controlada. Nesse cenário, surge o Kyprolis® (carfilzomibe), um inibidor de proteassoma epoxiketona tetrapeptídeo, que se apresenta como uma nova opção de tratamento para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário na perspectiva do SUS.

População-alvo: Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.

Tecnologia: Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona.

Comparadores: Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente hospitalar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2022 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinzenta. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos, 13 artigos, sendo 11 relatos do ensaio clínico randomizado (ECR) ENDEAVOR e suas subanálises, uma revisão sistemática com meta-análise e uma *matching-adjusted indirect treatment comparisons*. No ECR, o uso de carfilzomibe + dexametasona foi capaz de prolongar significativamente a sobrevida livre de progressão (SLP) frente a bortezomibe + dexametasona, reduzindo o risco de progressão da doença ou morte em 47%. Em análises adicionais de sobrevida global (SG) com mediana de seguimento de 37 e 44 meses indicaram que carfilzomibe + dexametasona prolongou significativamente a sobrevida dos pacientes frente a bortezomibe + dexametasona. Na análise de maior seguimento, foi reportada uma redução do risco de morte de 24% em pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona. Nas comparações indiretas, carfilzomibe + dexametasona apresentou o menor risco de progressão da doença ou morte que seus comparadores citados acima, sendo mencionado pelos autores como melhor terapia dupla em termos de eficácia. Na comparação indireta com bortezomibe + dexametasona por até oito ciclos, carfilzomibe + dexametasona reduziu significativamente o risco de progressão da doença ou morte em 66%. Carfilzomibe + dexametasona apresentou um perfil de segurança manejável, inclusive em pacientes de diferentes subgrupos e em seguimentos de até 44 meses.

Qualidade da evidência:

SLP	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A avaliação econômica conduzida mostra que o uso de carfilzomibe + dexametasona quando comparado ao bortezomibe + dexametasona possui uma RCEI por anos de vida ganhos de R\$ 95.019 e uma RCEI por QALY de R\$ 119.986. Tal RCEI encontra-se abaixo do limiar R\$120.000/QALY. A análise de impacto orçamentário mostra que com a incorporação de carfilzomibe ao SUS para uma população elegível de 1.283 pacientes, é esperado um incremento dos custos para o sistema no primeiro ano após a incorporação de R\$ 9.459.934 e um acumulado total em três anos de R\$ 70.415.462.

Histórico de submissão do dossiê de incorporação de Kyprolis® (carfilzomibe): O dossiê inicial de incorporação de Kyprolis® (carfilzomibe) foi submetido em janeiro de 2022 (NUP 25000.007909/2022-33), com preço proposto de R\$ 3.403,46/frasco. Em apreciação inicial ocorrida em 08/07/22, a decisão preliminar foi de não incorporação, sob a justificativa de altos valores de RCEI e impacto orçamentário. Uma nova proposta de preço foi feita na ocasião da publicação da Consulta Pública nº 45/2022 de R\$ 2.653,68/frasco. Porém, a apreciação final resultou na decisão de não incorporação porque o medicamento não teria se mostrado custo-efetivo frente ao limiar definido na mesma reunião, ocorrida em 31/08/2022. Desse modo, o dossiê é novamente apresentado considerando uma redução de preço de 19%, chegando no valor de R\$ 2.147,50/frasco, cujas informações econômicas foram apresentadas acima e resultam em um tratamento custo-efetivo frente ao limiar de custo-efetividade definido por essa comissão de R\$ 120.000/QALY.

Sumário

Resumo executivo	2
Sumário	4
Lista de siglas e abreviações.....	8
Lista de tabelas.....	10
Lista de figuras.....	13
1 CONTEXTO	14
1.1 Breve Histórico.....	14
1.2 Objetivo do parecer	15
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	15
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	17
2.1 Visão geral da doença.....	17
2.2 Epidemiologia	17
2.3 Fisiopatologia.....	18
2.4 Manifestações clínicas.....	20
2.5 Diagnóstico	21
2.5.1 Estadiamento e classificação de risco	22
2.6 Impacto da doença	24
2.7 Tratamento	26
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	29
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	31
3.1 Posologia e modo de administração	31
3.1.1 Administração duas vezes por semana da dose (56 mg/m²)	31

3.1.2	Administração uma vez por semana da dose (70 mg/m ²)	32
3.2	Mecanismo de ação	32
4	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	33
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	37
5.1	Questão do Estudo	37
5.1.1	Intervenção	37
5.1.2	População.....	37
5.1.3	Comparação	38
5.2	Estratégia de busca.....	38
5.2.1	Fontes de dados	38
5.2.2	Vocabulário controlado	38
5.3	CrITÉRIOS de seleção e exclusão dos artigos	43
5.4	CrITÉRIOS de qualidade	43
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	44
5.4.2	Qualidade da evidência	44
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	44
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	48
5.5.2	Análise da qualidade da evidência.....	96
5.6	Evidências sobre o uso semanal de carfilzomibe 70 mg/m ²	97
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	101
6.1	População alvo.....	101
6.2	Comparadores.....	101
6.3	Métodos	102

6.3.1	Desfechos	102
6.3.2	Modelo	102
6.3.3	Perspectiva do modelo	103
6.3.4	Horizonte Temporal	103
6.3.5	Taxa de desconto	104
6.4	Parâmetros do modelo	104
6.4.1	Efetividade clínica	104
6.4.2	Tratamentos subsequentes	104
6.4.3	Eventos adversos	105
6.4.4	Utilities	106
6.4.5	Utilização de recursos e custos	107
6.5	Parâmetros do modelo	112
6.5.1	Análise de sensibilidade determinística	112
6.5.2	Análise de sensibilidade probabilística	112
6.6	Resultados	113
6.6.1	Caso base	113
6.6.2	Análise de sensibilidade determinística	115
6.6.3	Análise de sensibilidade probabilística	115
6.7	Conclusão	117
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	118
7.1	Estrutura do modelo	118
7.1.1	Perspectiva do modelo	118
7.1.2	Horizonte do modelo	118

7.1.3	População.....	119
7.1.4	Participação no mercado.....	120
7.1.5	Utilização de recursos e custos	120
7.2	Resultados.....	120
7.3	Conclusão.....	121
8	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	123
8.1	Posicionamento do medicamento no mercado atual	123
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	125
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	137
	ANEXO 2. ATUALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	138
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	139
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	145
	ANEXO 5. RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, RELEVÂNCIA E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	147
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....	161
	ANEXO 7. MICROCUSTEIO	162

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BRL	Real brasileiro
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALYs	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMSI	Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IDR	Intensidade de dose relativa
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IQR	Intervalo interquartil
ISS	Sistema de Estadiamento Internacional
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IV	Intravenosa
Kd	Carfilzomibe + dexametasona
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutics Benefits Advisory Committee</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
SDS	Sistema Durie-Salmon
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão

SUS	Sistema Único de Saúde
TACTH	Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas
USD	Dólar americano
Vd	Bortezomibe + dexametasona
YLDs	Anos vividos com a incapacidade

Lista de tabelas

Tabela 1. Estadiamento do mieloma múltiplo pelo SDS. Adaptado de Ministério da Saúde, 2015; Ministério da Saúde, 2020; International Myeloma Foundation, 2019. (6,10,36)	22
Tabela 2. Estadiamento do mieloma múltiplo pelo ISS. Adaptado de Ministério da Saúde, 2015; Ministério da Saúde, 2020; International Myeloma Foundation, 2019. (6,10,36)	23
Tabela 3. Estadiamento do mieloma múltiplo pelo ISS atualizado. Adaptado de International Myeloma Foundation, 2019; Ministério da Saúde, 2020. (6,10)	23
Tabela 4. Opções de tratamento do mieloma múltiplo recidivado. NCCN, 2021. (51).....	27
Tabela 5. Características dos fármacos recomendados para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado no SUS. (Sun, 2021; Baxter, 2021; Accord, 2021; Germed, 2018; Zodiac, 2021; Libbs, 2017; Blau, 2019; Aspen, 2021; FUNED, 2019; Accord, 2021) (14,15,17–24)	34
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.....	37
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	40
Tabela 8. Estratégias de busca.	42
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.	46
Tabela 10. Número de EAs esperados por paciente. Dhakal, 2020. (78).....	48
Tabela 11. SLP. Dhakal, 2020. (78)	49
Tabela 12. SLP no caso base e nos demais cenários adicionais. Weisel, 2020. (80).....	50
Tabela 13. Respostas ao tratamento na população por intenção de tratar. Dimopoulos, 2016. (68)	54
Tabela 14. Desfechos de segurança. Dimopoulos, 2016. (68).....	55
Tabela 15. Respostas ao tratamento por subgrupo de risco citogenético. Chng, 2017. (69) ..	58
Tabela 16. Desfechos de segurança por subgrupo de risco citogenético. Chng, 2017. (69)	59
Tabela 17. Desfechos de segurança. Dimopoulos, 2017. (70).....	62
Tabela 18. Desfechos de segurança por subgrupo de idade. Ludwig, 2017. (71).....	67

Tabela 19. Respostas ao tratamento por subgrupo – uma linha prévia ou ≥ 2 linhas prévias. Moreau, 2017. (72)	69
Tabela 20. Desfechos de segurança por subgrupo – uma linha prévia ou ≥ 2 linhas prévias. Moreau, 2017. (72)	70
Tabela 21. SLP por subgrupo – população total, pacientes com e sem exposição prévia à carfilzomibe. Goldschmidt, 2018. (73)	72
Tabela 22. Respostas ao tratamento por subgrupo. Goldschmidt, 2018. (73)	74
Tabela 23. Desfecho de segurança por subgrupo. Goldschmidt, 2018. (73)	75
Tabela 24. Respostas ao tratamento por subgrupo. Mateo, 2018. (74)	78
Tabela 25. Desfechos de segurança por subgrupo. Mateo, 2018. (74)	78
Tabela 26. Desfechos de eficácia por subgrupo de função renal. Dimopoulos, 2019. (75)	79
Tabela 27. Desfechos de segurança por subgrupo de função renal. Dimopoulos, 2019. (75)	80
Tabela 28. Variação média dos mínimos quadrados ajustada dos escores de qualidade de vida. Ludwig, 2019. (76)	81
Tabela 29. Melhora de ≥ 5 pontos em relação ao <i>baseline</i> no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30. Ludwig, 2019. (76)	82
Tabela 30. Melhora de ≥ 15 pontos em relação ao <i>baseline</i> no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30. Ludwig, 2019. (76)	83
Tabela 31. Resultados da análise de subgrupo. Orlowski, 2020. (77)	86
Tabela 32. Resumo dos EAs na população de segurança. Orlowski, 2020. (77)	88
Tabela 33. EAs emergentes de tratamento na população de segurança. Orlowski, 2020. (77)	89
Tabela 34. EAs. Facon, 2020. (79)	94
Tabela 35. Classificação da qualidade da evidência	96
Tabela 36. Probabilidade mensal de EAs de grau ≥ 3.	105
Tabela 37. Valores de <i>utilities</i>.	106

Tabela 39. <i>Disutility</i> por eventos adversos.	107
Tabela 39. Custo unitário dos medicamentos.....	107
Tabela 40. Dosagens planejadas e reais para Kd e Vd.	109
Tabela 41. Componentes de custo dos estados pré e pós progressão.....	110
Tabela 42. Custos de eventos adversos	111
Tabela 43. Resultados dos desfechos clínicos.....	113
Tabela 44. Resultados dos desfechos clínicos.....	114
Tabela 45. Resultados dos desfechos clínicos.....	114
Tabela 46. Número de pacientes elegíveis.....	120
Tabela 47. Resultado do impacto orçamentário.....	122
Tabela 48. Avaliações de agências de ATS. (99–101).....	123
Tabela 49. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos (RSMA, MAIC, ECR pivotal e análise de subgrupo).....	147
Tabela 50. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos (artigos que publicaram subanálises/análises de subgrupo).	152
Tabela 51. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos (artigos que publicaram análises de subgrupo).	156

Lista de figuras

Figura 1. Desenvolvimento das gamopatia monoclonais. Adaptado de Kumar, 2017. (12).....	19
Figura 2. Fases do mieloma múltiplo. Adaptado de Durie, 2011 e Kumar, 2004. (7,34)	20
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	45
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier e mediana da SLP na população por intenção de tratar. Dimopoulos, 2016. (68)	52
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier e mediana da SLP em pacientes tratados previamente com bortezomibe. Dimopoulos, 2016. (68)	53
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier e mediana da SLP em pacientes que não foram previamente tratados com bortezomibe. Dimopoulos, 2016. (68)	53
Figura 7. SG. Dimopoulos, 2017. (70).....	61
Figura 8.SLP de acordo com a faixa etária: (A) <65 anos; (B) 65 a 74 anos; (C) ≥75 anos. Ludwig, 2017. (71)	66
Figura 9. Variação a partir do <i>baseline</i> do domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 em pacientes com resposta parcial ou melhor. Ludwig, 2019. (76)	84
Figura 10. Curva Kaplan-Meier da SG. Orlowski, 2020. (77)	85
Figura 11. Curvas da SLP (à esquerda) e SG (à direita) para pacientes <i>frail</i> . Facon, 2020. (79)..	91
Figura 12. Curvas da SLP (à esquerda) e SG (à direita) para pacientes <i>fit</i> . Facon, 2020. (79).....	93
Figura 13. Diagrama de tornado	115
Figura 14. Resultados probabilísticos - curva de aceitabilidade de custo-efetividade	116
Figura 15. Resultados probabilísticos – gráfico de dispersão	116
Figura 16. Fluxograma da atualização da revisão sistemática.	138
Figura 17. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (67).....	139

1 CONTEXTO

1.1 Breve Histórico

O dossiê inicial de incorporação de Kyprolis® (carfilzomibe) foi submetido em janeiro de 2022 (NUP 25000.007909/2022-33), com preço proposto de R\$ 3.403,46/frasco, resultando em uma RCEI por anos de vida ganhos de R\$ 170.882 e uma RCEI por QALY de R\$ 195.310. Em apreciação inicial ocorrida em 08/07/22, a decisão preliminar foi de não incorporação. Apesar de constatado que a evidência científica é boa e favorável ao carfilzomibe, os membros consideraram que a RCEI e o impacto orçamentário eram altos para o tratamento de uma doença que já tem outras opções terapêuticas disponíveis no SUS.

Uma nova proposta de preço foi enviada na ocasião da publicação da Consulta Pública nº 45/2022 com um novo preço por frasco de R\$ 2.653,68, resultando em uma RCEI por anos de vida ganhos de R\$ 125.618 e uma RCEI por QALY de R\$ 158.624. A consulta pública contou com 421 contribuições (152 contribuições técnicas e 269 de experiência ou opinião), sendo que 100% das contribuições discordaram da recomendação preliminar da CONITEC. Porém, a apreciação final resultou na decisão de não incorporação porque o medicamento não se mostrou custo-efetivo frente ao limiar definido na mesma reunião, ocorrida em 31/08/2022.

Considerando a presente submissão com uma redução de preço de 19%, chegando no valor de R\$ 2.147,50, a avaliação econômica conduzida mostra que o uso de carfilzomibe + dexametasona quando comparado ao bortezomibe + dexametasona possui uma RCEI por anos de vida ganhos de R\$ 95.019 e uma RCEI por QALY de R\$ 119.986. Já na análise de impacto orçamentário mostra que com a incorporação de carfilzomibe ao SUS para uma população elegível de 1.283 pacientes, é esperado um incremento dos custos para o sistema no primeiro ano após a incorporação de R\$ 9.459.934 e um acumulado total em três anos de R\$ 70.415.462. As informações econômicas encontram-se sumarizadas abaixo.

	1ª proposta de preço (janeiro/2022)	2ª proposta de preço (julho/2022)	3ª proposta de preço (janeiro/2023)
Custo/vial	R\$ 3.403,46	R\$ 2.653,68	R\$ 2.147,50
% redução (em relação ao anterior)	-	22%	19%
RCEI (/QALY)	R\$ 195.310	R\$ 158.624	R\$ 119.986

Visto que o presente dossiê trata de condição clínica oncológica grave, com alta morbidade e mortalidade, podendo também ser considerada uma doença rara, considera-se o limiar de custo-efetividade definido por essa CONITEC em 120.000/QALY. Dessa forma o medicamento em questão é custo-efetivo e, portanto, merece ser incorporado.

As alterações apresentadas nesse dossiê em relação àquele submetido em janeiro de 2022 (NUP 25000.007909/2022-33) são as seguintes:

- Atualização da revisão sistemática da literatura, sem a adição de novos estudos e exclusão de um estudo (1) como sugerido na avaliação feita pelo DGITIS
- Novo preço preposto (R\$ 2.147,50/frasco)
- Novas fontes de *utilities*, como sugerido na avaliação feita pelo DGITIS
- Novo valor de custo de final de vida, como sugerido na avaliação feita pelo DGITIS
- Novos resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário.

1.2 Objetivo do parecer

Kyprolis® (carfilzomibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Mieloma múltiplo recidivado ou refratário

Em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O mieloma múltiplo é considerado uma neoplasia incurável e agressiva que acomete em grande parte idosos, sendo a idade mediana dos pacientes, no momento do diagnóstico, de 70 anos. (2–4) Dados epidemiológicos da doença são escassos no Brasil, contudo, a prevalência de mieloma múltiplo foi estimada em 5,7 casos a cada 100 mil habitantes, entre 2009 e 2010. (5)

O mieloma múltiplo possui caráter de múltiplas recaídas e progressivo, e se torna mais agressivo em estágios mais avançados da doença. (2,6,7) Ainda, a capacidade do paciente atingir uma resposta prolongada e significativa ao tratamento diminui a cada recidiva. (7–9)

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Ministério da Saúde, publicadas em 2015, e o relatório de recomendação de bortezomibe publicado em 2020, recomendam que o tratamento de segunda linha para mieloma múltiplo recidivado seja feito com novo transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) se paciente elegível, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes com atividade clínica anti-mieloma ainda não utilizados na primeira linha, tais como bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida. (10,11) Contudo, tais alternativas terapêuticas apresentam limitações, como o desenvolvimento de eventos adversos (EAs), infecções e neurotoxicidade, e o desenvolvimento de mutações que conferem resistência ao tratamento. (12–24)

Considerando que se trata de uma doença cuja jornada do paciente implica numerosas recidivas e que há muitas alternativas terapêuticas disponíveis no mercado além do que está incorporado no SUS, existe a oportunidade de melhorar o cuidado com os pacientes de mieloma múltiplo sem que eles tenham que ser submetidos aos mesmos esquemas após recaírem novamente.

Assim, é necessário que sejam incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) tratamentos com menor toxicidade e com capacidade de promover respostas mais profundas, resultando no prolongamento dos parâmetros de sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado.

Nesse contexto, Kyprolis® (carfilzomibe), apresenta-se como uma opção de terapia para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Sendo assim, o objetivo deste dossiê é fornecer evidências necessárias que suportem a sua incorporação ao SUS.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna, caracterizada pela presença de proteína monoclonal (proteína-M) na urina ou no sangue e por proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea com associação de lesão em órgão alvo. (2) O acúmulo de proteína-M e plasmócitos malignos na medula óssea geram uma série de intercorrências tais como anemia, lesão óssea, infecções, hipercalcemia, insuficiência renal, fadiga e dor. (25)

Mundialmente, a doença representa cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e 10% das neoplasias hematológicas. (26) Dados nacionais estimam uma incidência de mieloma múltiplo de 0,7 novos casos a cada 100 mil habitantes em 6 meses, e uma prevalência de 5,7 casos a cada 100 mil habitantes, entre os anos de 2009 e 2010. (5)

A idade mediana dos pacientes no momento do diagnóstico é de 70 anos, sendo, portanto, uma doença que acomete, majoritariamente, idosos. (2–4)

A etiologia do mieloma múltiplo não está muito bem esclarecida, porém, acredita-se que a exposição à radiação ionizante, benzeno e derivados do petróleo, assim como fatores genéticos como a ocorrência de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) em familiares de primeiro grau possam contribuir para o desenvolvimento da doença. (12)

O mieloma múltiplo possui natureza recidivante e progressiva. Essa característica é importante pois a cada recidiva sucessiva a doença se torna mais agressiva, menos responsiva aos tratamentos vigentes e as recidivas ocorrem em menor intervalo de tempo. (6,7)

2.2 Epidemiologia

De acordo com dados da GLOBOCAN, em 2020, a taxa de incidência ajustada pela idade do mieloma múltiplo foi de 1,8 novos casos por 100 mil habitantes, representando 176.404 novos casos. A taxa de mortalidade ajustada pela idade do mieloma múltiplo foi de 1,1 óbitos por 100 mil habitantes, correspondendo a 117.077 mortes no mesmo ano. (27)

Dados brasileiros do Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicam que a taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira para mieloma múltiplo e neoplasia

maligna de plasmócito no ano de 2019 foi de 1,54 óbitos a cada 100.000 habitantes (população brasileira de 2010). (28)

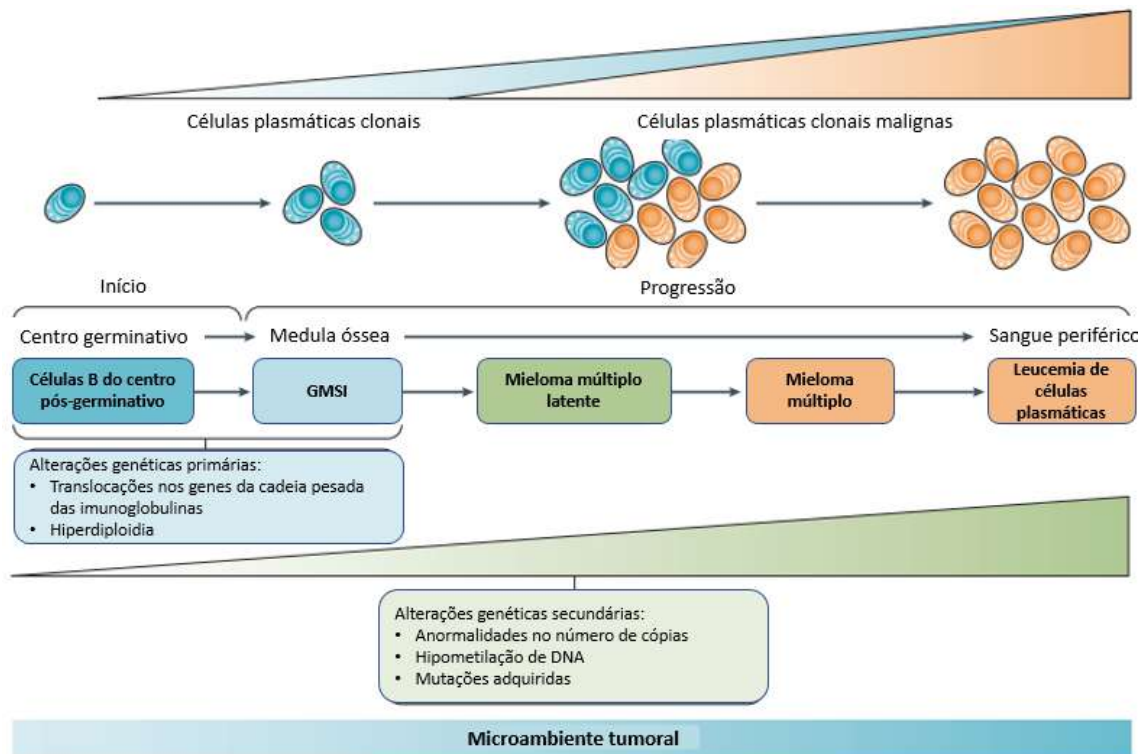
2.3 Fisiopatologia

O mieloma múltiplo é considerado uma neoplasia heterogênea, tanto em nível clínico como biológico, e possui diferentes alterações genéticas propostas como eventos impulsionadores da doença. (12)

O desenvolvimento do mieloma múltiplo é uma etapa de um processo de múltiplas fases, o qual é geralmente iniciado em estágios anteriores à doença, como a GMSI e o mieloma múltiplo latente (ou indolente). Os eventos genéticos primários associados ao desenvolvimento dos estados precursores e, possivelmente, ao desenvolvimento do mieloma múltiplo, são translocações cromossômicas e aneuploidia. No entanto, não há, até o presente momento, evidência de um evento genético específico que marque a transição de GMSI e mieloma múltiplo latente para mieloma múltiplo, embora se saiba que pacientes com certas condições genéticas e epigenéticas, incluindo metilação de DNA e expressão de microRNA, tem maior chance de progredir para mieloma múltiplo. (12)

Estudos mostraram que a GMSI está associada a um risco aproximado de progressão para mieloma múltiplo de 1% por ano, e que o mieloma múltiplo latente está associado a um maior risco de progressão para mieloma múltiplo, aproximadamente 10% ao ano. (29) Tais taxas variam de acordo com o tipo de alteração genética associada à doença. (30)

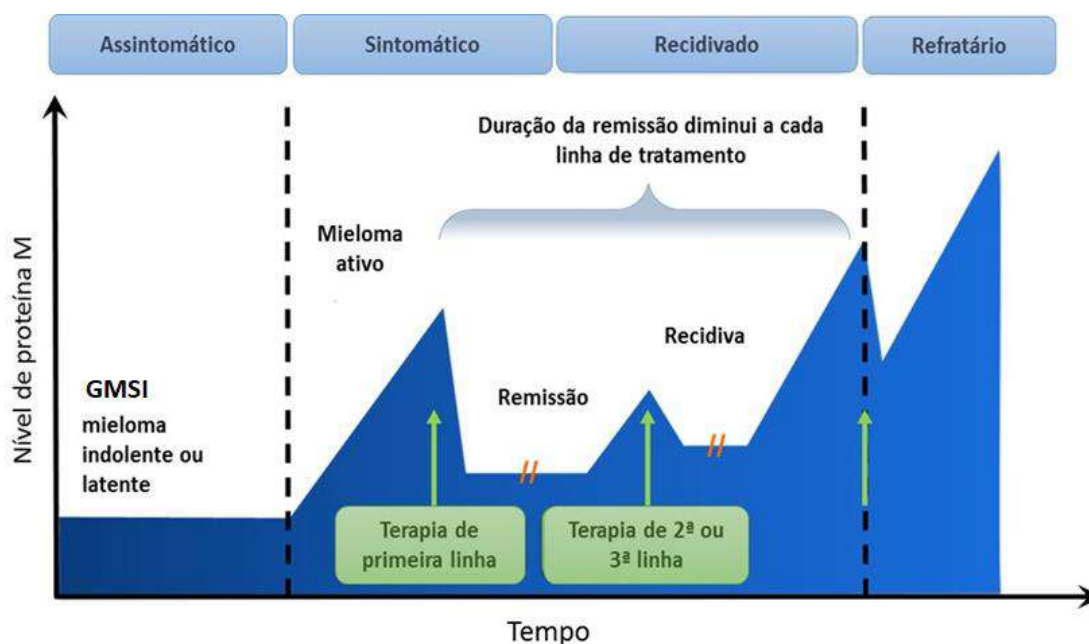
O mieloma múltiplo pode ainda progredir a doenças independentes da medula óssea, como mieloma extramedular e leucemia de células plasmáticas. (12) (Figura 1)



GMSI: gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

Figura 1. Desenvolvimento das gamopatia monoclonais. Adaptado de Kumar, 2017. (12)

Adicionalmente, a jornada do paciente cometido por esta doença, como já explicado, está associada a **recaídas e piora gradual dos sintomas** (Figura 2). (31) No geral, o mieloma múltiplo progride de um a três anos após a remissão. (7) Um estudo reportou que se a neoplasia progredir em um tempo igual ou menor que 18 meses de tratamento, a mediana da sobrevida global (SG) é de 32,8 meses e esses pacientes apresentam um maior risco de morte (*hazard ratio* [HR]: de 3,62 [intervalo de confiança [IC]: 95%: 2,70 a 4,93]) quando comparados a pacientes com doença progressiva em período maior que 18 meses. (32) Além disso, outro estudo demonstrou que a duração da resposta completa por tempo maior ou igual a 24 meses ocasionou menor risco de morte (HR: 0,3 [IC 95%: 0,2 a 0,5]). (33)



GMSI: gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

Figura 2. Fases do mieloma múltiplo. Adaptado de Durie, 2011 e Kumar, 2004. (7,34)

2.4 Manifestações clínicas

Pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo frequentemente apresentam sintomas inespecíficos, porém, os sintomas característicos incluem dor devido ao envolvimento ósseo, anemia, fadiga, insuficiência renal, hipercalcemia e perda de peso. No diagnóstico, cerca de 58% dos pacientes apresentam dor óssea, 32% apresentam fadiga e 25% apresentam perda de peso. (25)

Ainda, a disfunção renal é geralmente causada pela obstrução dos túbulos distais pelo acúmulo de proteína-M e hipercalcemia. (35) A anemia, presente em 39% a 70% dos pacientes, é geralmente causada pela proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea que afeta a hematopoiese, ou pela imunossupressão derivada do tratamento. (25,35)

Embora apenas 10% dos pacientes apresentem doença extramedular ou extraóssea (envolvimento espinhal, intracraniano e dos nervos cranianos) no diagnóstico, esta característica pode ser observada em até 20% dos pacientes com progressão da doença. Conforme o mieloma múltiplo progride e a carga clonal aumenta, os plasmócitos disfuncionais e proteínas-M se infiltram nos órgãos e causam inúmeros danos. (25)

2.5 Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs), publicadas pelo Ministério da Saúde em 2015, a maioria dos pacientes com mieloma múltiplo apresenta sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou de outros órgãos) ou lesão renal por deposição de proteína monoclonal tumoral no momento do diagnóstico. Sendo, portanto, importante uma avaliação clínica do paciente; através de: (i) consulta da história clínica completa do paciente (dor, sintomas constitucionais e neurológicos e infecção); (ii) avaliação de antecedentes (infecção ou doença crônica, exposição a substâncias tóxicas - benzeno, solventes orgânicos, herbicidas, inseticidas ou radiação, imunossupressão, história familiar de mieloma múltiplo); (iii) exame físico, incluindo o exame neurológico, procura por sinais de anemia, petéquias, equimoses, febre. (11)

Adicionalmente são realizados exames complementares visando a identificação de possíveis lesões de órgãos alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea. (11)

No momento do diagnóstico, é importante a realização da pesquisa de proteína monoclonal. A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas deve ser feita e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas, visto que a maioria dos casos de mieloma múltiplo cursa com produção de proteína monoclonal pelos plasmócitos malignos (imunoglobulina, cadeia leve *kappa* ou cadeia leve *lambda*), detectável no soro ou na urina. Além desse teste, são empregados eletroforese de proteínas séricas e imunofixação sérica, que em conjunto com a pesquisa de cadeias leves livres, detectam componente monoclonal em mais de 99% dos casos de mieloma múltiplo. A avaliação da medula óssea também é recomendada, além da avaliação da clonalidade e imunofenótipo. (11)

Por fim, o exame radiográfico do esqueleto é mandatório no estadiamento do mieloma múltiplo e deve ser repetido sempre que houver suspeita de progressão da doença. (11)

Pode-se resumir, portanto, que o mieloma múltiplo é caracterizado quando houver concomitantemente: (i) detecção de proteína monoclonal no soro ou urina; (ii) infiltração medular maior ou igual a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; e, alternativamente, (iii) pelo menos uma lesão de órgão alvo, tais como hipercalcemia (cálcio sérico acima de 11,5mg/dL ou 1 mg/dL acima do limite superior normal para o método), insuficiência renal (depuração de creatinina medida ou estimada menor que 40 mL/min ou

creatinina acima de 2mg/dL), anemia (hemoglobina abaixo de 10g/dL ou 2g/dL abaixo do limite inferior normal), e doença óssea (uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia de esqueleto ou tomografia); (iiib) pelo menos uma característica biológica de agressividade, dentre: infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou maior que 60%; razão de cadeias leves livres séricas envolvidas: não envolvidas igual ou maior que 100; duas lesões osteolíticas focais maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética. (11)

2.5.1 Estadiamento e classificação de risco

As DDTs (2015) recomendam que a carga da doença deva ser estratificada utilizando o Sistema Durie-Salmon (SDS) e o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS). (11)

O SDS, criado em 1975 por Durie-Salmon, reúne os principais parâmetros clínicos em correlação com a massa celular de mieloma medida (o número total de células de mieloma no corpo). Esse sistema demonstra a correlação entre o volume tumoral do mieloma e os danos que ele causou, como doença óssea ou anemia (Tabela 1). O SDS classifica os pacientes segundo fatores relacionados ao volume tumoral em três categorias, que se correlacionam com a chance de resposta à quimioterapia e sobrevida. (6,11)

Tabela 1. Estadiamento do mieloma múltiplo pelo SDS. Adaptado de Ministério da Saúde, 2015; Ministério da Saúde, 2020; International Myeloma Foundation, 2019. (6,10,36)

Estágio	Critério	Massa de célula de mieloma medida (células de mieloma em bilhões/m ²)
Estágio I	<u>Todos os critérios a seguir:</u> Níveis baixos de proteína-M: IgG <5g/dL, IgA <3g/dL; proteinúria de Bence Jones <4g/24h; ausência de lesão óssea ou apenas plasmocitoma solitário; hemoglobina sérica >10g/dL, níveis fisiológicos ou <10,5 mg/mL de cálcio sérico	600 bilhões
Estágio II	Casos que não preenchem critérios para estágio I ou para estágio III	600 a 1.200 bilhões
Estágio III	<u>Um ou mais dos seguintes critérios:</u> Níveis elevados de proteína-M: IgG >7g/dL, IgA >5g/dL; proteinúria de Bence Jones >12g/24 horas; lesões osteolíticas múltiplas; hemoglobina <8,5 g/dL ou cálcio sérico >12mg/dL.	>1.200 bilhões

SDS: Sistema Durie-Salmon; Proteína-M: proteína monoclonal; IgG: imunoglobulina G; IgA: imunoglobulina A.

Um novo sistema de estadiamento foi criado pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG) em 2005, o ISS. Tal sistema identificou que a combinação de níveis séricos de beta-2 microglobulina e albumina forneceriam um estadiamento mais acurado, simples e reprodutível, comparado ao SDS (Tabela 2). (6)

Tabela 2. Estadiamento do mieloma múltiplo pelo ISS. Adaptado de Ministério da Saúde, 2015; Ministério da Saúde, 2020; International Myeloma Foundation, 2019. (6,10,36)

Estadiamento pelo ISS	
Estágio I	Beta-2 microglobulina <3,5mg/L e albumina ≥3,5g/dL
Estágio II	Beta-2 microglobulina <3,5mg/L; albumina ≥3,5g/dL ou Beta-2 microglobulina entre 3,5 e 5,5 g/dL
Estágio III	Beta-2 microglobulina ≥5,5mg/dL

ISS: Sistema De Estadiamento Internacional.

As DDTs do Ministério da Saúde, recomendam ainda que quando há ciência de alterações citogenéticas, é indicado o modelo de estratificação de risco proposto pelo IMWG (se disponível), que pode ser aplicado a mais de 90% dos pacientes com mieloma, se for utilizado o ISS (albumina sérica e beta-2 microglobulina) em conjunto com o exame citogenético - presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21 (Tabela 3). Sendo o grupo de alto risco definido por ISS II/III e presença de t(4;14) ou del17p13, com estimativa de sobrevida mediana de dois anos. Já o grupo de pacientes classificado como 'baixo risco' é definido por idade inferior a 55 anos, ISS I/II e ausência dos três marcadores citogenéticos acima, com sobrevida mediana superior a dez anos. Pacientes com características intermediárias entre ambos são definidos como risco padrão, com sobrevida mediana de sete anos. (6,11)

Tabela 3. Estadiamento do mieloma múltiplo pelo ISS atualizado. Adaptado de International Myeloma Foundation, 2019; Ministério da Saúde, 2020. (6,10)

Estadiamento pelo ISS	
Estágio I	• Beta-2 microglobulina <3,5mg/L; • Albumina ≥3,5g/dL;

	• Alterações cromossômicas de risco padrão [ausência de deleção 17p13, t(4;14), ou ganho 1q21]; • Níveis séricos de desidrogenase láctica normais.
Estágio II	• Casos que não preenchem critérios para estágio I ou para estágio III
Estágio III	• Beta-2 microglobulina $\geq 5,5$mg/dL e alterações cromossômicas de alto risco [presença de t(4;14) ou deleção 17p13]; • Níveis séricos de desidrogenase láctica elevados.

ISS: Sistema De Estadiamento Internacional.

2.6 Impacto da doença

Os sintomas e consequências do mieloma múltiplo, como dor, fadiga, fraturas, anemia, neuropatia, dores e infecções, impactam diretamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes. (37) Além disso, a dor pode ser responsável por outros problemas de saúde, como ansiedade e depressão, o que gera a necessidade de cuidados de suporte por parte da família, dos cuidadores e do sistema de saúde. (37,38)

Um estudo realizado na Itália com 1.046 pacientes ambulatoriais com mieloma múltiplo, revelou que a doença em estágio mais avançado (medido usando o SDS) foi associada a uma pior QVRS, e também que o estágio da doença foi o fator prognóstico mais significativo de piora de QVRS associada à fadiga. Este mesmo estudo também demonstrou uma correlação entre a QVRS associada à fadiga e o nível de hemoglobina. (39)

A neuropatia periférica, causada pela doença bem como pelas terapias utilizadas para tratá-la, (40) pode gerar sintomas debilitantes, como formigamento, dormência, queimação e dor nos membros e, em alguns casos, perda de audição e visão turva. Isso leva a um prejuízo significativo em termos de QVRS e limitações funcionais (41,42), o que inclui dificuldades para abotoar uma camisa, amarrar sapatos, pegar pequenos objetos e/ou causar desequilíbrio ao caminhar devido à perda de sensibilidade ou dormência nos pés. Além disso, a perda de sensibilidade nas mãos e pés diminui a sensibilidade ao calor e frio, o que pode levar a ocorrência de queimaduras em tarefas domésticas usuais (tomar banho, lavar pratos, panelas quentes). (43)

De forma adicional, o tratamento e as possíveis recidivas do mieloma múltiplo possuem uma carga adicional à neoplasia. O escore de estado de saúde do instrumento *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life questionnaire (QLQ-C30)* foi utilizado no estudo de Despiégl et al., 2019 (44), e demonstrou redução significativa (nesse domínio do EORTC QLQ-30, quanto maiores os valores melhor a qualidade de vida) a cada linha

de tratamento, com médias de 63,0 pontos, 59,7 pontos, 52,6 pontos e 53,6 pontos em primeira, segunda, terceira e quarta linha ou superior, respectivamente (p-valor<0,001). (44)

O mieloma múltiplo é ainda associado a um significativo impacto econômico. Cowan *et al.*, 2018 (45), reportaram, ao avaliar o parâmetro de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), que o mieloma múltiplo foi responsável por aproximadamente 2,1 milhões (IC 95%: 1,3 a 1,7) de DALYs a nível mundial no ano de 2016, com uma taxa ajustada pela idade de 30,5 (IC 95%: 27,4 a 33,9) DALYs a cada 100.000 habitantes-ano.

Segundo dados brasileiros do estudo *Global Burden of Disease*, em 2019, o mieloma múltiplo foi responsável por 1,18 anos de vida perdidos (YLD) e 44,03 DALYs a cada 100 mil habitantes. (46)

Em um estudo conduzido nos Estados Unidos, entre os anos de 2006 e 2013, que envolveu pacientes que apresentam sucessivas recidivas, os custos médios totais para todas as causas por paciente/mês foram de 22.527 USD para primeira linha de tratamento, 35.266 USD para pacientes em segunda linha e 47.417 USD para pacientes em terceira linha. Os custos com medicamentos representaram 22%, 29% e 29% dos custos totais de todas as causas em primeira, segunda e terceira linha, respectivamente, por paciente/por mês. (47) Mais recentemente, Madduri *et al.*, 2021 (48), coletaram dados de mundo real de pacientes com mieloma múltiplo recidivado entre os anos 1995 e 2018, e concluíram que especificamente para terapias com três agentes antineoplásicos, os custos médios por paciente/mês foram de 35.657 USD para o manejo do mieloma múltiplo recidivado nos Estados Unidos. (48)

Adicionalmente, Perlaza, *et al.*, 2021 (49) realizaram um estudo em quatro países da América Latina (Argentina, Brasil, Colômbia e México) para estimar o impacto econômico dos eventos relacionados ao esqueleto derivados de tumores sólidos¹ no ano de 2020. Cerca de 1% (6,7 milhões USD) dos custos com radiação, 17% (23,3 milhões USD) dos custos com fratura vertebral e 13% (14,2 milhões USD) dos custos com fratura não vertebral estão associados com eventos relacionados ao esqueleto derivados do mieloma múltiplo apenas no Brasil. (49)

Um outro estudo realizado no Brasil com 1.332 pacientes com mieloma múltiplo beneficiários do sistema de saúde privado, identificou que, entre os anos de 2013 e 2015, o custo médico direto total foi de 124 mil BRL por paciente por ano, dos quais 54% foram relacionados a medicamentos, 37% a hospitalizações e 10% a outros custos. (50)

¹ Custos para gerenciamento de evento relacionado ao esqueleto derivados dos seguintes cânceres: próstata, mama, mieloma múltiplo e outros tipos de tumores sólidos.

2.7 Tratamento

Diretrizes nacionais

Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde - 2015

As DDTs do Ministério da Saúde (2015) determinam que para a seleção da conduta terapêutica, é importante considerar a possibilidade de seleção clonal após recidivas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o paciente, tais como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades. Esse documento não orienta sobre qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do mieloma múltiplo recidivado. (10,36)

Como opções terapêuticas para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado as DDTs recomendam um novo TACTH, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes com atividade clínica anti-mieloma ainda não utilizados na primeira linha, tais como bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida. (10,36)

Diretrizes internacionais

National Comprehensive Cancer Network – 2021

As opções de tratamento para o mieloma múltiplo recidivado, em monoterapia e em combinações terapêuticas duplas e triplas, segundo o *guideline* do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versão 1.2022) estão descritas na Tabela 4. (51)

O NCCN recomenda para pacientes com recidiva precoce com 1 a 3 linhas de tratamento prévio, que, preferencialmente, sejam administrados regimes contendo bortezomibe, carfilzomibe, daratumumabe, ixazomibe, isatuximabe, lenalidomida e dexametasona, de acordo com as especificações contidas na Tabela 4. Além desses, outros regimes contendo os seguintes fármacos também podem ser administrados: bendamustina, bortezomibe, dexametasona, lenalidomida, doxorrubicina lipossomal, ciclofosfamida, daratumumabe, elotuzumabe, ixazomibe, panobinostat, selinexor (Tabela 4). (51)

Tabela 4. Opções de tratamento do mieloma múltiplo recidivado. NCCN, 2021. (51)

Opções de tratamento para pacientes com mieloma múltiplo recidivado	
Regimes de preferência para recidivas precoces (1 a 3 linhas de tratamento prévio)	
• Bortezomibe/lenalidomida/dexametasona • Carfilzomibe/lenalidomida/dexametasona (categoria 1) • Daratumumabe/bortezomibe/dexametasona (categoria 1) • Daratumumabe/carfilzomibe/dexametasona (categoria 1) • Daratumumabe/lenalidomida/dexametasona (categoria 1) • Ixazomibe/lenalidomida/dexametasona (categoria 1) • Isatuximabe-irfc/carfilzomibe/dexametasona (categoria 1)	Após 2 linhas de tratamento prévios incluindo imunomoduladores e um inibidor de proteassoma e que tenham progredido em até 60 dias após última dose da terapia anterior: • Ixazomibe/pomalidomida/dexametasona • Pomalidomida/bortezomibe/Dexametasona (categoria 1) Após 2 linhas de tratamento prévios incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma: • Isatuximabe-irfc/pomalidomida/dexametasona (categoria 1) • Daratumumabe/pomalidomida/dexametasona (categoria 1)
Outros regimes recomendados para recidivas precoces (1 a 3 linhas de tratamento prévio)	
• Bendamustina/bortezomibe/dexametasona • Bendamustina/lenalidomida/dexametasona • Bortezomibe/doxorrubicina lipossomal/dexametasona (categoria 1) • Bortezomibe/ciclofosfamida/dexametasona • Carfilzomibe/ciclofosfamida/dexametasona • Carfilzomibe (2x semana) /dexametasona (categoria 1) • Ciclofosfamida /lenalidomida/dexametasona • Daratumumabe/ciclofosfamida/bortezomibe/dexametasona • Elotuzumabe/bortezomibe/dexametasona • Elotuzumabe/lenalidomida/dexametasona (categoria 1) • Ixazomibe/ciclofosfamida/dexametasona • Panobinostate/bortezomibe/dexametasona (categoria 1) • Selinexor/bortezomibe/dexametasona (1x semana) (categoria 1)	Após 2 linhas de tratamento prévios incluindo imunomoduladores e um inibidor de proteassoma e que tenham progredido em até 60 dias após última dose da terapia anterior: • Pomalidomida/carfilzomibe/dexametasona • Pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona Após 2 linhas de tratamento prévios incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma: • Elotuzumabe/pomalidomida/dexametasona
Útil em algumas circunstâncias para recidivas precoces (1 a 3 linhas de tratamento prévio)	
Se um regime listado para mieloma múltiplo tratado anteriormente foi usado como terapia de indução primária e a recidiva for > 6 meses, o mesmo regime pode ser repetido	
• Bendamustina • Bortezomibe/dexametasona (categoria 1) • Carfilzomibe/ciclofosfamida/talidomida/dexametasona • Carfilzomibe (semanalmente)/dexametasona • Ciclofosfamida (alta dose ou dose fracionada) • Ixazomibe/dexametasona • Lenalidomida/dexametasona (categoria 1) • Selinexor/daratumumabe/dexametasona • Venetoclax/dexametasona apenas para mutações t(11;14)	Após 2 linhas de tratamento prévios incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma: • Panobinostate/carfilzomibe • Panobinostate/lenalidomida/dexametasona Após 2 linhas de tratamento prévios incluindo imunomoduladores e um inibidor de proteassoma e que tenham progredido em até 60 dias após última dose da terapia anterior: • Pomalidomida/dexametasona (categoria 1) • Selinexor/pomalidomida/dexametasona

Para tratamento de mieloma múltiplo agressivo:

- Dexametasona/ciclofosfamida/etoposídeo/cisplatina
- Dexametasona/talidomida/cisplatina/doxorubicina/ciclofosfamida/etoposídeo +/- bortezomibe

Após pelo menos 3 linhas de tratamento prévios incluindo um imunomodulador e um inibidor de proteassoma ou que seja duplamente refratário a um imunomodulador e um inibidor de proteassoma:

- Daratumumabe
-

European Society for Medical Oncology - 2021

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda, através de seu *guideline* publicado em 2021, que o tratamento do mieloma recidivado seja feito de acordo com o número de linhas de tratamento e os regimes terapêuticos recebidos previamente. Após a primeira recidiva, indica-se que seja feito um novo TACTH seguido por terapia de manutenção com lenalidomida. Em pacientes que não são elegíveis a um novo TACTH, a ESMO recomenda que o próximo regime de tratamento contenha lenalidomida e dexametasona (para pacientes que tenham recebido bortezomibe, porém não tenham recebido lenalidomida ou daratumumabe previamente). Em pacientes idosos que receberam previamente lenalidomida/dexametasona, sem o uso de daratumumabe, ou pacientes que receberam terapia de manutenção com lenalidomida após TACTH e estão progredindo (pacientes refratários à lenalidomida) é recomendado o uso das combinações **carfilzomibe e dexametasona** ou daratumumabe, bortezomibe e dexametasona. Além disso, regimes contendo pomalidomida e isatuximabe também podem ser utilizados para pacientes que são refratários à lenalidomida ou bortezomibe. (52)

Em síntese, a segunda linha de tratamento vai depender se o paciente recebeu bortezomibe ou daratumumabe anteriormente. Importante salientar, no entanto, que as opções de tratamento preconizadas são incompatíveis com aquelas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde, visto que a maior parte delas são terapias triplas.

2.8 Necessidades médicas não atendidas

Devido a fisiopatologia da doença e desenvolvimento de resistência aos tratamentos, **a capacidade do paciente com mieloma múltiplo atingir uma resposta prolongada e significativa ao tratamento diminui a cada recidiva.** (7–9) Estudos indicam que a taxa de resposta sofre um declínio de 58% na segunda linha de tratamento, 45%, 30% e 15% na terceira, quarta e quinta linhas, respectivamente. (31). A mediana de SG após a primeira recidiva é de aproximadamente 3 anos para os pacientes que recebem o tratamento de segunda linha. (31)

Além disso, os pacientes com recidiva tendem a ter uma pior qualidade de vida como resultado da progressão da doença em conjunto com as comorbidades e a toxicidade cumulativa dos tratamentos, o que impacta na adesão à terapia. (2,53)

As opções de combinações disponíveis em DDTs do Ministério da Saúde têm seu uso limitado pela toxicidade, como ocorrência de infecções e neurotoxicidade, além do desenvolvimento de mutações que conferem resistência ao tratamento. (12–24) Em especial o bortezomibe tem sido indicado como uma terapia efetiva e que garante maiores taxas de sobrevida. No entanto, são associados a esse tratamento quando administrado por via intravenosa (IV), uma gama de EAs, principalmente, a neuropatia periférica (todos os graus: 34% a 54%; grau 3 ou superior: 8 a 16% dos pacientes), sendo esse EA o grande responsável por prejudicar a adesão ao tratamento. (54–56)

Tendo em vista a fisiopatologia do mieloma múltiplo, entende-se que o principal objetivo dos tratamentos seja o prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP). Associado a esse fator estão prolongamento da SG e o controle da atividade da doença, com prevenção de danos em órgão alvo, a preservação da qualidade de vida, fornecimento de alívio da dor e de outros sintomas da doença, assim como o gerenciamento dos EAs do tratamento. Na última década, com regimes contendo lenalidomida/dexametasona em altas doses; bortezomibe/dexametasona em baixas doses ou bortezomibe em monoterapia apresentaram mediana de SLP menor que 18 meses (57–60).

Ainda, no contexto do SUS, quando o paciente apresenta recidiva a primeira linha, recomenda-se a repetição do tratamento anterior, o que limita a eficácia terapêutica. Ainda, se o paciente usou bortezomibe em primeira linha, sua única opção é repeti-lo após a recidiva. (10,36) Assim, há uma necessidade por medicamentos eficazes que possam melhor tratar os pacientes recidivados ou refratários no sistema público de saúde. Nesse contexto, também há uma

necessidade médica não atendida no SUS de tratamentos capazes de suprir a essa demanda, prolongando a sobrevida dos pacientes, na medida em que mantêm a toxicidade controlada.

Nesse cenário, surge o Kyprolis® (carfilzomibe), um inibidor de proteassoma epoxicetona tetrapeptídeo de segunda geração, que se apresenta como uma nova opção de tratamento para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário na perspectiva do SUS.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Kyprolis® (carfilzomibe) é um inibidor de proteassoma epoxiketona tetrapeptídeo de segunda geração que possui registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2016 e tem as seguintes indicações: (61,62)

- Em combinação com daratumumabe e dexametasona, lenalidomida e dexametasona, ou com dexametasona isolada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam de uma a três terapias prévias; (61)
- Em monoterapia para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que tenham recebido pelo menos duas terapias prévias que incluíram bortezomibe e um agente imunomodulador. (61)

Kyprolis® (carfilzomibe) possui registro pelo *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2012 e pela *European Medicines Agency* (EMA) desde novembro de 2015, cujas indicações incluem uso em combinação com dexametasona isolada para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam de uma a três terapias prévias. (63,64)

As características do produto encontram-se abaixo:

Medicamento	Nome comercial	Detentor do registro	Registro	Validade patente	Forma farmacêutica	Concentração
Carfilzomibe	Kyprolis®	Amgen biotecnologia do Brasil LTDA	102440010 (Val 30/06/2026)	08/08/2025	Pó liof. (IV)	60 mg

3.1 Posologia e modo de administração

O Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona pode ser administrado uma ou duas vezes por semana, baseado no regime selecionado. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável. (61)

3.1.1 Administração duas vezes por semana da dose (56 mg/m²)

O Kyprolis® (carfilzomibe) é administrado como uma dose inicial de 20 mg/m² no ciclo 1 nos dias 1 e 2. Se tolerado, a dose deverá ser aumentada para 56 mg/m² após a segunda dose de tratamento do ciclo 1. Kyprolis® (carfilzomibe) 20/56 mg/m² é administrado por via intravenosa

(IV) em dois dias consecutivos, toda semana, durante três semanas (dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguido por um período de descanso de 12 dias (dias 17 a 28). Cada período de 28 dias é considerando um ciclo de tratamento. A dexametasona é administrada na dose de 20 mg por via oral ou IV nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 do ciclo e deve ser administrada de 30 minutos a 4 horas antes do Kyprolis® (carfilzomibe). (61)

3.1.2 Administração uma vez por semana da dose (70 mg/m²)

O Kyprolis® (carfilzomibe) é administrado em uma dose inicial de 20 mg/m² no ciclo 1 no dia 1. Se tolerada, a dose deve ser aumentada para 70 mg/m² no dia 8 do ciclo 1. Kyprolis® (carfilzomibe) 20/70 mg/m² é administrado por via IV uma vez por semana durante três semanas (dias 1, 8 e 15), acompanhado por um período de 13 dias de descanso (dias 16 a 28). Cada período de 28 dias é considerando um ciclo de tratamento. A dexametasona é administrada como 40 mg via oral ou IV nos dias 1, 8 e 15 de todos os ciclos e no dia 22 dos ciclos 1 a 9, e deve ser administrada de 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis® (carfilzomibe). (61)

3.2 Mecanismo de ação

Kyprolis® (carfilzomibe) é um inibidor de proteassoma epoxiketona tetrapeptídeo de segunda geração que se liga seletiva e irreversivelmente à treonina N terminal nos sítios ativos do proteassoma 20S, a partícula central proteolítica dentro do proteassoma 26S, e apresenta pouca ou nenhuma atividade contra outras classes de proteases. O carfilzomibe tem atividades antiproliferativas e pró-apoptóticas em modelos pré-clínicos de tumores sólidos e hematológicos. Em animais, Kyprolis® (carfilzomibe) inibiu a atividade proteassomal em sangue e em tecidos e retardou o crescimento tumoral em modelos de mieloma múltiplo e de tumores sólidos e hematológicos. *In vitro*, carfilzomibe demonstrou neurotoxicidade mínima e mínima reação a proteases não proteassomais. (61)

Kyprolis® (carfilzomibe) é um inibidor de proteassoma de segunda geração, que apresenta uma estrutura distinta, capaz de se ligar a sítios específicos do proteassoma. Como mencionado anteriormente, tal ligação é irreversível, o que permite um retorno lento às atividades normais, provavelmente por síntese de novo do proteassoma. Com isso, o efeito da ação possui maior duração e maior potência. Tais características tornam o mecanismo de ação de Kyprolis® (carfilzomibe) superior em termos de potência, com perfil de segurança diferenciado, quando

comparados os inibidores de primeira geração, como bortezomibe, que se ligam de forma reversível ao proteassoma. (65)

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

A Tabela 5 apresenta as principais características destes medicamentos.

Observando as tecnologias hoje disponíveis para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo no SUS, percebe-se uma grande discrepância em relação àqueles disponibilizados pelo Sistema Suplementar de Saúde, tanto em relação aos tratamentos incorporados no Rol de Procedimentos em Saúde, como aqueles de cobertura obrigatória por se tratar de medicamentos infusionais.

Tabela 5. Características dos fármacos recomendados para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado no SUS. (Sun, 2021; Baxter, 2021; Accord, 2021; Germed, 2018; Zodiac, 2021; Libbs, 2017; Blau, 2019; Aspen, 2021; FUNED, 2019; Accord, 2021) (14,15,17–24)

Fármaco	Via	Dose	Contraindicação
Bortezomibe (17)	IV ou subcutânea	1,3 mg/m ² /dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguido por um período de repouso de 10 dias (dias 12 a 21).	• Pacientes com hipersensibilidade ao bortezomibe, boro ou manitol; • Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com bortezomibe.
Ciclofosfamida ¹ (18)	Oral ou IV	Uso diário de 1 a 2 mg/kg. A mesma recomendação de dose se aplica para pulso terapia oral correspondente à administração IV inicialmente 500 a 100 mg/m ² área superfície corpórea.	• Pacientes com hipersensibilidade conhecida à ciclofosfamida, seus metabólitos ou excipientes; • Deficiência grave da função da medula óssea (mielossupressão, especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos e/ou radioterapia); • Inflamação na bexiga (cistite); • Obstrução das vias urinárias; • Infecções.
Cisplatina ² (19)	IV	50-100 mg/m ² de superfície corporal em infusão IV única, a cada 3 ou 4 semanas, por 6 ou 8 horas; ou infusão lenta de 15-20 mg/m ² de superfície corporal por 5 dias, a cada 3 ou 4 semanas.	• Pacientes com insuficiência renal pré-existente e deficiência auditiva, a menos que no julgamento do médico e do paciente, os possíveis benefícios do tratamento excedam os riscos; • Pacientes com mielodepressão; • Pacientes com história de reações alérgicas à cisplatina ou a outros compostos contendo platina, ou ainda a qualquer outro componente da formulação; • Cisplatina também não deve ser administrada durante a gravidez e lactação.
Dexametasona (20)	Oral, intramuscular ou IV	Posologia inicial varia de 4 a 10 mg por dia, administrados em, pelo menos, quatro doses fracionadas.	• Infecções fúngicas sistêmicas; • Hipersensibilidade a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento;

- Administração de vacinas de vírus vivo.

Doxorrubicina (22)	IV	60-75 mg/m ² de superfície corporal, como injeção IV única, em intervalos de 21 dias.	• Pacientes com hipersensibilidade à doxorrubicina, outras antraciclina, antracenedionas ou a qualquer componente de sua formulação; • Pacientes que evidenciaram mielossupressão ou estomatite severa induzidas por um tratamento prévio com outro agente quimioterápico ou por radioterapia; • Pacientes com insuficiência cardíaca grave.
Doxorrubicina lipossomal (21)	IV	30 mg/m ² no dia 4 da terapia de 3 semanas com bortezomibe a uma infusão de 1 hora administrada imediatamente após a infusão de bortezomibe.	• Pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade ao cloridrato de doxorrubicina ou a qualquer um de seus componentes; • Contraindicado durante a amamentação; • Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida que podem ser tratados de forma eficaz com terapia local ou com alfa interferona sistêmica.
Etoposídeo³ (23)	IV	50-60 mg/m ² /dia por via IV durante 5 dias consecutivos. A dose total não deve, normalmente, exceder 400 mg/m ² por período de tratamento.	• Pacientes com insuficiência hepática grave ou com hipersensibilidade ao etoposídeo ou a qualquer um dos componentes do produto; • Pacientes com mielossupressão grave e infecções agudas; • Contraindicado em caso de gravidez e lactação.
Melfalano (24)	Oral	0,15 mg/kg de peso corporal/dia, em doses divididas por quatro dias, repetidos em intervalos de 6 semanas.	• Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula; • Contraindicado durante a amamentação; • Pacientes nos quais o câncer se mostrou resistente a melfalano.
Vincristina⁴ (15)	IV	0,4 a 1,4 mg/m ² /semana ou 0,01 a 0,03 mg por Kg de peso como dose única a cada 7 dias. A dose máxima por dia de aplicação não deve exceder 2 mg.	• Pacientes hipersensíveis a algum componente da fórmula; • Pacientes que apresentam a forma desmielinizante da Síndrome de Charcot-Marie Tooth; • Contraindicado em caso de gravidez.

Talidomida (14)	Oral	200 mg/dia acrescidos de 200 mg a cada 2 semanas com limite de 400 mg/dia ou até o limite de tolerância do paciente em relação aos efeitos colaterais. A dose diária é de 100 mg, por via oral, nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, aumentar para 200 mg continuamente até regressão da doença. Havendo intolerância, manter a dose de 100 mg ao dia.	• Hipersensibilidade; • Leucopenia e neutropenia; • Neuropatia periférica; • Proibida para mulheres grávidas ou com chance de engravidar.
------------------------	------	--	--

IV: intravenosa.

¹Embora indicada na DDT, ciclofosfamida não possui indicação em bula para mieloma múltiplo. Dose descrita se refere ao tratamento de doenças autoimunes. (18)

² Embora indicada na DDT, cisplatina não possui indicação em bula para mieloma múltiplo. (19)

³ Embora indicada na DDT, etoposídeo não possui indicação em bula para mieloma múltiplo. (23)

⁴ Embora indicada na DDT, vincristina não possui indicação em bula para mieloma múltiplo. (15)

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia
I - Intervenção	Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona
C - Comparação	Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida
O - Desfechos	Avaliações clínicas: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia quando em comparação a bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida?

5.1.1 Intervenção

Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona.

5.1.2 População

Pacientes adultos mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia.

5.1.3 Comparação

Bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida.

Atualmente no SUS, pacientes com mieloma múltiplo recidivado podem ser tratados com bortezomibe como componente do esquema quimioterápico. Além disso, tais pacientes também podem ser tratados apenas com quaisquer um dos múltiplos esquemas quimioterápicos compostos por ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida. (10,11)

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. As buscas eletrônicas foram realizadas até setembro de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Uma atualização da busca foi realizada em novembro de 2022, utilizando as mesmas estratégias de busca nas bases de dados citadas acima (Anexo 2). No entanto, nenhum novo registro foi incluído de acordo com os critérios de elegibilidade descritos no item 5.3.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de

idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Multiple Myeloma"[Mesh] OR "Multiple Myeloma" OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples")		("carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis")	(((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))
LILACS	("Mieloma Múltiplo" OR "Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiplo" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Disease, Kahler" OR "Kahler Disease" OR "Multiple Myelomas" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Myelomatoses" OR "Myelomatosis" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas")		("carfilzomibe" OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis")	-
CRD	Multiple Myeloma		(carfilzomib OR Kyprolis)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	#4 "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis"	-
	#2	("Plasma Cell Myeloma" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-		

Multiple" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma-Cell"
OR "Disease, Kahler" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Multiple
Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Myelomatoses" OR
"Kahler Disease" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Cell Myeloma,
Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myeloma, Plasma Cell"
OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomas,
Plasma Cel")

#3 #1 OR #2

EMBASE	('multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma')	('carfilzomib'/exp OR 'alpha [2 (morpholinoacetyl amino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(2 (morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')
---------------	--	---	---

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; ECR: *ensaio clínico randomizado*; RS: *revisão sistemática*.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

((("Multiple Myeloma"[Mesh] OR "Multiple Myeloma" OR "Multiple Myelomas" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Disease, Kahler" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiples")) AND (((("carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))))))

Resultados: 567 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

((("Mieloma Múltiplo" OR "Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Disease, Kahler" OR "Kahler Disease" OR "Multiple Myelomas" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Myelomatoses" OR "Myelomatosis" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas") AND ("carfilzomibe" OR "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis"))

Resultados: 1 título.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

((Multiple Myeloma) AND (carfilzomib OR Kyprolis))

Resultados: 8 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees

#2 ("Plasma Cell Myeloma" OR "Myeloma-Multiples" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma-Multiple" OR "Myelomas, Multiple" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Disease, Kahler" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Multiple Myelomas" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Myelomatoses" OR "Kahler Disease" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Cell Myelomas, Plasma" OR "Myelomas, Plasma" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomas, Plasma Cel")

#3 #1 OR #2

#4 "carfilzomib" OR "PR-171" OR "PR171" OR "Kyprolis"

#5 #3 AND #4

Resultados: 2 títulos.

EMBASE

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

('multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma') AND ('carfilzomib'/exp OR 'alpha [2 (morpholinoacetyl amino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 676 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Incluindo pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia em uso de Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona.
- Comparações diretas ou indiretas com bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina e talidomida.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos, relatos ou séries de casos, os ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (66), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (67)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

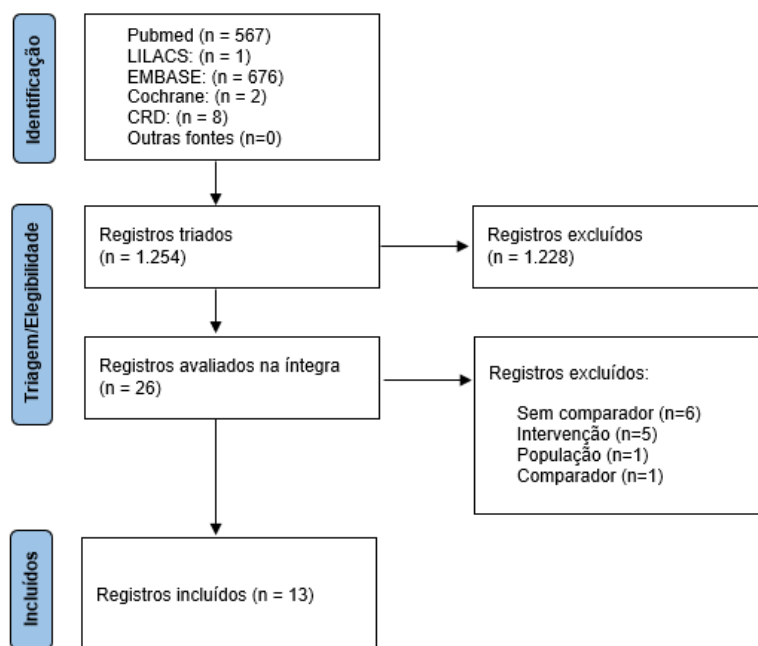
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (66), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.254 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 27 citações para leitura na íntegra. Destas, 14 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 9).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

O resumo dos artigos incluídos encontra-se descrito no Anexo 5.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autor	Título	Publicação	Ano	Referência
1. Dimopoulos <i>et al.</i>	<i>Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study</i>	<i>The Lancet Oncology</i>	2016	(68)
2. Chng <i>et al.</i>	<i>Carfilzomib–dexamethasone vs bortezomib–dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR</i>	<i>Leukemia</i>	2017	(69)
3. Dimopoulos <i>et al.</i>	<i>Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial</i>	<i>The Lancet Oncology</i>	2017	(70)
4. Ludwig <i>et al.</i>	<i>Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup</i>	<i>Leukemia and Lymphoma</i>	2017	(71)
5. Moreau <i>et al.</i>	<i>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study</i>	<i>Leukemia</i>	2017	(72)
6. Goldschmidt <i>et al.</i>	<i>Carfilzomib–dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study</i>	<i>Leukemia and Lymphoma</i>	2018	(73)
7. Mateos <i>et al.,</i>	<i>Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials</i>	<i>Hematological Oncology</i>	2018	(74)
8. Dimopoulos <i>et al.,</i>	<i>Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR</i>	<i>Blood</i>	2019	(75)

9. Ludwig <i>et al.</i> ,	<i>Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma</i>	<i>Hematological Oncology</i>	2019	(76)
10. Orlowski <i>et al.</i> ,	<i>Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups</i>	<i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i>	2019	(77)
11. Dhakal <i>et al.</i> ,	<i>Association of Adverse Events and Associated Cost With Efficacy for Approved Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Regimens: A Bayesian Network Meta-Analysis of Phase 3 Randomized Controlled Trials</i>	<i>Cancer</i>	2020	(78)
12. Facon <i>et al.</i> ,	<i>Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma</i>	<i>Blood Advances</i>	2020	(79)
13. Weisel <i>et al.</i> ,	<i>Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials</i>	<i>Leukemia and Lymphoma</i>	2020	(80)

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Comparações indiretas

Dhakal, 2020 – revisão sistemática com meta-análise

Dhakal *et al.*, 2020 (78), conduziram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise em rede Bayesiana com o objetivo de ordenar as terapias aprovadas para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado.

Para tal, foi conduzida uma busca nas bases Scopus, Cochrane, PubMed Publisher, e Web of Science, considerando o intervalo temporal entre 1º de janeiro de 1999 e 1º de julho de 2018. Também foram conduzidas buscas em bases de congressos da área e no site ClinicalTrials.gov. Foram incluídos ECRs de fase III publicados em inglês e que avaliaram regime terapêuticos aprovados pelo FDA para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou recorrente.

Os desfechos avaliados foram eficácia através da SLP, segurança (eventos adversos [EAs] de grau 3 a 4) e custos. Para fins dessa revisão, apenas os desfechos de eficácia e segurança serão reportados para as intervenções de interesse, segundo a PICO.

Foram incluídos 15 ECRs, dentre os quais estava o estudo ENDEAVOR (68) que avaliou carfilzomibe (56 mg/m², duas vezes por semana) + dexametasona. O risco de viés dos artigos incluídos variou entre baixo e alto.

Em termos de segurança, quanto menor a mediana de EAs, mais seguro o tratamento. Assim, observou-se que carfilzomibe + dexametasona foi o quinto regime mais seguro frente aos comparadores avaliados (Tabela 10), com mediana de EAs de 1,7.

Tabela 10. Número de EAs esperados por paciente. Dhakal, 2020. (78)

Tratamento	Mediana	Limite inferior do IC 95%	Limite superior do IC 95%	SUCRA
Dexametasona	0,8	0,5	1,4	0,96
Bortezomibe	1,0	0,5	1,7	0,90
Talidomida	1,0	0,5	2,1	0,88
Bortezomibe + dexametasona	1,6	1,0	2,4	0,71

Carfilzomibe + dexametasona	1,7	0,9	2,9	0,66
Talidomida + dexametasona	1,8	1,0	3,1	0,63
Bortezomibe + doxorrubicina lipossomal	2,0	1,1	3,6	0,56
Bortezomibe + talidomida + dexametasona	3,6	2,2	5,7	0,20

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

Para SLP, observou-se que carfilzomibe + dexametasona apresentou o **menor risco de progressão da doença ou morte** (HR: 0,34 [IC 95%: 0,25 a 0,47]) que seus comparadores, sendo classificado **como melhor terapia dupla em termos de eficácia** (Tabela 11).

Tabela 11. SLP. Dhakal, 2020. (78)

Tratamento	HR	Limite inferior do IC 95%	Limite superior do IC 95%	SUCRA
Carfilzomibe + dexametasona	0,34	0,25	0,47	0,55
Bortezomibe + doxorrubicina lipossomal	0,36	0,25	0,51	0,51
Bortezomibe + talidomida + dexametasona	0,43	0,29	0,64	0,36
Bortezomibe	0,65	0,51	0,83	0,14
Bortezomibe + dexametasona	0,65	0,51	0,83	0,14
Talidomida	0,71	0,55	0,92	0,10
Talidomida + dexametasona	0,71	0,55	0,92	0,10
Dexametasona	1,00	Não avaliado	Não avaliado	0,00

SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

Weisel *et al.*, 2020 (80), conduziram uma *matching-adjusted indirect treatment comparisons* (MAIC) com dados dos estudos ENDEAVOR (68) e CASTOR (81,82) com o objetivo de comparar o uso de carfilzomibe + dexametasona e bortezomibe + dexametasona **administrados em até oito ciclos** no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado.

Na análise do caso base, as variáveis consideradas preditivas ou prognósticas de SLP e SG foram pareadas entre os estudos. Para avaliar a robustez dos resultados, também foram elaborados outros três cenários adicionais: (1) SLP truncada para bortezomibe + dexametasona no estudo ENDEAVOR em 16 meses (no qual o número de pacientes sob risco foi menor que 5%), (2) usando todas as variáveis pareadas e (3) sem pareamento. A SLP foi o desfecho avaliado pela comparação indireta entre os estudos.

A análise do caso base indicou que o risco de progressão da doença ou morte foi 66% menor com o uso de carfilzomibe + dexametasona que com bortezomibe + dexametasona por até oito ciclos (HR: 0,44 [IC 95%: 0,30 a 0,66]). Resultados similares também foram observados nos outros cenários avaliados (Tabela 12). A análise de SG não foi realizada por imaturidade dos dados.

Tabela 12. SLP no caso base e nos demais cenários adicionais. Weisel, 2020. (80)

Carfilzomibe + dexametasona <i>versus</i> bortezomibe + dexametasona por até oito ciclos	HR (IC 95%)
Caso base¹	0,44 (0,30 a 0,66)
SLP truncada em 16 meses	0,45 (0,30 a 0,68)
Todas as variáveis utilizadas foram pareadas²	0,43 (0,29 a 0,65)
Sem pareamento	0,43 (0,30 a 0,61)

SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*. ¹Covariáveis do caso base: idade (≥65, ≥75, outro), tempo a partir do diagnóstico, *International Staging System* (2, 3 ou outro), *clearance* de creatinina (>60 mL/minuto ou outro), número de terapias prévias (1, 2 ou outro), transplante prévio (sim ou não), bortezomibe prévio (sim ou não), terapia imunomoduladora de imida prévia (sim ou não), refratário a última terapia prévia (sim ou não).

² Todas as covariáveis disponíveis: além das descritas no caso base, sexo (feminino ou masculino), tipo de mieloma múltiplo (IgG ou outro), uso de lenalidomida prévia (sim ou não), uso prévio de inibidor de protease + terapia imunomoduladora de imida (sim ou não), e perfil citogenético (risco padrão, alto risco ou outro).

Com base nesses achados, os autores concluíram que o benefício de carfilzomibe + dexametasona sob bortezomibe + dexametasona é aumentado quando o comparador é administrado por apenas oito ciclos no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado.

Estudo ENDEAVOR

Dimopoulos, 2016 – estudo pivotal

Dimopoulos *et al.*, 2016 (68), conduziram um ECR de fase 3, aberto com o objetivo de comparar o tratamento com carfilzomibe mais dexametasona com a combinação de bortezomibe e dexametasona, em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado.

Pacientes com 18 anos ou mais, com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, com doença mensurável, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2, um a três tratamentos prévios, e ao menos uma resposta parcial em pelo menos um dos tratamentos anteriores, foram elegíveis para esse estudo.

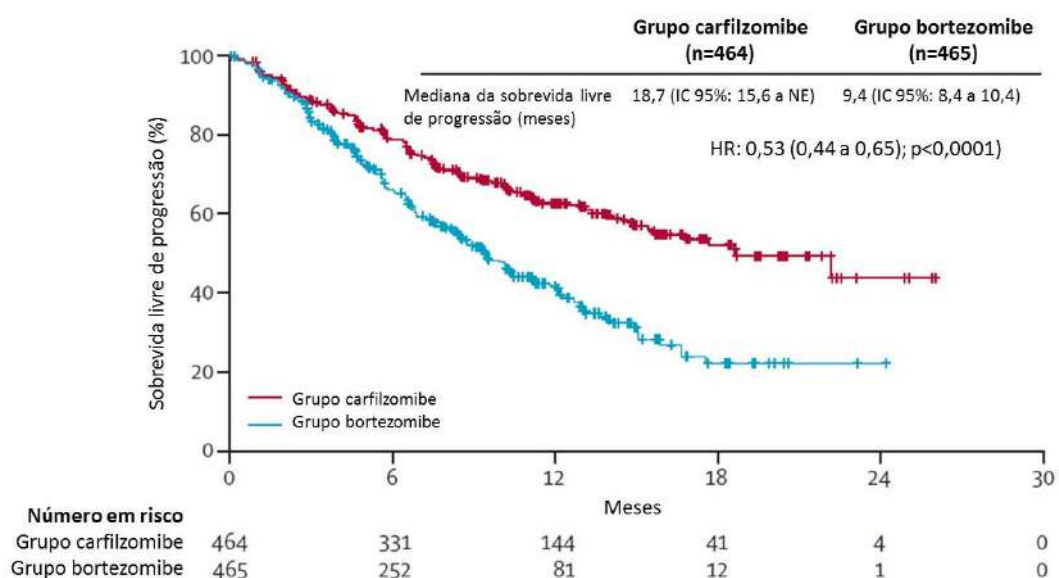
Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem carfilzomibe mais dexametasona (grupo carfilzomibe) ou bortezomibe mais dexametasona (grupo bortezomibe). No grupo carfilzomibe, os pacientes receberam carfilzomibe (20 mg/m² nos dias 1 e 2 do ciclo 1; 56 mg/m² subsequentemente; 30 minutos de infusão IV) nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 e dexametasona (20 mg por via oral ou infusão IV) nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 em ciclos de 28 dias. Já no grupo bortezomibe, os pacientes receberam bortezomibe (1,3 mg/m²; 3 a 5 segundos de bolus IV ou injeção subcutânea) nos dias 1, 4, 8 e 11 e dexametasona (20 mg por via oral ou IV) nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 em ciclos de 21 dias. Os ciclos foram repetidos até a progressão da doença, retirada do consentimento ou ocorrência de efeitos tóxicos inaceitáveis.

O desfecho primário foi SLP, definido como o tempo desde a randomização até a progressão ou óbito devido a qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram: SG (definido como tempo desde a randomização até óbito, devido a qualquer causa), resposta global (resposta parcial ou melhor), duração da resposta (calculada para os pacientes que atingiram resposta parcial ou melhor; para esses pacientes a duração da resposta foi definida como o tempo desde a primeira evidência de resposta parcial ou melhor até a confirmação da progressão da doença ou óbito por qualquer causa), incidência de eventos de neuropatia periférica grau 2 ou mais e segurança.

No total foram randomizados 929 pacientes (464 no grupo carfilzomibe e 465 no grupo bortezomibe). As características do *baseline* foram, geralmente, balanceadas entre os grupos de tratamento.

Na população por intenção de tratar (*intention-to-treat* - ITT) ocorreram 414 eventos (progressão da doença ou óbito): 171 no grupo carfilzomibe e 243 no grupo bortezomibe.

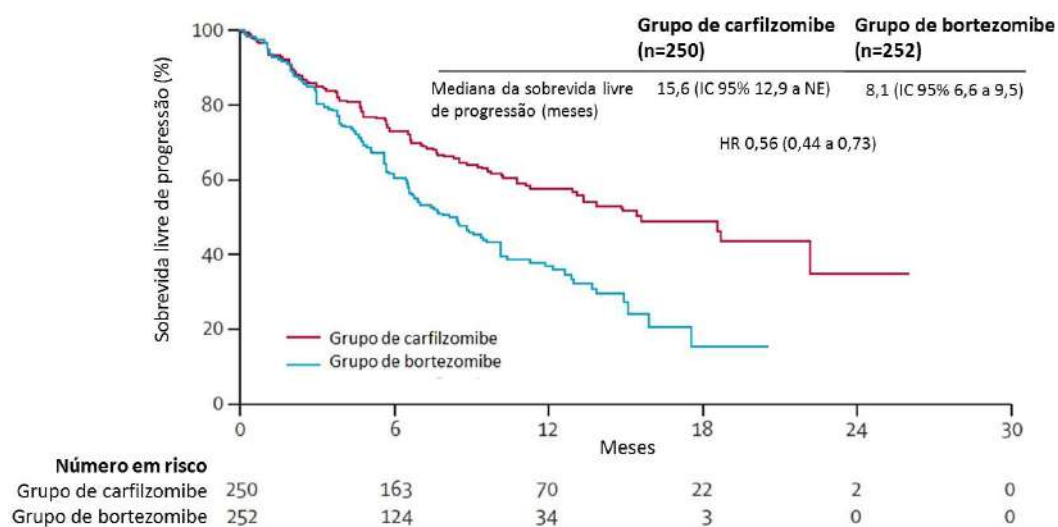
A mediana do acompanhamento para a SLP foi de 11,9 meses (intervalo interquartis [IQR]: 9,3 a 16,1 meses) no grupo carfilzomibe e de 11,1 meses (8,2 a 14,3 meses) no grupo bortezomibe. A mediana da **SLP foi de 18,7 meses** (IC 95%: 15,6 meses a não estimável) no grupo carfilzomibe **versus 9,4 meses** (8,4 a 10,4 meses) no grupo bortezomibe (HR: 0,53 [IC 95%: 0,44 a 0,65]; $p < 0,0001$; Figura 4).



NE: não estimável; HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão.

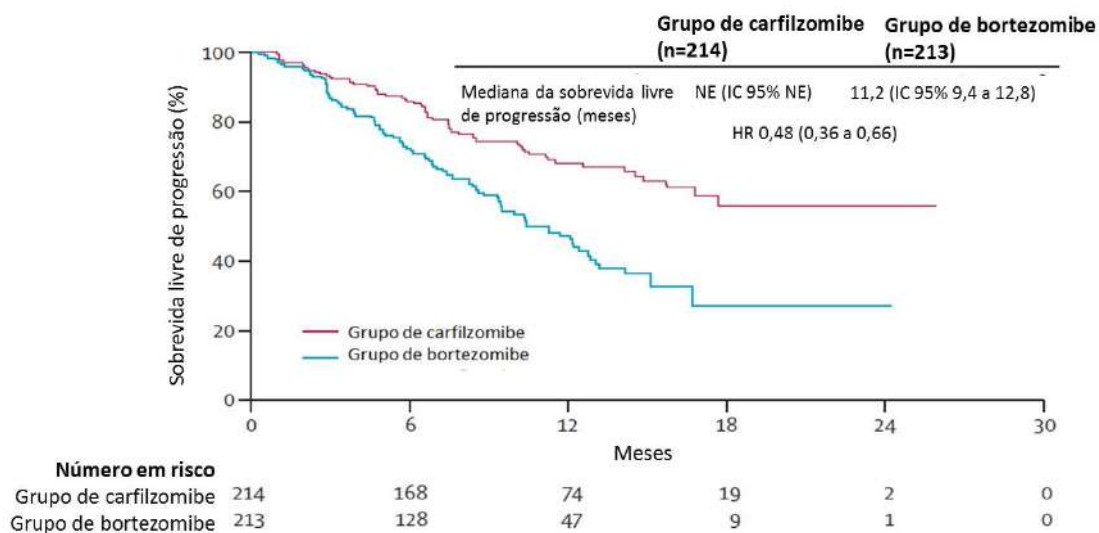
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier e mediana da SLP na população por intenção de tratar. Dimopoulos, 2016. (68)

Na análise exploratória pré-planejada de subgrupo, o efeito do carfilzomibe na SLP em pacientes com ou sem tratamento prévio com bortezomibe e em todos os outros subgrupos foi similar ao observado na população geral (Figura 5 e Figura 6).



NE: não estimável; HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier e mediana da SLP em pacientes tratados previamente com bortezomibe. Dimopoulos, 2016. (68)



NE: Não estimável; HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier e mediana da SLP em pacientes que não foram previamente tratados com bortezomibe. Dimopoulos, 2016. (68)

A proporção de pacientes que alcançou uma resposta objetiva foi 77% (IC 95%: 73 a 81) no grupo carfilzomibe comparado a 63% (58 a 67) no grupo bortezomibe (*odds ratio* [OR]: 2,03 [IC 95%: 1,52 a 2,72]; $p < 0,0001$). A melhor resposta global está demonstrada na Tabela 13.

Tabela 13. Respostas ao tratamento na população por intenção de tratar. Dimopoulos, 2016.
(68)

	Grupo carfilzomibe (n=464)	Grupo bortezomibe (n=465)
Resposta completa ou superior†	58 (13%)	29 (6%)
Resposta completa rigorosa	8 (2%)	9 (2%)
Resposta completa	50 (11%)	20 (4%)
Resposta parcial muito boa ou superior‡	252 (54%)	133 (29%)
Resposta parcial muito boa	194 (42%)	104 (22%)
Resposta parcial	104 (22%)	157 (34%)
Resposta mínima	24 (5%)	53 (11%)
Doença estável	40 (9%)	53 (11%)
Doença progressiva	25 (5%)	31 (7%)

Dados foram n (%) ou mediana (IQR). † $p = 0,001$; ‡ $p < 0,0001$.

A mediana da duração da resposta foi de 21,3 meses (IC 95%: 21,3 meses a não estimável) para o grupo carfilzomibe e 10,4 meses (IC 95%: 9,3 a 13,8 meses) para o grupo bortezomibe. A mediana do tempo para a resposta foi de 1,1 meses (IQR: 1,0 a 2,0 meses) no grupo carfilzomibe e 1,1 meses (1,0 a 1,9 meses) no grupo bortezomibe.

A mediana de acompanhamento para a SG foi de 12,5 meses (IQR: 9,6 a 16,6 meses) no grupo carfilzomibe e 11,9 meses (9,3 a 15,9 meses) no grupo bortezomibe. Na data de corte do estudo houve 75 óbitos no grupo carfilzomibe e 88 no grupo bortezomibe (HR: 0,79 [IC 95%: 0,58 a 1,08]; $p = 0,13$). A mediana da duração do tratamento foi de 39,9 semanas (IQR: 23,7 a 53,0 semanas) no grupo carfilzomibe e 26,8 semanas (15,0 a 42,0 semanas) no grupo bortezomibe.

Em relação à segurança (Tabela 14), os EA de grau 3 ou maior mais comuns foram: anemia (14% [n=463] no grupo carfilzomibe *versus* 10% [n=456] no grupo bortezomibe), hipertensão (9%

versus 3%), trombocitopenia (8% *versus* 9%) e pneumonia (7% *versus* 8%). O número de pacientes que apresentou neuropatia periférica de grau 2 ou mais foi significativamente maior no grupo bortezomibe do que no grupo carfilzomibe (32% [IC 95%: 27,7% a 36,3%] *versus* 6% [3,9% a 8,2%]; OR: 0,14 [IC 95%: 0,09 a 0,21] $p<0,0001$). EAs graves foram reportados por 48% dos pacientes no grupo carfilzomibe e 36% no grupo bortezomibe.

Na população ITT, 57% dos pacientes no grupo carfilzomibe e 75% do grupo bortezomibe descontinuaram o tratamento. O EA mais comum que levou a descontinuação do tratamento foi a neuropatia periférica, que ocorreu em 2% no grupo bortezomibe e em nenhum paciente do grupo carfilzomibe (população de segurança). A redução da dose em decorrência de EAs ocorreu em 23% do grupo carfilzomibe e em 48% do grupo bortezomibe.

Durante o tratamento ou dentro de 30 dias após a última dose de tratamento do estudo, 5% dos pacientes no grupo carfilzomibe (n=464) e bortezomibe (n=465) foram a óbito.

Tabela 14. Desfechos de segurança. Dimopoulos, 2016. (68)

	Grupo carfilzomibe (n=463)				Grupo bortezomibe (n=456)			
	Grau 1 ou 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Grau 1 ou 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
EAs hematológicas mais frequentes (pelo menos 10% dos pacientes)								
Anemia	115 (25%)	66 (14%)	1 (<1%)	0	78 (17%)	44 (10%)	1 (<1%)	0
Trombocitopenia	56 (12%)	21 (5%)	18 (4%)	0	35 (8%)	20 (4%)	23 (5%)	0
EAs não hematológicas mais frequentes (pelo menos 10% dos pacientes)								
Diarreia	127 (27%)	16 (3%)	0	0	141 (31%)	33 (7%)	1 (<1%)	0
Fadiga	111 (24%)	25 (5%)	0	0	98 (21%)	32 (7%)	0	0
Dispneia	107 (23%)	25 (5%)	0	0	50 (11%)	10 (2%)	0	0
Pirexia	119 (26%)	9 (2%)	2 (<1%)	0	59 (13%)	3 (<1%)	0	0
Insônia	110 (24%)	7 (2%)	0	0	108 (24%)	11 (2%)	0	0

Tosse	115 (25%)	0	0	0	63 (14%)	1 (<1%)	0	0
Hipertensão	74 (16%)	41 (9%)	0	0	28 (6%)	12 (3%)	0	0
Edema periférico	97 (21%)	4 (<1%)	0	0	75 (16%)	3 (<1%)	0	0
Astenia	78 (17%)	16 (3%)	0	0	61 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	0
Infecção do trato respiratório superior	85 (18%)	9 (2%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Náusea	84 (18%)	6 (1%)	0	0	79 (17%)	3 (<1%)	0	0
Dor nas costas	78 (17%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	59 (13%)	12 (3%)	0	0
Espasmos musculares	85 (18%)	1 (<1%)	0	0	24 (5%)	3 (<1%)	0	0
Cefaleia	75 (16%)	4 (<1%)	0	0	43 (9%)	3 (<1%)	0	0
Bronquite	66 (14%)	10 (2%)	0	0	37 (8%)	4 (<1%)	0	0
Constipação	66 (14%)	2 (<1%)	0	0	114 (25%)	9 (2%)	0	0
Nasofaringite	66 (14%)	0	0	0	50 (11%)	1 (<1%)	0	0
Vômito	59 (13%)	6 (1%)	0	0	34 (7%)	6 (1%)	0	0
Dor nas extremidades	45 (10%)	2 (<1%)	0	0	46 (10%)	3 (<1%)	0	0
Neuropatia periférica	37 (8%)	6 (1%)	0	0	97 (21%)	23 (5%)	1 (<1%)	0
Redução do apetite	36 (8%)	4 (<1%)	0	0	52 (11%)	5 (1%)	0	0
Vertigem	36 (8%)	1 (<1%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Parestesia	35 (8%)	1 (<1%)	0	0	72 (16%)	2 (<1%)	0	0
Neuropatia sensorial periférica	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

EAs de interesse especial

Neuropatia periférica¹	77 (17%)	10 (2%)	0	0	198 (43%)	36 (8%)	1 (<1%)	0
Insuficiência renal aguda²	19 (4%)	15 (3%)	3 (<1%)	1 (<1%)	10 (2%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
Insuficiência cardíaca³	16 (3%)	17 (4%)	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Pneumonia	9 (2%)	30 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (3%)	33 (7%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Doença isquêmica do coração⁴	4 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Hipertensão pulmonar⁵	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0

EA: evento adverso. ¹ Neuropatia periférica inclui (em ordem decrescente de frequência): neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, neuralgia, redução de sensação vibratória, polineuropatia, perda sensorial, amiotrofia, neuropatia periférica motora, neuropatia periférica sensorimotora, distúrbio sensorial, neuropatia tóxica. ² Insuficiência renal aguda inclui (em ordem decrescente de frequência): insuficiência renal aguda, insuficiência renal, comprometimento renal, insuficiência pré-renal aguda, anúria, oligúria, insuficiência pré-renal. ³ Insuficiência cardíaca inclui (em ordem decrescente de frequência): insuficiência cardíaca, fração da ejeção reduzida, edema pulmonar, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo, insuficiência aguda do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência cardiopulmonar, refluxo hepatojugular, insuficiência do ventrículo direito, e insuficiência do ventrículo esquerdo. ⁴ Doença isquêmica do coração inclui (em ordem decrescente de frequência): angina pectoris, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, aumento da troponina T, doença coronariana arterial, aumento da troponina I, infarto agudo do miocárdio, isquemia do miocárdio, cardiomiopatia por estresse. ⁵ Hipertensão pulmonar inclui (em ordem decrescente de frequência): hipertensão pulmonar, insuficiência do ventrículo direito, hipertensão arterial pulmonar.

Os resultados do estudo ENDEAVOR sugerem a importância de regimes de tratamento baseados em carfilzomibe para pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Nessa população, o uso do tratamento com carfilzomibe e dexametasona deve ser considerado nos casos nos quais bortezomibe e dexametasona seriam uma potencial opção terapêutica.

Chng, 2017 – análise de subgrupo de acordo com o risco citogenético

Chng *et al.*, 2017 (69), publicaram os resultados de uma análise de subgrupo pré-planejada do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com o *status* de risco citogenético dos pacientes no *baseline*.

Os pacientes foram classificados em três subgrupos citogenéticos. O subgrupo de alto risco foi composto por pacientes com subtipo citogenético t(4;14) ou t(14;16) em ≥10% das células plasmáticas ou com del(17p) em ≥20% das células plasmáticas (carfilzomibe + dexametasona:

97 pacientes; bortezomibe + dexametasona: 113 pacientes). O subgrupo de risco padrão foi formado por todos os pacientes com citogenética conhecida e disponível no *baseline* (carfilzomibe + dexametasona: 284 pacientes; bortezomibe + dexametasona: 291 pacientes). O subgrupo de *status* citogenético desconhecido/faltante incluiu pacientes com avaliação de FISH, mas que foram não analisáveis ou que não alcançaram um resultado definitivo (carfilzomibe + dexametasona: 83 pacientes; bortezomibe + dexametasona: 61 pacientes).

Os desfechos avaliados foram SLP, taxa de resposta objetiva e segurança.

As características de *baseline* foram similares entre os grupos citogenéticos. No subgrupo de **alto risco**, as medianas de SLP foram de 8,8 meses para carfilzomibe + dexametasona e de 6,6 meses para bortezomibe + dexametasona. O uso de carfilzomibe + dexametasona reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 35,4% frente ao comparador (HR: 0,646 [IC 95%: 0,453 a 0,921]; p-valor=0,0075). Já no subgrupo de **risco padrão**, as medianas de SLP foram *não alcançada* e de 10,2 meses dentre pacientes tratados com carfilzomibe + dexametasona e bortezomibe + dexametasona, respectivamente. O uso de carfilzomibe + dexametasona reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 56,1% frente ao comparador (HR: 0,439 [IC 95%: 0,333 a 0,578]; p-valor<0,0001). No subgrupo de *status* citogenético **desconhecido/faltante** o tamanho amostral foi pequeno (15,5% da amostra do estudo), e as medianas de SLP foram de 15,4 meses e 12,2 meses, respectivamente (HR: 0,673 [IC 95%: 0,410 a 1,106]; p-valor=0,058).

Também se observou que o uso de carfilzomibe + dexametasona apresentou resultados superiores a bortezomibe + dexametasona em termos de taxa de resposta e duração da resposta. Tal superioridade foi independente do risco citogenético (Tabela 15).

Tabela 15. Respostas ao tratamento por subgrupo de risco citogenético. Chng, 2017. (69)

	Alto risco		Risco padrão		Risco desconhecido/faltante	
	Grupo carfilzomibe (n = 97)	Grupo bortezomibe (n=113)	Grupo carfilzomibe (n = 284)	Grupo bortezomibe (n = 291)	Grupo carfilzomibe (n=83)	Grupo bortezomibe (n = 61)
Taxa de resposta global, n (%)	70 (72,2)	66 (58,4)	225 (79,2)	192 (66,0)	62 (74,7)	33 (54,1)
IC 95%	62,1 a 80,8%	48,8 a 67,6%	74,0 a 83,8%	60,2 a 71,4%	64,0 a 83,6%	40,8 a 66,9%
OR (IC 95%)	1,85 (1,03 a 3,30)		1,97 (1,35 a 2,86)		2,51 (1,24 a 5,08)	

p-valor		0,0190		0,0002		0,0051	
Melhor resposta global, n (%)							
Resposta completa ou superior		15 (15,5)	5 (4,4)	37 (13,0)	23 (7,9)	6 (7,2)	1 (1,6)
Resposta completa rigorosa		2 (2,1)	3 (2,7)	6 (2,1)	6 (2,1)	0	0
Resposta completa		13 (13,4)	2 (1,8)	31 (10,9)	17 (5,8)	6 (7,2)	1 (1,6)
Resposta parcial muito boa		30 (30,9)	29 (25,7)	130 (45,8)	63 (21,6)	34 (41,0)	12 (19,7)
Resposta parcial		25 (25,8)	32 (28,3)	57 (20,1)	105 (36,1)	22 (26,5)	20 (32,8)
Resposta mínima		8 (8,2)	11 (9,7)	12 (4,2)	36 (12,4)	4 (4,8)	6 (9,8)
Doença estável		9 (9,3)	17 (15,0)	21 (7,4)	28 (9,6)	10 (12,0)	8 (13,1)
Doença progressiva		6 (6,2)	10 (8,8)	15 (5,3)	16 (5,5)	4 (4,8)	5 (8,2)
Resposta parcial muito boa		4 (4,1)	9 (8,0)	12 (4,2)	20 (6,9)	3 (3,6)	9 (14,8)
Duração da resposta, mediana (em meses)		10,2	8,3	Não estimável	11,7	21,3	11,7
IC 95%		7,4 a 15,8	5,0 a 12,2	Não estimável	9,3 a 14,9	10,7 a não estimável	8,3 a não estimável

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Ainda, o perfil de segurança nos diferentes subgrupos de risco citogenético foi consistente com o apresentado pela amostra total do estudo (Tabela 16).

Tabela 16. Desfechos de segurança por subgrupo de risco citogenético. Chng, 2017. (69)

		Alto risco		Risco padrão		Risco desconhecido/faltante	
		Grupo carfilzomibe (n = 97)	Grupo bortezomibe (n=113)	Grupo carfilzomibe (n = 284)	Grupo bortezomibe (n = 291)	Grupo carfilzomibe (n=83)	Grupo bortezomibe (n = 61)
Duração do tratamento mediana semanas (amplitude)	do – em	30,3 (1,0 a 93,1)	22,0 (1,0 a 85,0)	40,9 (2,0 a 108,1)	28,0 (1,0 a 106,1)	36,9 (1,0 a 104,0)	21,3 (1,0 a 70,0)
EA emergente do tratamento de grau ≥3, n (%)		68 (70,1)	70 (63,1)	209 (73,9)	196 (68,3)	62 (74,7)	39 (67,2)

Pacientes com pelo menos um EA emergente do tratamento que levou a descontinuação do tratamento, n (%)	18 (18,6)	22 (19,8)	56 (19,8)	62 (21,6)	18 (21,7)	11 (19,0)
Óbitos em 30 dias após última dose do estudo, n (%)¹	8 (8,2)	5 (4,4)	9 (3,2)	14 (4,8)	5 (6,0)	2 (3,3)
EAs hematológicos de grau $\leq 3^2$, n (%)						
Anemia	14 (14,4)	14 (12,6)	44 (15,5)	23 (8,0)	9 (10,8)	8 (13,8)
Trombocitopenia	7 (7,2)	14 (12,6)	23 (8,1)	21 (7,3)	9 (10,8)	8 (13,8)
Redução da contagem de plaquetas	2 (2,1)	6 (5,4)	11 (3,9)	16 (5,6)	4 (4,8)	2 (3,4)
Redução da contagem de linfócitos	3 (3,1)	2 (1,8)	21 (7,4)	6 (2,1)	2 (2,4)	0
Linfopenia	5 (5,2)	1 (0,9)	10 (3,5)	6 (2,1)	5 (6,0)	5 (8,6)
EAs não hematológicos de grau $\leq 3^2$, n (%)						
Pneumonia	8 (8,2)	10 (9,0)	19 (6,7)	18 (6,3)	5 (6,0)	8 (13,8)
Fadiga	5 (5,2)	7 (6,3)	18 (6,4)	20 (7,0)	2 (2,4)	5 (8,6)
Astenia	4 (4,1)	3 (2,7)	11 (3,9)	8 (2,8)	1 (1,2)	3 (5,2)
Hipertensão	6 (6,2)	4 (3,6)	30 (10,6)	8 (2,8)	5 (6,0)	0
Diarreia	4 (4,1)	9 (8,1)	10 (3,5)	23 (8,0)	2 (2,4)	2 (3,4)
Neuropatia periférica	1 (1,0)	4 (3,6)	4 (1,4)	20 (7,0)	1 (1,2)	0
Dispneia	5 (5,2)	1 (0,9)	16 (5,7)	6 (2,1)	4 (4,8)	3 (5,2)
Dor nas costas	1 (1,0)	0	4 (1,4)	9 (3,1)	3 (3,6)	3 (5,2)
Dor óssea	1 (1,0)	0	4 (1,4)	4 (1,4)	5 (6,0)	2 (3,4)
Síncope	0	1 (0,9)	0	8 (2,8)	0	3 (5,2)

EA: evento adverso. ¹ Percentual baseado na população em intenção de tratamento. ² EAs de grau ≥ 3 reportados em $\geq 5\%$ dos pacientes de qualquer subgrupo.

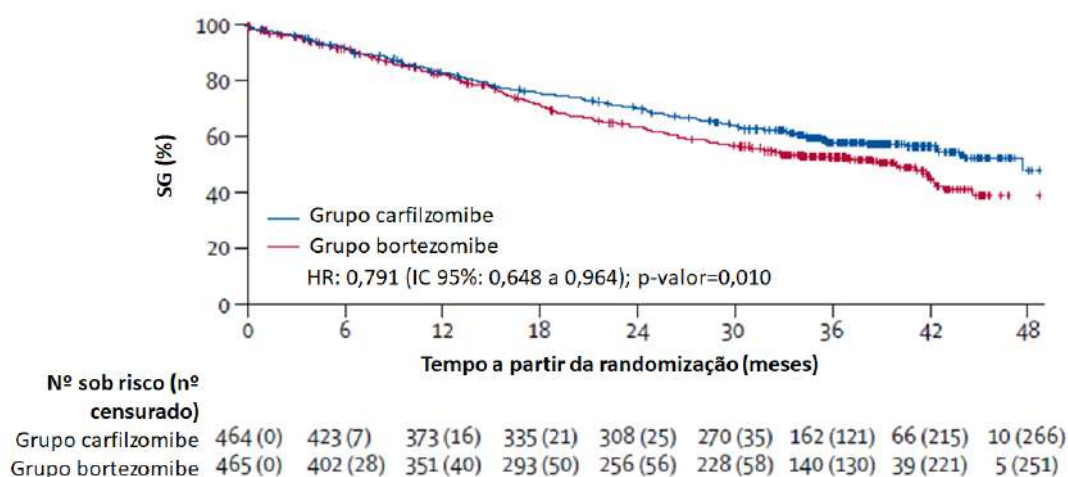
Os autores concluíram que a superioridade de carfilzomibe + dexametasona frente a bortezomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado se mantém independente do *status* de risco citogenético no *baseline*.

Dimopoulos, 2017 – análise interina de SG

Dimopoulos *et al.*, 2017 (70), reportaram a análise interina de SG do estudo ENDEAVOR (68).

Esta análise foi conduzida em 3 de janeiro de 2017 e nessa data, haviam sido registrados 398 óbitos, sendo 190 do grupo carfilzomibe e 209 do grupo bortezomibe. A mediana de seguimento foi de 37,5 meses (IQR: 34,4 a 41,9) e 36,9 meses (IQR: 33,4 a 40,6), respectivamente.

A mediana de SG foi de 47,6 meses (IC 95%: 42,5 a não avaliável) no grupo carfilzomibe e de 40,0 meses (IC 95%: 32,6 a 42,3) no grupo bortezomibe. O risco de morte com o uso de carfilzomibe foi 20,9% menor que com bortezomibe (HR: 0,791 [IC 95%: 0,648 a 0,964]; p-valor=0,010) (Figura 7).



SG: sobrevivência global; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Figura 7. SG. Dimopoulos, 2017. (70)

Após descontinuação do tratamento do estudo por progressão da doença, toxicidade ou outro motivo, 67% (N=262/391) dos pacientes do grupo carfilzomibe que entraram no seguimento em

longo prazo e 70% (N= 291/413) dos pacientes do grupo bortezomibe que entraram no seguimento em longo prazo receberam terapias subsequentes. A mediana de seguimento em longo prazo foi de 15,4 meses (IQR: 5,8 a 25,6) para o grupo carfilzomibe e de 16,9 meses (IQR: 6,4 a 28,1) para o grupo bortezomibe. Na população ITT, a mediana do tempo até novo tratamento foi maior no grupo carfilzomibe (26,3 meses [IQR: 24,2 a 30,6] que no grupo bortezomibe (14,4 meses [IQR: 12,6 a 16,6]).

A frequência de AES de qualquer grau foi de 99% (N=457/463) no grupo carfilzomibe e de 99% no grupo bortezomibe (N=451/456). Os EAs de qualquer grau mais frequentes foram anemia, diarreia, pirexia e dispneia (Tabela 17).

Os EAs de grau ≥ 3 tiveram frequência de 81% e 71% nos grupos carfilzomibe e bortezomibe, respectivamente, sendo os mais frequentes anemia, hipertensão, pneumonia e trombocitopenia. Já os EAs graves com início a partir da primeira dose até 30 dias após a última dose de tratamento do estudo ocorreram em 59% e 40% dos pacientes de cada respectivo grupo. Os EAs graves mais frequentes ($\geq 2\%$ dos pacientes do estudo) foram: pneumonia (grupo carfilzomibe: 8%; grupo bortezomibe: 9%), pirexia (grupo carfilzomibe: 4%; grupo bortezomibe: 1%), dispneia (grupo carfilzomibe: 4%; grupo bortezomibe: 1%), embolia pulmonar grupo carfilzomibe: 2%; grupo bortezomibe: 1%), e infecção do trato respiratório superior (grupo carfilzomibe: 2%; grupo bortezomibe: 1%).

Tabela 17. Desfechos de segurança. Dimopoulos, 2017. (70)

	Grupo carfilzomibe (n=463)				Grupo bortezomibe (n=456)			
	Grau 1 ou 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Grau 1 ou 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Diarreia	150 (32%)	18 (4%)	0	0	146 (32%)	38 (8%)	1 (<1%)	0
Pirexia	136 (29%)	11 (2%)	3 (1%)	0	66 (14%)	3 (1%)	0	0
Tosse	128 (28%)	0	0	0	71 (16%)	1 (<1%)	0	0
Anemia	121 (26%)	74 (16%)	2 (<1%)	0	83 (18%)	45 (10%)	1 (<1%)	0
Dispneia	120 (26%)	29 (6%)	0	0	52 (11%)	10 (2%)	0	0

Fadiga	118 (26%)	31 (7%)	0	0	105 (23%)	35 (8%)	0	0
Insônia	113 (24%)	12 (3%)	0	0	110 (24%)	12 (3%)	0	0
Edema periférico	111 (24%)	5 (1%)	0	0	84 (18%)	3 (1%)	0	0
Infecção do trato respiratório superior	111 (24%)	8 (2%)	0	0	79 (17%)	4 (1%)	0	0
Náusea	100 (22%)	9 (2%)	0	0	88 (19%)	3 (1%)	0	0
Dor nas costas	97 (21%)	8 (2%)	2 (<1%)	0	67 (15%)	14 (3%)	0	0
Bronquite	95 (21%)	13 (3%)	0	0	44 (10%)	4 (1%)	0	0
Cefaleia	91 (20%)	4 (1%)	0	0	46 (10%)	3 (1%)	0	0
Espasmos musculares	91 (20%)	1 (<1%)	0	0	25 (5%)	3 (1%)	0	0
Astenia	86 (19%)	21 (5%)	0	0	65 (14%)	13 (3%)	1 (<1%)	0
Hipertensão	82 (18%)	67 (14%)	0	0	30 (7%)	15 (3%)	0	0
Nasofaringite	80 (17%)	1 (<1%)	0	0	60 (13%)	1 (<1%)	0	0
Constipação	73 (16%)	2 (<1%)	0	0	118 (26%)	8 (2%)	0	0
Vômito	70 (15%)	7 (2%)	0	0	38 (8%)	7 (2%)	0	0
Trombocitopenia	59 (13%)	23 (5%)	18 (4%)	0	41 (9%)	19 (4%)	24 (5%)	0
Artralgia	57 (12%)	3 (1%)	0	0	48 (11%)	4 (1%)	0	0
Dor nas extremidades	52 (11%)	3 (1%)	0	0	46 (10%)	4 (1%)	0	0
Aumento de creatinina sérica	49 (11%)	4 (1%)	0	0	26 (6%)	2 (<1%)	0	0
Hipocalcemia	49 (11%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	34 (7%)	16 (4%)	1 (<1%)	0
Redução do apetite	46 (10%)	4 (1%)	0	0	56 (12%)	6 (1%)	0	0
Neuropatia periférica	43 (9%)	6 (1%)	0	0	102 (22%)	27 (6%)	1 (<1%)	0
Vertigem	41 (9%)	1 (<1%)	0	0	67 (15%)	3 (1%)	0	0
Parestesia	40 (9%)	3 (1%)	0	0	74 (16%)	2 (<1%)	0	0
Redução da contagem de plaquetas	40 (9%)	8 (2%)	10 (2%)	0	17 (4%)	9 (2%)	15 (3%)	0
Hiperglicemia	32 (7%)	20 (4%)	2 (<1%)	0	25 (5%)	16 (4%)	1 (<1%)	0
Infecção do trato urinário	28 (6%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	27 (6%)	3 (1%)	0	0

Catarata	21 (5%)	11 (2%)	0	0	8 (2%)	9 (2%)	0	0
Hipofosfatemia	17 (4%)	14 (3%)	1 (<1%)	0	22 (5%)	6 (1%)	0	0
Redução da contagem de linfócitos	13 (3%)	23 (5%)	6 (1%)	0	9 (2%)	8 (2%)	1 (<1%)	0
Pneumonia	11 (2%)	39 (8%)	0	3 (1%)	14 (3%)	36 (8%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Insuficiência cardíaca	9 (2%)	10 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Linfopenia	9 (2%)	18 (4%)	4 (1%)	0	11 (2%)	11 (2%)	3 (1%)	0
Neuralgia	9 (2%)	3 (1%)	0	0	63 (14%)	9 (2%)	0	0
Síncope	6 (1%)	2 (<1%)	0	0	5 (1%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
Hiponatremia	3 (1%)	12 (3%)	0	0	5 (1%)	6 (1%)	0	0

EA: evento adverso.

Os EAs que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento no grupo carfilzomibe foram: insuficiência cardíaca (2%), redução da fração de ejeção, astenia, insuficiência renal aguda (1% cada). No grupo bortezomibe tais EAs foram neuropatia periférica (5%), neuropatia periférica sensorial, dispneia e diarreia (1% cada).

Foram reportados 189 óbitos no grupo carfilzomibe, sendo 25% (n=118/463) por doença progressiva, 7% (n=30/463) por morte relacionada a EA e 9% (n=41/363) por causa desconhecida ou outra causa. As mortes relacionadas ao tratamento ocorreram em 1% dos casos desse grupo, sendo duas por pneumonia, uma por doença pulmonar intersticial, uma por choque séptico, e uma por causa desconhecida. No grupo bortezomibe ocorreram 209 mortes e as causas foram: 28% (n=130/456) por doença progressiva, 5% (n=19/456) por morte relacionada a EA e 13% (n=60/456) por causa desconhecida ou outra causa. As mortes relacionadas ao tratamento ocorreram em <1% dos casos desse grupo, sendo uma por pneumonia e uma por parada cardíaca.

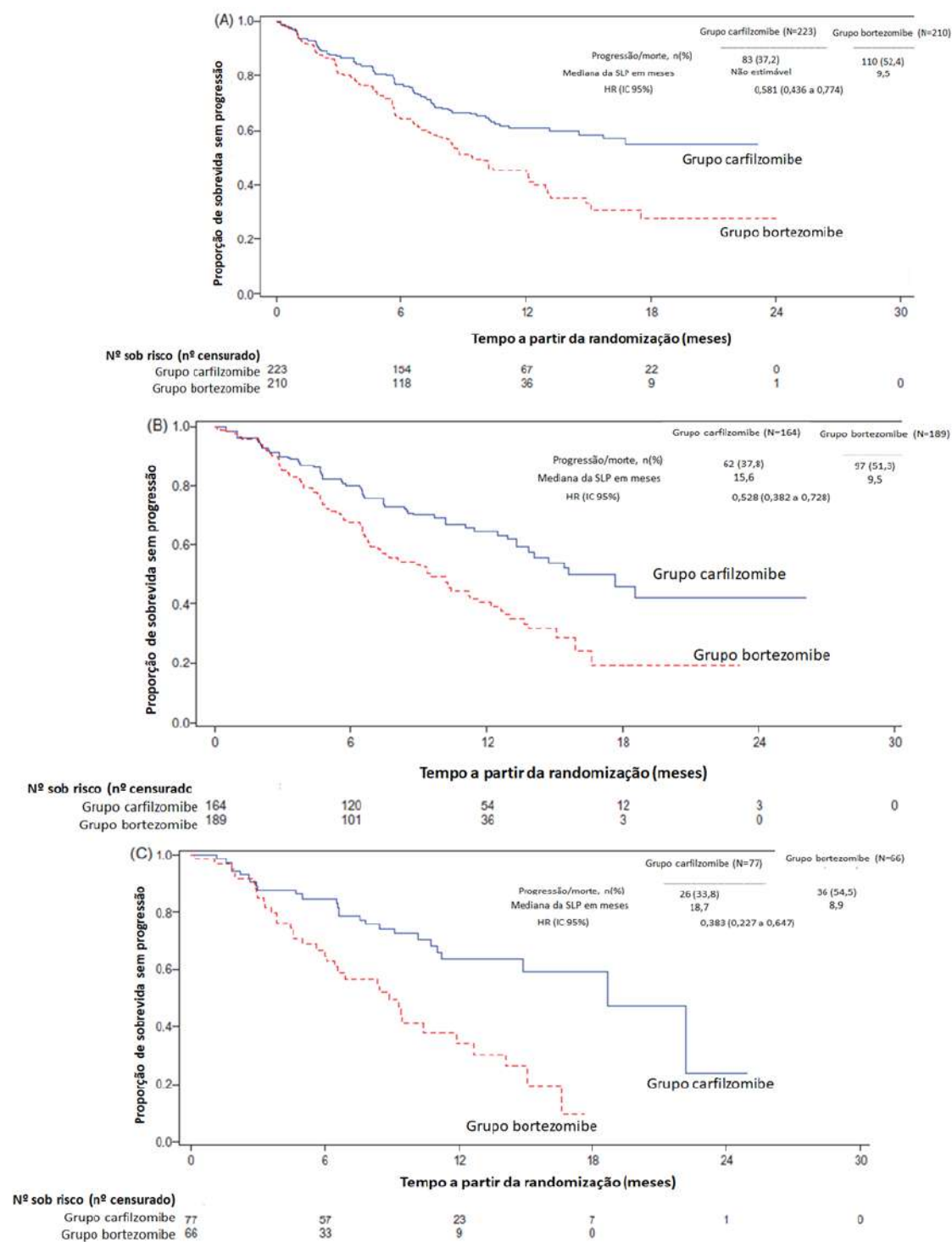
Assim, os autores concluem que o uso de carfilzomibe + dexametasona é capaz de prolongar significativamente a SG frente a bortezomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado.

Ludwig, 2017 – análise de subgrupo por idade

Ludwig *et al.*, 2017 (71), publicaram uma análise de subgrupo do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com a idade dos pacientes incluídos (<65 anos, 65 a 74 anos e ≥75 anos).

Os desfechos avaliados foram SLP e segurança. Esta análise foi considerada exploratória.

Nos três subgrupos etários avaliados, os pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona apresentaram redução significativa do risco de progressão da doença ou morte frente a bortezomibe + dexametasona (Figura 8). Tal resultado indica que a eficácia de carfilzomibe + dexametasona independe da faixa etária.



HR: hazard ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança.

Figura 8.SLP de acordo com a faixa etária: (A) <65 anos; (B) 65 a 74 anos; (C) ≥75 anos. Ludwig, 2017. (71)

A taxa de resposta objetiva também foi maior no grupo carfilzomibe que no grupo bortezomibe em todos os subgrupos:

- <65 anos – grupo carfilzomibe: 74,0%; grupo bortezomibe: 61,0%;
- 65 a 74 anos – grupo carfilzomibe: 77,4%; grupo bortezomibe: 65,60%;
- ≥75 anos – grupo carfilzomibe: 84,4%; grupo bortezomibe: 59,1%.

Em termos de segurança, a frequência de EAs de qualquer grau foi similar entre os grupos em todos os subgrupos. Entretanto, a proporção de pacientes com EA de grau ≥3 foi maior no grupo carfilzomibe que no comparador em todas as faixas etárias (Tabela 18).

Tabela 18. Desfechos de segurança por subgrupo de idade. Ludwig, 2017. (71)

	<65 anos		65 a 74 anos		≥75 anos	
	Grupo carfilzomibe (n=223)	Grupo bortezomibe (n=208)	Grupo carfilzomibe (n=163)	Grupo bortezomibe (n=183)	Grupo carfilzomibe (n=77)	Grupo bortezomibe (n=65)
EA de qualquer grau, n (%)	217 (97,3)	204 (98,1)	161 (98,8)	179 (97,8)	77 (100,0)	64 (98,5)
EA de grau ≥3, n (%)	152 (68,2)	131 (63,0)	124 (76,1)	128 (69,9)	63 (81,8)	46 (70,8)
EA que levou a descontinuação do tratamento, n (%)	37 (16,6)	31 (14,9)	35 (21,5)	41 (22,4)	20 (26,0)	23 (35,4)
EA que levou ao óbito, n (%)	11 (4,9)	10 (4,8)	10 (6,1)	8 (4,4)	4 (5,2)	3 (4,6)
EA de grau ≥3 reportado por ≥5% de qualquer grupo, n (%)						
Insuficiência renal aguda¹	10 (4,5)	6 (2,9)	5 (3,1)	4 (2,2)	4 (5,2)	2 (3,1)
Anemia	30 (13,5)	23 (11,1)	21 (12,9)	19 (10,4)	16 (20,8)	3 (4,6)
Astenia	4 (1,8)	6 (2,9)	7 (4,3)	5 (2,7)	5 (6,5)	3 (4,6)
Insuficiência cardíaca²	6 (2,7)	3 (1,4)	8 (4,9)	3 (1,6)	8 (10,4)	2 (3,1)
Diarreia	7 (3,1)	18 (8,7)	6 (3,7)	12 (6,6)	3 (3,9)	4 (6,2)
Dispneia	8 (3,6)	3 (1,4)	11 (6,7)	6 (3,3)	6 (7,8)	1 (1,5)
Fadiga	8 (3,6)	12 (5,8)	11 (6,7)	15 (8,2)	6 (7,8)	5 (7,7)
Hiperglicemia	6 (2,7)	5 (2,4)	10 (6,1)	8 (4,4)	2 (2,6)	3 (4,6)

Hipertensão	20 (9,0)	6 (2,9)	12 (7,4)	4 (2,2)	9 (11,7)	2 (3,1)
Redução da contagem de linfócitos	13 (5,8)	3 (1,4)	5 (3,1)	3 (1,6)	8 (10,4)	2 (3,1)
Neuropatia periférica	2 (0,9)	6 (2,9)	4 (2,5)	14 (7,7)	0	4 (6,2)
Redução da contagem de plaquetas	9 (4,0)	12 (5,8)	4 (2,5)	9 (4,9)	4 (5,2)	3 (4,6)
Pneumonia	15 (6,7)	13 (6,3)	11 (6,7)	15 (8,2)	6 (7,8)	8 (12,3)
Síncope	0	0	0	11 (6,0)	0	1 (1,5)
Trombocitopenia	15 (6,7)	19 (9,1)	18 (11,0)	18 (9,8)	6 (7,8)	6 (9,2)

Outros EAs de grau ≤3 de interesse, n (%)

Neutropenia	6 (2,7)	4 (1,9)	4 (2,5)	5 (2,7)	0	1 (1,5)
Hipocalemia	3 (1,3)	4 (1,9)	3 (1,8)	6 (3,3)	1 (1,3)	3 (4,6)

EA: evento adverso. ¹ Insuficiência renal aguda inclui insuficiência renal aguda, insuficiência renal, comprometimento renal, insuficiência pré-renal aguda, anúria. ² Insuficiência cardíaca inclui insuficiência cardíaca, fração da ejeção reduzida, edema pulmonar, insuficiência cardíaca aguda, , insuficiência aguda do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca crônica.

Os autores concluíram que a superioridade de carfilzomibe + dexametasona frente a bortezomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado se mantém independente do subgrupo etário.

Moreau, 2017 – análise de subgrupo de acordo com número de terapias prévias

Moreau *et al.*, 2017 (72), conduziram uma análise de subgrupos de pacientes que receberam apenas uma linha de tratamento *versus* pacientes que receberam ≥2 linhas de terapia prévia no estudo ENDEAVOR (68).

Os desfechos avaliados foram SLP, taxa de resposta e segurança.

No subgrupo que recebeu apenas uma linha de tratamento prévio, 232 pacientes receberam carfilzomibe + dexametasona e 232 receberam bortezomibe + dexametasona. Já no subgrupo com ≥2 linhas prévias, 232 receberam carfilzomibe + dexametasona e 233 receberam bortezomibe + dexametasona.

A SLP com o uso de carfilzomibe + dexametasona foi maior em ambos os subgrupos. No subgrupo que recebeu apenas uma linha de tratamento prévio a mediana de SLP foi de 22,2 meses para o grupo carfilzomibe e de 10,1 meses para o grupo bortezomibe (HR: 0,45 [IC 95%: 0,33 a 0,61]; p-valor<0,0001). Já no subgrupo com ≥ 2 linhas prévias, essas medianas foram de 14,9 meses e 8,4 meses, respectivamente (HR: 0,60 [IC 95%: 0,47 a 0,78]; p-valor<0,0001).

A taxa de resposta objetiva foi significativamente maior com o uso de carfilzomibe + dexametasona em ambos os subgrupos. No subgrupo que recebeu apenas uma linha de tratamento prévio a taxa de resposta objetiva foi de 81,9% (IC 95%: 76,3 a 86,6) para o grupo carfilzomibe e de 65,5% (IC 95%: 59,0 a 71,6) para o grupo bortezomibe (p-valor<0,0001). Já no subgrupo com ≥ 2 linhas prévias, essas taxas foram de 72,0% (IC 95%: 65,7 a 77,7) e 59,7 (IC 95%: 53,1 a 66,0), respectivamente (p-valor=0,0026) (Tabela 19).

Tabela 19. Respostas ao tratamento por subgrupo – uma linha prévia ou ≥ 2 linhas prévias. Moreau, 2017. (72)

	Uma linha prévia		≥ 2 linhas prévias	
	Grupo carfilzomibe (n=232)	Grupo bortezomibe (n=232)	Grupo carfilzomibe (n=232)	Grupo bortezomibe (n=233)
Melhor resposta global, n (%)				
Resposta completa rigorosa	6 (2,6)	6 (2,6)	2 (0,9)	3 (1,3)
Resposta completa	21 (9,1)	12 (5,2)	29 (12,5)	8 (3,4)
Resposta parcial muito boa	117 (50,4)	53 (22,8)	77 (33,2)	51 (21,9)
Resposta parcial	46 (19,8)	80 (34,5)	58 (25,0)	77 (33,0)
Taxa de resposta global % (IC 95%)	81,9 (76,3 a 86,6)	65,5 (59,0 a 71,6)	72,0 (65,7 a 77,7)	59,7 (53,1 a 66,0)
Mediana da duração da resposta em meses (IC 95%)	21,3 (17,6 a não estimável)	14,1 (8,6 a não estimável)	Não estimável (13,9 a não estimável)	10,3 (9,0 a 12,2)

IC: intervalo de confiança.

No subgrupo que recebeu apenas uma linha de tratamento prévio a frequência de EA de qualquer grau foi de 97,4% para o grupo carfilzomibe e de 98,7% para o grupo bortezomibe. Os EAs de grau ≥ 3 ocorreram em 69,8% e 63,9% e os graves em 44,0% e 31,3%, respectivamente.

As descontinuações por EAs nesse subgrupo foram de 17,2% no grupo carfilzomibe e de 18,5% no grupo bortezomibe, enquanto as mortes por EA ocorreram em 4,3% e 3,1% dos pacientes em cada grupo (Tabela 20).

No subgrupo com ≥ 2 linhas prévias a frequência de EA de qualquer grau foi de 99,1% para o grupo carfilzomibe e 97,4% para o grupo bortezomibe. Os EAs de grau ≥ 3 ocorreram em 76,6% e 69,9% e os graves em 52,8% e 39,7%, respectivamente. As descontinuações por EAs nesse subgrupo foram de 22,5% no grupo carfilzomibe e de 23,1% no grupo bortezomibe, enquanto as mortes por EA ocorreram em 6,5% e 6,1% dos pacientes em cada grupo.

A incidência de EAs foi, na maioria das vezes, maior no subgrupo com ≥ 2 linhas prévias. Apesar disso, os autores consideraram o perfil de segurança de carfilzomibe + dexametasona frente a bortezomibe + dexametasona consistente entre os grupos.

Tabela 20. Desfechos de segurança por subgrupo – uma linha prévia ou ≥ 2 linhas prévias. Moreau, 2017. (72)

	Uma linha prévia		≥ 2 linhas prévias	
	Grupo carfilzomibe (n=232)	Grupo bortezomibe (n=227)	Grupo carfilzomibe (n=232)	Grupo bortezomibe (n=229)
Qualquer EA, n (%)	226 (97,4)	224 (98,7)	229 (99,1)	223 (97,4)
EA de grau ≥ 3 , n (%)	162 (69,8)	145 (63,9)	177 (76,6)	160 (69,9)
EA grave, n (%)	102 (44,0)	71 (31,3)	122 (52,8)	91 (39,7)
EA que levou a descontinuação do tratamento, n (%)	40 (17,2)	42 (18,5)	52 (22,5)	53 (23,1)
EA que levou ao óbito, n (%)	10 (4,3)	7 (3,1)	15 (6,5)	14 (6,1)
EA de grau ≥ 3 reportado por $\geq 5\%$ de qualquer grupo, n (%)				
Anemia	30 (12,9)	19 (8,4)	37 (16,0)	26 (11,4)
Diarreia	5 (2,2)	11 (4,8)	11 (4,8)	23 (10,0)
Dispneia	12 (5,2)	5 (2,2)	13 (5,6)	5 (2,2)
Fadiga	14 (6,0)	18 (7,9)	11 (4,8)	14 (6,1)

Hipertensão	24 (10,3)	8 (3,5)	17 (7,4)	4 (1,7)
Redução da contagem de linfócitos	13 (5,6)	3 (1,3)	13 (5,6)	5 (2,2)
Neuropatia periférica	5 (2,2)	10 (4,4)	1 (0,4)	14 (6,1)
Redução da contagem de plaquetas	8 (3,4)	8 (3,5)	9 (3,9)	16 (7,0)
Pneumonia	15 (6,5)	14 (6,2)	17 (7,4)	22 (9,6)
Trombocitopenia	15 (6,5)	18 (7,9)	24 (10,4)	25 (10,9)
Outros EAs de grau ≤3 de interesse, n (%)				
Insuficiência cardíaca	5 (2,2)	2 (0,9)	5 (2,2)	1 (0,4)
Linfopenia	10 (4,3)	6 (2,6)	10 (4,3)	6 (2,6)
Neutropenia	2 (0,9)	4 (1,8)	8 (3,5)	6 (2,6)
Insuficiência renal	6 (2,6)	2 (0,9)	1 (0,4)	0

EA: evento adverso.

Goldschmidt, 2018 – análise de subgrupo de acordo com a via de administração de bortezomibe

Goldschmidt *et al.*, 2018 (73), publicaram uma análise de subgrupo do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com a via de administração de bortezomibe.

Durante a randomização, uma das formas de estratificação foi a via de administração planejada para bortezomibe (subcutânea ou IV). A escolha da via de administração de bortezomibe foi incluída como fator de estratificação para equilibrar as características dos pacientes que levariam a escolha de uma das rotas. Se o paciente foi randomizado para o braço bortezomibe, ele manteve essa escolha inicial. Assim, nessa análise comparou-se pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona e que foram pré-randomizados para bortezomibe subcutâneo (N=356) ou IV (N= 108; se fossem randomizados para bortezomibe) com pacientes que receberam bortezomibe por via subcutânea (N=360) ou IV (N=75), respectivamente. Ainda, também foi avaliada a eficácia de acordo com a exposição prévia a bortezomibe.

Assim, observou-se que em todas as comparações de acordo com a via de administração, o grupo carfilzomibe apresentou resultados significativamente superior ao grupo bortezomibe,

inclusive independente da exposição prévia a bortezomibe para o desfecho SLP (Tabela 21). Resultados similares foram observados para os desfechos de resposta (Tabela 22).

Tabela 21. SLP por subgrupo – população total, pacientes com e sem exposição prévia à carfilzomibe. Goldschmidt, 2018. (73)

	Mediana da SLP em meses (IC 95%)	HR (IC 95%)	p-valor	Taxa de SLP (IC 95%)	
				Um ano	Dois anos
Total					
Grupo carfilzomibe ¹ (n= 356)	Não estimável (14,1 a não estimável)	0,58 (0,46 a 0,72)	<0,0001	59,9 (53,9 a 65,3)	50,3 (41,9 a 58,1)
Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=360)	9,5 (8,4 a 11,2)			42,1 (35,8 a 48,2)	22,3 (14,2 a 31,5)
Grupo carfilzomibe ¹ (n= 108)	22,2 (15,7 a não estimável)	0,38 (0,24 a 0,61)	<0,0001	71,2 (60,9 a 79,2)	38,8 (16,0 a 61,3)
Grupo bortezomibe (IV) (n=75)	8,5 (5,7 a 13,0)			41,1 (28,5 a 53,1)	13,7 (1,4 a 39,4)
Exposição prévia a bortezomibe					
Grupo carfilzomibe ¹ (n=196)	13,4 (9,7 a não estimável)	0,66 (0,50 a 0,87)	0,0018	53,1 (44,9 a 60,7)	38,2 (24,2 a 52,0)
Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=203)	8,4 (6,6 a 10,2)			37,9 (30,0 a 45,8)	20,8 (9,9 a 34,3)
Grupo carfilzomibe ¹ (n=54)	22,2 (13,9 a não estimável)	0,32 (0,16 a 0,62)	0,0002	72,4 (57,8 a 82,7)	28,4 (2,1 a 66,4)
Grupo bortezomibe (IV) (n=33)	6,5 (3,8 a 14,9)			33,6 (15,9 a 52,4)	0,0 (5,6 a 46,0)
Sem exposição prévia a bortezomibe					
Grupo carfilzomibe ¹ (n= 160)	não estimável (não estimável a não estimável)	0,48 (0,34 a 0,70)	<0,0001	67,7 (58,9 a 75,1)	62,2 (51,9 a 71,0)
Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n= 157)	11,2 (9,4 a 14,1)			48,0 (38,0 a 57,2)	24,7 (13,1 a 38,3)
Grupo carfilzomibe ¹ (n=54)	17,7 (14,5 a não estimável)	0,47 (0,25 a 0,89)	0,0084	69,3 (53,3 a 80,7)	42,4 (18,8 a 64,4)
Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=42)	9,4 (6,5 a não estimável)			46,7 (30,0 a 61,7)	35,0 (17,6 a 53,1)

HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; IV: intravenoso. ¹ Pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona e que foram pré-randomizados para bortezomibe subcutâneo ou IV.

Os desfechos de segurança para cada subgrupo estão descritos na Tabela 26.

Tabela 22. Respostas ao tratamento por subgrupo. Goldschmidt, 2018. (73)

	Total				Exposição prévia a bortezomibe				Sem exposição prévia a bortezomibe			
	Grupo carfilzomibe (subcutâneo¹) (n= 356)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=360)	Grupo carfilzomibe (IV¹) (n= 108)	Grupo bortezomibe (IV) (n=75)	Grupo carfilzomibe (subcutâneo¹) (n=196)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=203)	Grupo carfilzomibe (IV¹) (n=54)	Grupo bortezomibe (IV) (n=33)	Grupo carfilzomibe (subcutâneo¹) (n= 160)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n= 157)	Grupo carfilzomibe (IV¹) (n=54)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=42)
Melhor resposta global, n (%)												
≥resposta completa	42 (11,8)	22 (6,1)	16 (14,8)	5 (6,7)	16 (8,2)	8 (3,9)	8 (14,8)	1 (3,0)	26 (16,3)	14 (8,9)	8 (14,8)	4 (9,5)
≥ resposta parcial muito boa	189 (53,1)	109 (30,3)	63 (58,3)	17 (22,7)	84 (42,9)	50 (24,6)	28 (51,9)	6 (18,2)	105 (65,6)	59 (37,6)	35 (64,8)	11 (26,2)
≥ resposta parcial	269 (75,6)	231 (64,2)	87 (80,6)	44 (58,7)	137 (69,9)	125 (61,6)	40 (74,1)	19 (57,6)	132 (82,5)	106 (67,5)	47 (87,0)	25 (59,5)
Taxa de resposta global %	75,8	64,4	80,6	58,7	70,4	62,1	74,1	57,6	82,5	67,5	87,0	59,5
IC 95%	71,1 a 80,2	59,3 a 69,4	71,8 a 87,5	46,7 a 69,9	63,5 a 76,7	55,0 a 68,8	60,3 a 85,0	39,2 a 74,5	75,7 a 88,0	59,6 a 74,8	75,1 a 94,6	43,3 a 74,4
OR (IC 95%)	1,78 (1,27 a 2,49)		3,13 (1,60 a 6,15)		1,45 (0,95 a 2,22)		2,18 (0,87 a 5,48)		2,63 (1,51 a 4,60)		4,76 (1,73 a 13,09)	
Mediana da duração da resposta em meses	não estimável	11,1	21,3	10,0	não estimável	10,2	21,3	10,3	não estimável	12,2	16,6	10,0
IC 95%	não estimável a não estimável	9,3 a 14,0	16,6 a não estimável	6,5 a 13,9	13,9 a não estimável	8,4 a 14,0	17,6 a não estimável	3,7 a 13,9	não estimável a não estimável	9,5 a 15,9	14,7 a não estimável	5,7 a não estimável

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; IV: intravenoso. ¹ Pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona e que foram pré-randomizados para bortezomibe subcutâneo ou IV.

Tabela 23. Desfecho de segurança por subgrupo. Goldschmidt, 2018. (73)

	Total		Exposição prévia a bortezomibe						Sem exposição prévia a bortezomibe			
	Grupo carfilzomibe (subcutâneo¹) (n= 355)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=360)	Grupo carfilzomibe e (IV¹) (n= 108)	Grupo bortezomibe e (IV) (n=75)	Grupo carfilzomibe (subcutâneo¹) (n=195)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=203)	Grupo carfilzomibe e (IV¹) (n=54)	Grupo bortezomibe e (IV) (n=33)	Grupo carfilzomibe (subcutâneo¹) (n= 160)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n= 157)	Grupo carfilzomibe e (IV¹) (n=54)	Grupo bortezomibe (subcutâneo) (n=42)
Neuropatia periférica de grau ≥2												
Taxa, n (%)	23 (6,5)	120 (33,3)	5 (4,6)	16 (21,3)	12 (6,2)	59 (29,1)	3 (5,6)	7 (21,2)	11 (6,9)	61 (38,9)	2 (3,7)	9 (21,4)
OR (IC 95%)	0,14 (0,09 a 0,22)		0,18 (0,06 a 0,51)		0,16 (0,08 a 0,31)		0,22 (0,05 a 0,92)		0,12 (0,06 a 0,23)		0,14 (0,03 a 0,69)	
Qualquer EA, n (%)	352 (99,2)	355 (98,6)	103 (95,4)	71 (94,7)	194 (99,5)	201 (99,0)	52 (96,3)	30 (90,9)	158 (98,8)	154 (98,1)	51 (94,4)	41 (97,6)
Qualquer EA de grau ≥3, n (%)	264 (74,4)	243 (67,5)	75 (69,4)	48 (64,0)	140 (71,8)	131 (64,5)	38 (70,4)	16 (48,5)	124 (77,5)	112 (71,3)	37 (68,5)	32 (76,2)
Hipertensão	31 (8,7)	10 (2,8)	13 (12,0)	1 (1,3)	13 (6,7)	2 (1,0)	5 (9,3)	0	18 (11,3)	8 (5,1)	8 (14,8)	1 (2,4)
Insuficiência cardíaca	17 (4,8)	6 (1,7)	5 (4,6)	1 (1,3)	10 (5,1)	3 (1,5)	5 (9,3)	0	7 (4,4)	3 (1,9)	0	1 (2,4)
Insuficiência renal aguda	15 (4,2)	8 (2,2)	4 (3,7)	2 (2,7)	11 (5,6)	4 (2,0)	3 (5,6)	1 (3,0)	4 (2,5)	4 (2,5)	1 (1,9)	1 (2,4)

EA que levou a descontinuação, n (%)	69 (19,4)	76 (21,1)	23 (21,3)	15 (20,0)	37 (19,0)	43 (21,2)	12 (22,2)	4 (12,1)	32 (20,0)	33 (21,0)	11 (20,4)	11 (26,2)
EA que levou ao óbito, n (%)	18 (5,1)	15 (4,2)	7 (6,5)	6 (8,0)	15 (7,7)	10 (4,9)	4 (7,4)	2 (6,1)	3 (1,9)	5 (3,2)	3 (5,6)	4 (9,5)

EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; IV: intravenoso. ¹ Pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona e que foram pré-randomizados para bortezomibe subcutâneo ou IV.

Os autores concluíram que o uso de carfilzomibe + dexametasona se mantém superior em termos de eficácia quando comparado bortezomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado independente da via de administração de bortezomibe e da exposição prévia a esse fármaco.

Mateo, 2018 – análise de subgrupo de acordo com o tempo de recidiva (tardia ou precoce) após terapia imediatamente anterior

Mateo *et al.*, 2018 (74), publicaram uma análise de subgrupo do estudo ENDEAVOR (68) e do estudo ASPIRE (83) de acordo com o tempo de recidiva (tardia ou precoce) após terapia imediatamente anterior. Para fins desse dossiê, apenas os dados do estudo ENDEAVOR serão reportados, pois atendem a PICO em termos de intervenção.

Foram considerados pacientes com recidiva precoce aqueles com recidiva em ≤ 1 ano a partir do início da linha terapêutica posterior mais recente. Já os pacientes do subgrupo tardio foram aqueles com recidiva em >1 ano a partir do início da linha terapêutica posterior mais recente.

No subgrupo de recidiva precoce, 123 e 116 pacientes fizeram parte dos grupos carfilzomibe e bortezomibe, respectivamente. Já no subgrupo de recidiva tardia, tais tamanhos amostrais foram de 335 e 340 pacientes, respectivamente.

No subgrupo de recidiva precoce, a mediana de SLP foi de 13,9 meses para o grupo carfilzomibe e de 5,7 meses para o grupo bortezomibe, indicando um risco de progressão da doença ou morte 40,2% menor com carfilzomibe + dexametasona que com bortezomibe + dexametasona (HR: 0,598 [IC 95%: 0,423 a 0,846]; p-valor=0,0017). Já no grupo de recidiva tardia, tais medianas foram de 22,2 meses e 10,2 meses, respectivamente. Tal resultado também indicou um risco 51,4% menor de progressão da doença ou morte com carfilzomibe + dexametasona que com bortezomibe + dexametasona (HR: 0,486 [IC 95%: 0,382 a 0,620]; p-valor<0,0001).

A taxa de resposta objetiva foi maior no grupo carfilzomibe que no grupo bortezomibe tanto em pacientes com recidiva precoce quanto naqueles com recidiva tardia (Tabela 24).

Tabela 24. Respostas ao tratamento por subgrupo. Mateo, 2018. (74)

	Recidiva precoce		Recidiva tardia	
	Grupo carfilzomibe (n = 123)	Grupo bortezomibe (n = 116)	Grupo carfilzomibe (n = 335)	Grupo bortezomibe (n = 340)
Taxa de resposta global, % (IC 95%)	63,4 (54,3 a 71,9)	49,1 (39,7 a 58,6)	81,8 (77,2 a 85,8)	66,8 (61,5 a 71,8)
Resposta completa ou melhor, n (%)	8 (6,5)	4 (3,4)	50 (14,9)	25 (7,4)
Melhor resposta global, n (%)				
Resposta completa rigorosa	1 (0,8)	3 (2,6)	7 (2,1)	6 (1,8)
Resposta completa	7 (5,7)	1 (0,9)	43 (12,8)	19 (5,6)
Resposta parcial muito boa	42 (34,1)	20 (17,2)	148 (44,2)	80 (23,5)
Resposta parcial	27 (22,0)	33 (28,4)	76 (22,7)	121 (35,6)

IC: intervalo de confiança

Em termos de segurança, os resultados entre os subgrupos também foram comparáveis à amostra total (Tabela 25). No subgrupo de recidiva precoce, a frequência de EAs de qualquer grau foi de 97,5% no grupo carfilzomibe e de 98,2% no grupo bortezomibe. Já no grupo de recidiva tardia, tais frequências foram de 98,5% e 97,9%, respectivamente.

Tabela 25. Desfechos de segurança por subgrupo. Mateo, 2018. (74)

	Recidiva precoce		Recidiva tardia	
	Grupo carfilzomibe (n = 123)	Grupo bortezomibe (n = 116)	Grupo carfilzomibe (n = 335)	Grupo bortezomibe (n = 340)
EA de qualquer grau, n (%)	119 (97,5)	112 (98,2)	330 (98,5)	326 (97,9)
EA de grau ≥3, n (%)	84 (68,9)	85 (74,6)	250 (74,6)	215 (64,6)
EA que levou a descontinuação do tratamento do estudo	25 (20,5)	20 (17,5)	65 (19,4)	74 (22,2)
EA que levou ao óbito, n (%)	17 (15,2)	13 (13,0)	19 (7,3)	22 (8,3)

EA: evento adverso.

Dimopoulos, 2019 – análise de subgrupo de acordo com função renal

Dimopoulos *et al.*, 2019 (75), conduziram uma análise de subgrupo dos pacientes do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com a função renal no *baseline*.

A análise dividiu os pacientes de acordo com o *clearance* de creatinina em ≥ 15 a < 50 mL/minuto (grupo carfilzomibe: 85; grupo bortezomibe: 99), 50 a < 80 mL/minuto (grupo carfilzomibe: 186; grupo bortezomibe: 177) e ≥ 80 mL/minuto (grupo carfilzomibe: 193; grupo bortezomibe: 189).

O uso de carfilzomibe levou a resultados superiores para os desfechos SG, SLP e taxa de resposta em todos os subgrupos de função renal. Entretanto, em alguns casos, como na análise de SG para os subgrupos 50 a < 80 mL/minuto e ≥ 80 mL/minuto, e na análise de taxa de resposta objetiva para o subgrupo ≥ 80 mL/minuto, tal superioridade foi apenas numérica (Tabela 26).

Tabela 26. Desfechos de eficácia por subgrupo de função renal. Dimopoulos, 2019. (75)

	Clearance de creatinine (mL/min)					
	≥ 15 to < 50		50 to < 80		≥ 80	
	Grupo carfilzomibe (n=85)	Grupo bortezomibe (n=99)	Grupo carfilzomibe (n= 186)	Grupo bortezomibe (n=177)	Grupo carfilzomibe (n=193)	Grupo bortezomibe (n= 189)
Mediana da SLP (em meses)	14,9	6,5	18,6	9,4	Não alcançado	12,2
HR (IC 95%)	0,49 (0,320 a 0,757)		0,48 (0,351 a 0,652)		0,60 (0,434 a 0,827)	
Mediana da SG (em meses)	42,1	23,7	42,5	32,8	Não alcançado	42,3
HR (IC 95%)	0,66 (0,443 a 0,989)		0,83 (0,626 a 1,104)		0,75 (0,554 a 1,009)	
Taxa de resposta objetiva (%)	74,1	49,5	78,5	69,5	76,7	63,0
OR (IC 95%)	2,922 (1,564 a 5,460)		1,602 (0,997 a 2,574)		1,935 (1,239 a 3,021)	
$\geq$ resposta completa (%)	8,2	4,0	9,1	7,3	17,6	6,3
$\geq$ resposta parcial muito boa (%)	51,8	28,3	55,4	26,0	54,4	31,2
Mediana da duração da resposta (em meses)	16,6	9,3	17,6	9,3	Não alcançado	14,0

Resposta renal completa (%)	15,3	14,1	—	—	—	—
-----------------------------	------	------	---	---	---	---

HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; SG: sobrevida global.

Os EAs de grau ≥ 3 para os grupos carfilzomibe e bortezomibe apresentaram frequência de 87,1% e 79,4% no subgrupo com *clearance* de creatinina de ≥ 15 a < 50 mL/minuto, de 84,4% a 71,8% no subgrupo com *clearance* de creatinina de 50 a < 80 mL/minuto e de 77,1% a 65,9% no subgrupo com *clearance* de creatinina ≥ 80 mL/minuto. Os EAS de grau ≥ 3 mais comuns dentre os subgrupos foram anemia, pneumonia, hipertensão e trombocitopenia (Tabela 27).

Tabela 27. Desfechos de segurança por subgrupo de função renal. Dimopoulos, 2019. (75)

N (%)	Clearance de creatinine (mL/min)					
	≥ 15 to < 50		50 to < 80		≥ 80	
	Grupo carfilzomibe (n=85)	Grupo bortezomibe (n=97)	Grupo carfilzomibe (n= 186)	Grupo bortezomibe (n=174)	Grupo carfilzomibe (n=192)	Grupo bortezomibe (n= 185)
Duração mediana do tratamento (em semanas)	36	21	50	27	52	31
IQR	18 a 68	12 a 34	25 a 87	15 a 45	26 a 103	17 a 60
Mediana do número de ciclos recebidos	9	7	12	8	13	10
IQR	4 a 17	4 a 11	6 a 21	5 a 13	7 a 25	6 a 19
Pacientes com EA que levaram à descontinuação do tratamento	27 (31,8)	23 (23,7)	47 (25,3)	41 (23,6)	46 (24,0)	38 (20,5)
EA de interesse, emergente do tratamento de e grau ≥ 3						
Hipertensão	12 (14,1)	3 (3,1)	27 (14,5)	7 (4,0)	30 (15,6)	5 (2,7)
Neuropatia periférica	0	4 (4,1)	5 (2,7)	16 (9,2)	1 (0,5)	8 (4,3)
Dispneia	8 (9,4)	2 (2,1)	12 (6,5)	2 (1,1)	9 (4,7)	6 (3,2)
Insuficiência cardíaca	4 (4,7)	0	7 (3,8)	1 (0,6)	3 (1,6)	2 (1,1)
Lesão renal aguda	3 (3,5)	2 (2,1)	4 (2,2)	2 (1,1)	5 (2,6)	3 (1,6)

Neuropatia periférica de grau ≥2	0	14 (14,4)	13 (7,0)	36 (20,7)	5 (2,6)	34 (18,4)
---	---	-----------	----------	-----------	---------	-----------

EA: evento adverso; IQR: amplitude interquartil.

Ludwig, 2019 – análise de QVRS

Ludwig *et al.*, 2019 (76), reportaram os dados de QVRS do estudo ENDEAVOR (68).

Os desfechos de QVRS foram avaliados pelo *European Organisation for Research and Treatment (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30-item module (QLQ-C30)*², pelo módulo específico de mieloma desse questionário (EORTC QLQ-MY20)³, e pelo *Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale (FACT/GOG-Ntx)*⁴.

Para o domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30, observou-se que o grupo carfilzomibe apresentou resultados significativamente superior ao grupo bortezomibe (p-valor<0,0001). Apesar disso, a diferença minimamente importante de cinco pontos para esse domínio não foi alcançada. Um resultado similar foi observado para os domínios de fadiga, dor e EAs de QLQ-C30 e QLQ-MY20 e para a subescala FACT/GOG-Ntx. Em todos os casos, as diferenças minimamente importantes também não foram alcançadas (Tabela 28).

Tabela 28. Variação média dos mínimos quadrados ajustada dos escores de qualidade de vida. Ludwig, 2019. (76)

	Variação média no escore (IC 95%)	p-valor
Estado de saúde global do EORTC QLQ-C30¹	3,51 (1,97 a 5,06)	<0,0001
Domínios funcionais do EORTC QLQ-C30		
Capacidade física	1,16 (–0,27 a 2,60)	0,1120
Capacidade funcional	1,74 (–0,30 a 3,79)	0,0941

Domínios de sintomas do EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20²

² Maiores escores total, funcional e de sintomas indicam melhor qualidade de vida, melhor capacidade e maior presença de sintomas.

³ Maiores escores no domínio funcional e de sintomas indicam melhor capacidade funcional e maior carga de sintomas.

⁴ Menores escores indicam maior presença de sintomas neurotóxicos.

Fadiga	-1,89 (-3,69 a -0,10)	0,0387
Náusea e vômito	-0,62 (-1,43 a 0,19)	0,1362
Dor	-2,35 (-4,30 a -0,39)	0,0186
Efeitos adversos ao tratamento	-2,33 (-3,33 a -1,33)	<0,0001
Sintomas da doença	-0,18 (-1,45 a 1,09)	0,7842
FACT/GOG-Ntx¹	0,84 (0,40 a 1,28)	0,0002

¹ Diferença média > 0 – favorece carfilzomibe + dexametasona.

² Diferença média < 0 – favorece carfilzomibe + dexametasona.

IC: intervalo de confiança; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire-Core 30-item module*; FACT/GOG-Ntx: *Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale*.

A proporção de pacientes que atingiram uma melhora de pelo menos cinco pontos (diferença mínima clinicamente importante) no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi maior no grupo carfilzomibe até 48 semanas, entretanto sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 29). Na análise de sensibilidade conduzida (pelo menos 15 pontos de melhora), a proporção de pacientes que atingiu uma melhora na semana 12 foi de 21,4% no grupo carfilzomibe e de 16,1% no grupo bortezomibe, sem diferença significativa estatisticamente (p-valor = 0,0658), assim como na semana 24 (carfilzomibe: 22,1% *versus* bortezomibe: 15,3%; p-valor = 0,0584) (Tabela 30).

Tabela 29. Melhora de ≥ 5 pontos em relação ao *baseline* no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30. Ludwig, 2019. (76)

	Grupo carfilzomibe, % (n = 464)	Grupo bortezomibe, % (n = 465)	OR (IC 95%)	p-valor
Semana 12	30,3 (n=383)	25,6 (n=336)	1,28 (0,92 a 1,77)	0,15
Semana 24	31,9 (n=298)	26,1 (n=222)	1,27 (0,86 a 1,88)	0,23
Semana 36	32,3 (n=235)	27,5 (n=142)	1,23 (0,77 a 1,96)	0,38
Semana 48	34,3 (n=137)	26,0 (n=73)	1,21 (0,60 a 2,43)	0,61
Semana 60	30,1 (n=73)	39,3 (n=28)	0,73 (0,27 a 1,96)	0,61
Semana 72	36,6 (n=41)	36,4 (n=11)	0,80 (0,20 a 3,20)	0,82

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

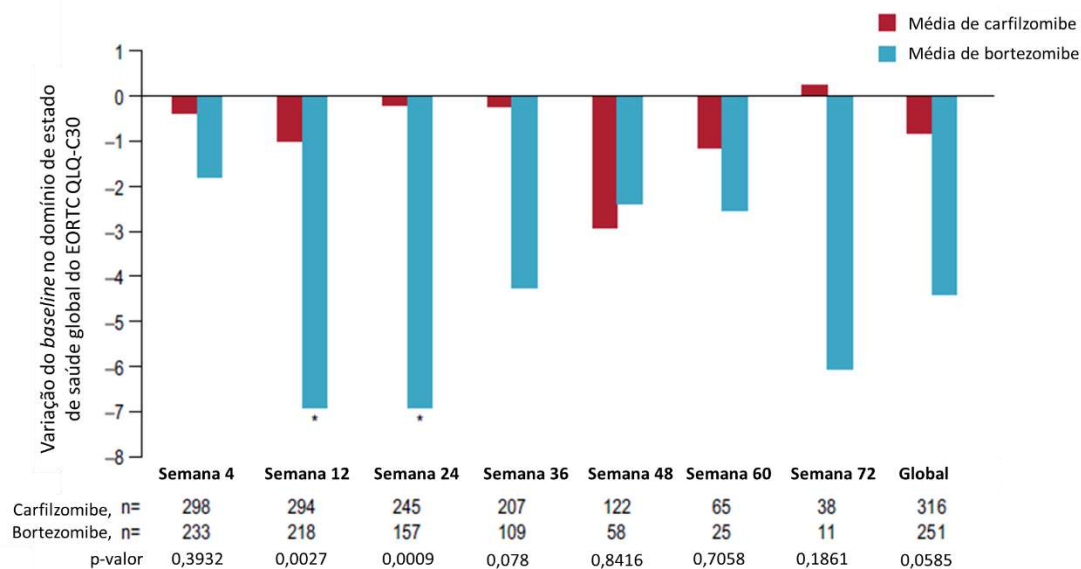
Tabela 30. Melhora de ≥ 15 pontos em relação ao *baseline* no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30. Ludwig, 2019. (76)

	Grupo carfilzomibe, % (n = 464)	Grupo bortezomibe, % (n = 465)	OR (IC 95%)	p-valor
Semana 12	21,4 (n=383)	16,1 (n=336)	1,43 (0,98 a 2,09)	0,07
Semana 24	22,1 (n=298)	15,3 (n=222)	1,56 (0,98 a 2,49)	0,06
Semana 36	20,4 (n=235)	18,3 (n=142)	1,08 (0,63 a 1,86)	0,79
Semana 48	21,2 (n=137)	19,2 (n=73)	0,91 (0,41 a 2,03)	0,84
Semana 60	26,0 (n=73)	28,6 (n=28)	1,05 (0,35 a 3,09)	0,84
Semana 72	26,8 (n=41)	27,3 (n=11)	0,79 (0,17 a 3,54)	0,85

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente, os pacientes submetidos ao tratamento com carfilzomibe + dexametasona vivenciaram um aumento significativo do tempo até a deterioração no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 em comparação com bortezomibe + dexametasona (HR: 0,77 [IC 95%: 0,65 a 0,92]; p-valor = 0,0046), com uma mediana de tempo até a deterioração de 3,7 meses *versus* 2,8 meses, respectivamente (redução de ≥ 15 pontos). Para os demais domínios de capacidade física (5,6 meses *versus* 3,7 meses; HR: 0,82 [IC 95%: 0,68 a 0,99]; p-valor = 0,0390), náusea e vômito (17,6 meses *versus* 8,2 meses; HR: 0,78 [IC 95%: 0,62 a 0,98]; p-valor = 0,0358) e de efeitos adversos ao tratamento (6,4 meses *versus* 3,7 meses; HR: 0,65 [IC 95%: 0,54 a 0,78]; p-valor < 0,0001) na mediana de tempo até a deterioração (dez pontos). Ainda, na mediana de tempo até a deterioração (cinco pontos) da subescala FACT/GOG-Ntx, a vantagem significativa de carfilzomibe + dexametasona em relação à bortezomibe + dexametasona foi novamente observada (11,1 meses *versus* 5,5 meses; HR: 0,69 [IC 95%: 0,56 a 0,85]; p-valor = 0,0004).

Em relação à variação média do a partir do *baseline* no domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 em pacientes que apresentaram resposta parcial ou melhor, pacientes submetidos ao tratamento com bortezomibe + dexametasona apresentaram uma maior redução do escore indicando piora em todas as semanas avaliadas *versus* carfilzomibe + dexametasona, sendo a diferença entre grupos estatisticamente significativa nas semanas 12 e 24 (p-valor < 0,05) (Figura 9).



EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire-Core 30-item module*.

Figura 9. Variação a partir do *baseline* do domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 em pacientes com resposta parcial ou melhor. Ludwig, 2019. (76)

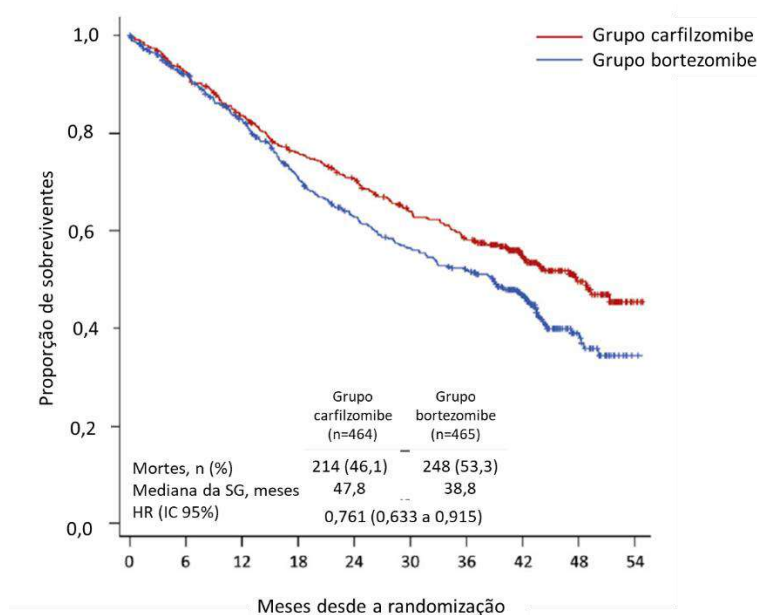
Conclui-se apesar da tendência de redução do domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30, o tratamento com carfilzomibe apresentou maiores escores na subescala mencionada do que os resultados obtidos do grupo bortezomibe, sendo a diferença entre grupos estatística, porém não clínica. Adicionalmente, o grupo carfilzomibe também apresentou maior tempo até deterioração *versus* bortezomibe nos domínios de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30, capacidade física, náusea/vômito, efeitos adversos ao tratamento e na subescala FACT/GOG-Ntx. Os resultados obtidos mostram que carfilzomibe + dexametasona deve ser considerado como tratamento para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário que estão recebendo tratamento com inibidores de proteassoma.

Orlowski, 2019 – análise *post hoc* da SG e dos desfechos de segurança

Orlowski *et al.*, 2019 (77) reportaram dados da SG e segurança após um seguimento de três anos do estudo ENDEAVOR. (68)

Entre junho de 2012 e junho de 2014, um total de 929 pacientes elegíveis foram recrutados para o estudo ENDEAVOR (68) e randomizados nos grupos carfilzomibe (n=464) e bortezomibe (n=465).

O número de pacientes vivos na data de corte em 19 de julho de 2017 foi de 214 (46,1%) no grupo carfilzomibe e de 168 (36,1%) no grupo bortezomibe. A mediana de seguimento da SG foi de 44,3 meses no grupo carfilzomibe e de 43,7 meses no grupo bortezomibe. Adicionalmente, pacientes tratados com carfilzomibe apresentaram uma redução significativa do risco de morte de 24% em comparação com bortezomibe, com mediana da SG de 47,8 meses (IC 95%: 41,9 a não estimada) e de 38,8 meses (IC 95%: 31,7 a 42,7), respectivamente (HR: 0,76 [IC 95%: 0,63 a 0,92]; p-valor unilateral = 0,0017) (Figura 10).



HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global.

Figura 10. Curva Kaplan-Meier da SG. Orlowski, 2020. (77)

Na análise de subgrupo da SG, pacientes randomizados para o grupo carfilzomibe apresentaram menor risco de morte em todos os subgrupos analisados após três anos de seguimento (Tabela 31), sendo essa diferença estatisticamente significativa nos grupos idade 65 a 74 anos, duas a três linhas de tratamento prévias, sem tratamento prévio com bortezomibe e sem uso prévio de lenalidomida.

Tabela 31. Resultados da análise de subgrupo. Orlowski, 2020. (77)

Subgrupo por idade		
Idade < 65 anos	Grupo carfilzomibe (n=223)	Grupo bortezomibe (n=210)
Mortes, n (%)	99 (44,4)	109 (51,9)
Mediana da SG, meses	47,8	42,2
HR (IC 95%)	0,785 (0,598 a 1,031)	
Idade 65 a 74 anos	Grupo carfilzomibe (n=164)	Grupo bortezomibe (n=189)
Mortes, n (%)	71 (43,3)	99 (52,4)
Mediana da SG, meses	49,0	36,2
HR (IC 95%)	0,706 (0,520 a 0,958)	
Idade ≥ 75 anos	Grupo carfilzomibe (n=77)	Grupo bortezomibe (n=66)
Mortes, n (%)	44 (57,1)	40 (60,6)
Mediana da SG, meses	36,1	23,9
HR (IC 95%)	0,779 (0,506 a 1,199)	
Subgrupo por risco citogenético		
Risco citogenético padrão	Grupo carfilzomibe (n=284)	Grupo bortezomibe (n=291)
Mortes, n (%)	118 (41,5)	139 (47,8)
Mediana da SG, meses	Não estimável	43,5
HR (IC 95%)	0,790 (0,618 a 1,009)	
Risco citogenético alto	Grupo carfilzomibe (n=97)	Grupo bortezomibe (n=113)
Mortes, n (%)	62 (63,9)	76 (67,3)
Mediana da SG, meses	28,0	22,7
HR (IC 95%)	0,811 (0,580 a 1,136)	
Subgrupo por número de terapias prévias		
Uma terapia prévia	Grupo carfilzomibe (n=231)	Grupo bortezomibe (n=229)
Mortes, n (%)	93 (40,3)	107 (46,7)
Mediana da SG, meses	51,3	43,7
HR (IC 95%)	0,771 (0,583 a 1,018)	

Duas ou três terapias prévias				Grupo carfilzomibe (n=233)	Grupo bortezomibe (n=236)
Mortes, n (%)				121 (51,9)	141 (59,7)
Mediana da SG, meses				39,5	28,4
HR (IC 95%)				0,752 (0,589 a 0,959)	
Subgrupo de tratamento prévio ou não com bortezomibe					
Tratamento prévio com bortezomibe				Grupo carfilzomibe (n=250)	Grupo bortezomibe (n=252)
Mortes, n (%)				129 (51,6)	139 (55,2)
Mediana da SG, meses				41,8	32,7
HR (IC 95%)				0,851 (0,669 a 1,082)	
Sem tratamento bortezomibe	prévio	com		Grupo carfilzomibe (n=214)	Grupo bortezomibe (n=213)
Mortes, n (%)				85 (39,7)	109 (51,2)
Mediana da SG, meses				Não estimável	42,2
HR (IC 95%)				0,658 (0,496 a 0,875)	
Subgrupo de tratamento prévio ou não com lenalidomida					
Tratamento prévio com lenalidomida				Grupo carfilzomibe (n=177)	Grupo bortezomibe (n=178)
Mortes, n (%)				99 (55,9)	104 (58,4)
Mediana da SG, meses				35,4	29,4
HR (IC 95%)				0,877 (0,665 a 1,156)	
Sem tratamento lenalidomida	prévio	com		Grupo carfilzomibe (n=287)	Grupo bortezomibe (n=287)
Mortes, n (%)				115 (40,1)	144 (50,2)
Mediana da SG, meses				51,3	42,2
HR (IC 95%)				0,684 (0,535 a 0,875)	
Refratário para lenalidomida				Grupo carfilzomibe (n=113)	Grupo bortezomibe (n=123)
Mortes, n (%)				70 (61,9)	84 (68,3)
Mediana da SG, meses				29,2	21,4
HR (IC 95%)				0,857 (0,623 a 1,178)	

Resultados em negrito indicam significância estatística.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global.

Em relação ao desfecho de segurança, 98,7% (n=457) pacientes no grupo carfilzomibe e 98,9% (n=451) pacientes no grupo bortezomibe vivenciaram pelo menos um EA. Adicionalmente, 29,6% pacientes do grupo carfilzomibe e 26,5% no grupo bortezomibe reportaram um EA que levou à descontinuação do tratamento. Um total de 6,9% do grupo carfilzomibe e de 4,8% do grupo bortezomibe apresentaram qualquer EA que levou ao óbito dos pacientes (Tabela 32).

Tabela 32. Resumo dos EAs na população de segurança. Orlowski, 2020. (77)

	Grupo carfilzomibe (n=463)	Grupo bortezomibe (n=456)
Qualquer EA, n (%)	457 (98,7)	451 (98,9)
Incidência de EAs ajustada por exposição, taxa por 100 paciente-ano (IC 95%)	1352,07 (1233,62 a 1481,89)	1754,86 (1600,15 a 1924,53)
Qualquer EA grau ≥ 3, n (%)	379 (81,9)	324 (71,1)
Incidência de EAs grau ≥ 3 ajustada por exposição, taxa por 100 paciente-ano (IC 95%)	162,31 (146,77 a 179,50)	175,90 (157,75 a 196,13)
Qualquer EA grave, n (%)	279 (60,3)	183 (40,1)
Qualquer EA que levou à redução da dose de carfilzomibe ou bortezomibe, n (%)	138 (29,8)	226 (49,6)
Qualquer EA que levou à descontinuação do tratamento, n (%)	137 (29,6)	121 (26,5)
Qualquer EA que levou ao óbito, n (%)	32 (6,9)	22 (4,8)

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.

Os EAs mais comuns que ocorreram em ambos os grupos foram anemia, diarreia e pirexia. Ainda, os EAs de interesse mais incidentes foram insuficiência cardíaca, neuropatia periférica e trombocitopenia hematopoiética (Tabela 33).

Tabela 33. EAs emergentes de tratamento na população de segurança. Orlowski, 2020. (77)

	Grupo carfilzomibe (n=463)		Grupo bortezomibe (n=456)	
	Todos os graus	Grau ≥ 3	Todos os graus	Grau ≥ 3
EAs mais comuns, n (%)				
Anemia	202 (43,6)	80 (17,3)	130 (28,5)	46 (10,1)
Diarreia	170 (36,7)	19 (4,1)	185 (40,6)	40 (8,8)
Pirexia	151 (32,6)	14 (3,0)	70 (15,4)	3 (0,7)
Hipertensão	150 (32,4)	69 (14,9)	46 (10,1)	15 (3,3)
Fadiga	149 (32,2)	32 (6,9)	140 (30,7)	35 (7,7)
Dispneia	149 (32,2)	29 (6,3)	62 (13,6)	10 (2,2)
EAs de interesse, n (%)				
Insuficiência cardíaca	51 (11,0)	28 (6,0)	16 (3,5)	9 (2,0)
Doença arterial coronariana	18 (3,9)	12 (2,6)	9 (2,0)	7 (1,5)
Neuropatia periférica	97 (21,0)	11 (2,4)	249 (54,6)	44 (9,6)
Insuficiência renal aguda	50 (10,8)	27 (5,8)	29 (6,4)	16 (3,5)
Trombocitopenia hematopoiética	148 (32,0)	58 (12,5)	123 (27,0)	67 (14,7)
Neutropenia	29 (6,3)	12 (2,6)	26 (5,7)	10 (2,2)

EA: evento adverso.

Assim, conclui-se que, mesmo após três anos de seguimento, a melhora do desfecho de SG em pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário tratados com carfilzomibe + dexametasona foi clínica e estatisticamente significativa na população ITT do estudo ENDEAVOR (68). O benefício clinicamente significativo do tratamento com carfilzomibe + dexametasona *versus* bortezomibe + dexametasona também foi observado nas análises de subgrupo avaliados. Adicionalmente, o perfil de segurança foi consistente com as análises previamente conduzidas.

Facon, 2020 – análises de *post hoc* de pacientes *fit* e *frail* do estudo ENDEAVOR

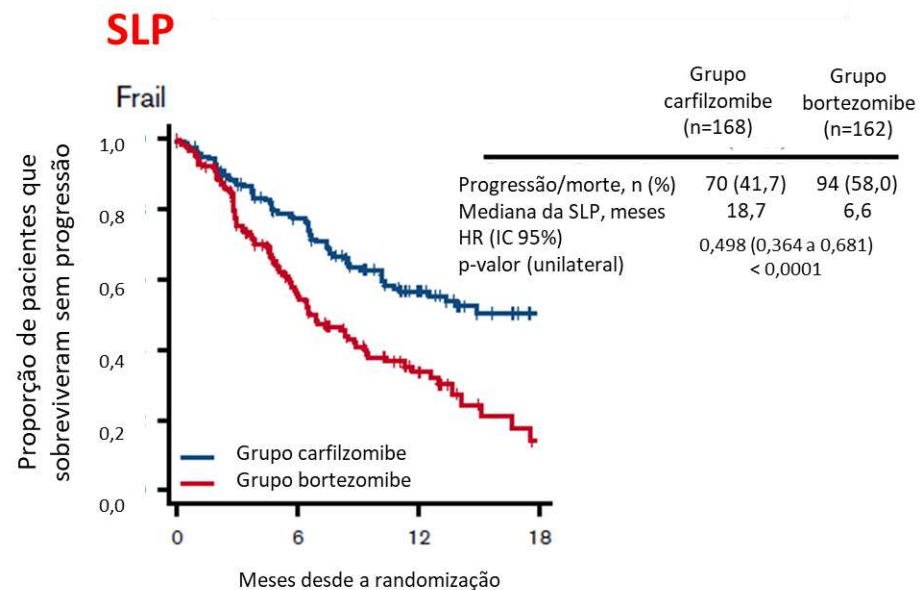
Facon *et al.*, 2020 (79), conduziram uma análise *post hoc* com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pacientes *frail* com mieloma múltiplo recidivado do estudo de fase III ENDEAVOR (68), ASPIRE (83) e ARROW. (84) Para fins desta revisão, somente os resultados referentes ao estudo ENDEAVOR (68) serão descritos.

Para avaliação do estado *frail* dos pacientes nesta análise *post hoc*, pacientes foram separados em subgrupos por meio de um algoritmo baseado no índice para avaliação do estado *frail* dos pacientes do *International Myeloma Working Group* (IMWG). Pacientes com escore 0, 1 ou ≥ 2 foram classificados como *fit*, intermediário ou *frail*, respectivamente.

Na análise de subgrupo definida para esse estudo, um total de 110 pacientes no grupo carfilzomibe e 121 pacientes no grupo bortezomibe foram considerados *fit*. Adicionalmente, 138 pacientes no grupo carfilzomibe e 169 pacientes no grupo bortezomibe obtiveram escore intermediário. Por fim, 103 pacientes no grupo carfilzomibe e 162 pacientes no grupo bortezomibe foram considerados *frail*. Um total de 18 pacientes no grupo carfilzomibe e 13 no grupo bortezomibe não apresentaram dados para o escore do subgrupo avaliado.

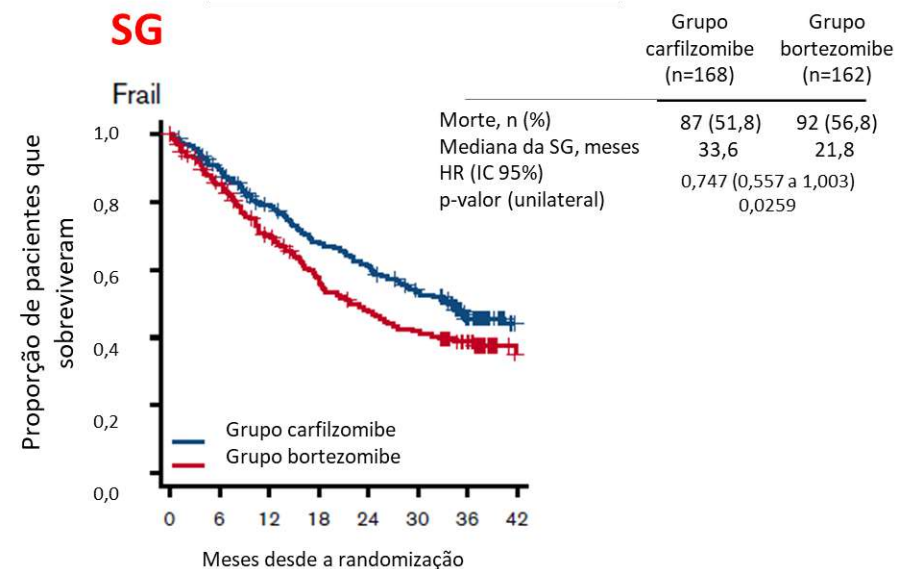
A mediana da SLP em pacientes considerados *frail* no grupo carfilzomibe foi de 18,7 meses *versus* 6,6 meses no grupo bortezomibe, reduzindo significativamente o risco de progressão ou morte em 50% (HR: 0,50 [IC 95%: 0,36 a 0,68]). A mediana da SG no mesmo subgrupo de pacientes também foi superior no grupo carfilzomibe *versus* grupo bortezomibe, com uma redução numérica de 25% no risco de morte (33,6 meses *versus* 21,8 meses, respectivamente; HR: 0,75 [IC 95%: 0,56 a 1,00]) (Figura 11).

Adicionalmente, a taxa de resposta objetiva foi de 76% no grupo carfilzomibe e de 54% no grupo bortezomibe e a taxa de resposta completa ou superior foram similares entre os grupos – ambos registraram 6%. Ainda, a proporção de pacientes *frail* que alcançaram resposta parcial muito boa foi maior no grupo carfilzomibe (52%) *versus* grupo bortezomibe (26%).



Nº em risco

Grupo carfilzomibe	168	115	48	13
Grupo bortezomibe	162	71	21	3



Nº em risco

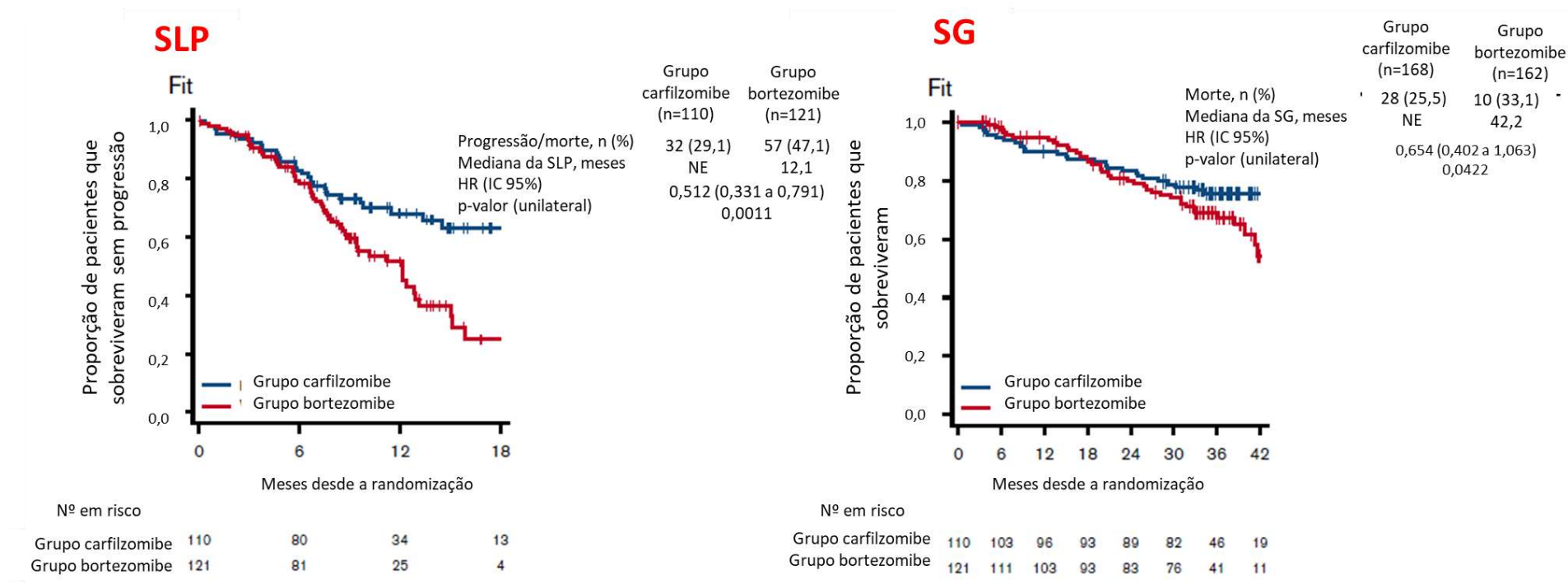
Grupo carfilzomibe	168	147	124	106	95	79	48	24
Grupo bortezomibe	162	129	102	81	66	58	41	13

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 11. Curvas da SLP (à esquerda) e SG (à direita) para pacientes *frail*. Facon, 2020. (79)

Já para pacientes considerados *fit*, a mediana da SLP não foi estimável no grupo carfilzomibe *versus* 12,1 meses no grupo bortezomibe, com uma redução significativa de 49% no risco de progressão ou morte para o grupo carfilzomibe (HR: 0,51 [IC 95%: 0,33 a 0,79]). A mediana da SG também não foi estimável para o grupo carfilzomibe *versus* 42,2 meses para o grupo bortezomibe, apresentando uma redução numérica de 35% no risco de morte (HR: 0,65 [IC 95%: 0,40 a 1,06]) (Figura 12).

Ainda, a taxa de resposta objetiva no grupo carfilzomibe foi de 78% e no grupo bortezomibe foi de 70% e as taxas de resposta completa ou superior foram de 18% e 7%, respectivamente. Em concordância com os demais desfechos de resposta obtidos, o grupo carfilzomibe foi superior ao grupo bortezomibe em relação ao desfecho de resposta parcial muito boa (54% *versus* 28%).



HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 12. Curvas da SLP (à esquerda) e SG (à direita) para pacientes *fit*. Facon, 2020. (79)

Em relação aos desfechos de segurança, 100% dos pacientes *fit* e *frail* alocados no grupo carfilzomibe apresentaram qualquer EA emergente de tratamento, sendo essa proporção de 99% em ambos os grupos bortezomibe avaliados. Os EAs emergentes de tratamento de grau ≥ 3 foram incidentes em 83% dos pacientes *fit* e em 85% dos pacientes *frail* do grupo carfilzomibe e em 64% dos pacientes *fit* e 79% dos pacientes *frail* do grupo bortezomibe. Adicionalmente, os EAs de grau ≥ 3 emergentes de tratamento mais comuns no subgrupo de pacientes *frail* e *fit* foram EAs emergentes de tratamento que levaram a descontinuação do tratamento, hipertensão, neuropatia periférica e insuficiência renal aguda. Ainda, o EA emergente de tratamento mais frequente no grupo bortezomibe foi neuropatia periférica e no grupo carfilzomibe foi de insuficiência cardíaca (Tabela 34).

Tabela 34. EAs. Facon, 2020. (79)

	<i>Frail</i>		<i>Fit</i>	
	Grupo carfilzomibe (n=168)	Grupo bortezomibe (n=155)	Grupo carfilzomibe (n=110)	Grupo bortezomibe (n=119)
EAs emergentes de tratamento de qualquer grau, n (%)	168 (100)	157 (99)	110 (100)	118 (99)
EAs emergentes de tratamento de grau ≥ 3, n (%)	142 (85)	125 (79)	91 (83)	76 (64)
EAs emergentes de tratamento de grau ≥ 3 de interesse, n (%)				
Neuropatia periférica	4 (2)	15 (9)	3 (3)	12 (10)
Insuficiência renal aguda	15 (9)	7 (4)	4 (4)	2 (2)
Insuficiência cardíaca	15 (9)	7 (4)	4 (4)	2 (2)
Doença arterial coronariana	8 (5)	6 (4)	2 (2)	1 (<1)
Hipertensão pulmonar	0	1 (<1)	3 (3)	0
Hipertensão	27 (16)	8 (5)	19 (17)	2 (2)
EAs emergentes de tratamento que levaram à descontinuação do tratamento, n (%)	55 (33)	48 (30)	29 (26)	34 (29)
EAs emergentes de tratamento que levaram à descontinuação do carfilzomibe/bortezomibe, n (%)				

Neuropatia periférica	0	15 (9)	1 (<1)	12 (10)
Insuficiência renal aguda	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)
Insuficiência cardíaca	7 (4)	2 (1)	2 (2)	1 (<1)
Doença arterial coronariana	3 (2)	3 (2)	0	0
Hipertensão pulmonar	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
EAs relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação do tratamento, n (%)	35 (21)	34 (21)	23 (21)	32 (27)
Mediana da duração do tratamento do estudo, semanas	36,0	22,0	63,4	32,9
Mediana da intensidade da dose relativa de carfilzomibe/bortezomibe, %	89,9	84,7	88,8	81,7

EA: evento adverso.

De acordo com os resultados reportados para os subgrupos de pacientes *fit* e *frail* com mieloma múltiplo refratário nessa análise *post hoc*, o tratamento com carfilzomibe + dexametasona é eficaz e seguro e estatisticamente superior à bortezomibe + dexametasona principalmente ao prologar numérica e significativamente os desfechos de SG e SLP em ambos os subgrupos avaliados.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 35. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 35. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
SLP	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

5.6 Evidências sobre o uso semanal de carfilzomibe 70 mg/m²

Além da posologia bissemanal, carfilzomibe, também em combinação com dexametasona, possui registro para posologia semanal, de 70 mg/m². Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas relacionadas ao uso de carfilzomibe 70 mg/m² semanal. As evidências do estudo ENDEAVOR (1,68–77,79) sugerem que o tratamento duas vezes por semana com carfilzomibe apresenta um perfil favorável de risco/benefício, por outro lado, a frequência de administração de duas vezes por semana (duas doses consecutivas por 3 semanas de um ciclo de tratamento de 28 dias) pode ser onerosa para os pacientes e prestadores. Do ponto de vista dos pacientes, há necessidade de visitas em dias consecutivos aos centros de infusão para receber tratamento; para os prestadores, a posologia implica certa complexidade em gerir as infusões repetidas e maior número de unidades utilizadas dos medicamentos, comparando com um cenário em que as aplicações acontecem uma vez por semana.

Portanto, tendo em vista a **previsão em bula** (61) da posologia semanal de carfilzomibe em combinação com dexametasona e a **prática clínica** (51), estudos conduzidos em dose de 70 mg/m² uma vez por semana foram descritos abaixo com o objetivo de aprofundar a justificativa da equivalência deste regime de dose com o adotado no estudo pivotal ENDEAVOR (68) em termos de eficácia e segurança.

Segundo o estudo de fase 1b/2 CHAMPION-1 (85), a dose de 70 mg/m² foi estabelecida como a dose máxima tolerada, apresentando taxa de resposta global de 77% e mediana de SLP de 12,6 meses. Com base nos achados no estudo CHAMPION-1, foi conduzido o estudo de fase 3 A.R.R.O.W, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de carfilzomibe uma vez por semana (70 mg/m²) combinado com dexametasona, *versus* carfilzomibe duas vezes por semana a (27 mg/m²) combinado com dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Visto que durante a concepção do estudo A.R.R.O.W., a única dose de carfilzomibe aprovada era de 27 mg/m² administrada duas vezes por semana, essa foi utilizada como o grupo de controle do estudo. (85)

Estudo A.R.R.O.W.

O estudo A.R.R.O.W. (84) foi um ECR, aberto e multicêntrico que avaliou pacientes refratários/recidivados com doença mensurável, *status* ECOG 0-1, que receberam de dois a três tratamentos prévios. Foram alocados 240 pacientes para receberem carfilzomibe uma vez por semana (infusão IV nos dias 1, 8 e 15 de todos os ciclos, sendo 20 mg/m² no dia 1 e 70 mg/m² posteriormente) e 238 pacientes foram alocados para carfilzomibe duas vezes por semana

(infusão IV nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16, sendo 20 mg/m² nos dias 1 e 2 durante o ciclo 1 e 27 mg/m² em diante). Todos os pacientes receberam dexametasona a 40 mg nos dias 1, 8, 15 (todos os ciclos) e 22 (apenas ciclos 1 a 9).

Na população ITT, foram observados 274 eventos de progressão da doença ou morte (126 eventos no grupo de uma vez por semana; 148 eventos no grupo de duas vezes por semana).

O tempo de acompanhamento para a SLP foi de 12,6 meses (IC 95%: 11,7 a 13,8) no grupo com doses semanais e 12,0 meses (IC 95%: 10,5 a 12,6) no grupo com doses bissemanais. A SLP mediana foi de 11,2 meses (IC 95%: 8,6 a 13,0) no grupo uma vez por semana *versus* 7,6 meses (IC 95%: 5,8 a 9,2) no grupo duas vezes por semana (HR: 0,693 [IC 95%: 0,54 a 0,88]; p-valor= 0,0029). O tempo até progressão foi mais longo no grupo de uma vez por semana do que no grupo de duas vezes por semana (12,4 meses *versus* 8,5 meses; HR: 0,55 [IC 95%: 0,50 a 0,85]; p-valor = 0,015).

A proporção de pacientes que obtiveram uma resposta global foi de 62,9% (IC95%: 56,5 a 69,0) no grupo de uma vez por semana *versus* 40,8% (IC 95%: 34,5 a 47,3) no grupo de duas vezes por semana (OR: 2,49, [IC 95%: 1,72 a 3,60]; p-valor<0,0001); 82 (34%) pacientes no grupo de uma vez por semana e 32 (13%) no grupo de duas vezes por semana tiveram uma resposta parcial muito boa ou melhor; 17 (7%) pacientes no grupo de uma vez por semana e quatro (2%) pacientes no grupo de duas vezes por semana tiveram uma resposta completa ou melhor.

Embora os dados ainda fossem imaturos de SG, o HR foi de 0,80 (IC 95%: 0,56 a 1,14; p-valor=0,21).

EAs de qualquer grau ocorreram em 227 (95%) de 238 pacientes no grupo de uma vez por semana e 229 (97%) de 235 pacientes no grupo de duas vezes por semana. A incidência de EAs emergentes do tratamento de grau ≥ 3 foi de 68% (n = 161) no grupo de uma vez por semana e 62% (n = 145) no grupo de duas vezes por semana.

Os resultados de A.R.R.O.W. mostram que os pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam carfilzomibe uma vez por semana a 70 mg/m² mais dexametasona apresentaram melhora significativa na SLP e tiveram melhor resposta global em comparação com pacientes que receberam carfilzomibe duas vezes por semana a 27 mg/m² com dexametasona. A incidência de EAs foi comparável entre os grupos de tratamento. Em comparação com o tratamento com carfilzomibe duas vezes por semana, o **tratamento com carfilzomibe uma vez por semana mostrou um perfil de risco/benefício favorável com um**

regime de dose mais conveniente para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Foram avaliados desfechos reportados pelos pacientes que receberam regimes de uma ou duas vezes por semana de carfilzomibe, sendo verificado que a primeira opção resultou em maior conveniência (OR: 4,98; p-valor<0,001) e satisfação (OR: 2,41; p-valor= 0,059). Além disso, o tratamento com carfilzomibe uma vez por semana resultou em menor deterioração da QVRS. (86)

A partir do estudo A.R.R.O.W., diversas análises posteriores foram realizadas para verificar os resultados em subgrupos, como para possibilitar a comparação dos resultados de carfilzomibe uma vez por semana com a dose utilizada no estudo ENDEAVOR. (68)

Moreau *et al.*, 2018 (84), realizaram análise de subgrupo de pacientes do A.R.R.O.W. de acordo com o número de linhas de tratamento prévias. Embora a mediana de SLP tenha sido prolongada em ambos os grupos (2 ou 3 linhas prévias de tratamento), pacientes com 2 linhas anteriores de tratamento alcançaram um benefício maior, ressaltando a necessidade do uso de carfilzomibe uma vez por semana precocemente para otimização de resultados. Os perfis de segurança foram consistentes com as descobertas e análises anteriores.

Dimopoulos *et al.*, 2019 (1), conduziram uma análise para verificar os diferentes regimes de carfilzomibe na subpopulação de pacientes asiáticos do estudo A.R.R.O.W. A mediana de SLP entre pacientes asiáticos em A.R.R.O.W. foi mais longo para carfilzomibe uma vez por semana versus duas vezes por semana (16,0 versus 8,4 meses; HR: 0,628); a taxa de resposta global foi de 76,7% versus 53,3%. As taxas de eventos adversos de grau ≥ 3 foram 76,6% (uma vez por semana) versus 73,3% (duas vezes por semana). Carfilzomibe teve um perfil de risco/benefício favorável em pacientes asiáticos, o que foi consistente com os resultados da população geral.

Dimopoulos *et al.*, 2020 (87) realizaram uma análise de subgrupo de A.R.R.O.W. de acordo com a idade (<65, 65-74 ou ≥ 75 anos), função renal (depuração da creatinina <50, ≥ 50 - <80 ou ≥ 80 mL/min), número de tratamentos anteriores (2 ou 3) e refratariedade ao bortezomibe (pacientes refratários ou não-refratários). Foi verificado que comparado com carfilzomibe 27 mg/m² duas vezes por semana, carfilzomibe 70 mg/m² uma vez por semana reduziu o risco de progressão ou morte (HR: 0,60 a 0,85) e aumentou as taxas de resposta global em quase todos os subgrupos examinados, consistente com os dados da população do A.R.R.O.W. Os perfis de segurança de tratamento uma vez por semana em todos os subgrupos também foram geralmente consistentes com aqueles na população em geral. Os achados desta análise de

subgrupo demonstram um perfil de risco/benefício favorável de carfilzomibe uma vez por semana, sendo uma opção de tratamento apropriada para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário, independentemente das características basais do paciente e da doença.

Takezako *et al.*, 2021 (88), realizaram análises de subgrupos do estudo A.R.R.O.W. e análises exploratórias não ajustadas de subgrupos de pacientes japoneses, bem como da população com intenção de tratar, do estudo A.R.R.O.W. e ENDEAVOR (68). Foi verificado que o regime de carfilzomibe 70 mg/m² uma vez por semana teve resultados superiores ao regime de 27 mg/m² duas vezes por semana no subgrupo de pacientes japoneses, como demonstrado para a população geral do estudo A.R.R.O.W. As análises exploratórias comparando o regime de carfilzomibe + dexametasona uma vez por semana usado em A.R.R.O.W. (carfilzomibe + dexametasona 20/70 mg/m²) e o regime de carfilzomibe + dexametasona duas vezes por semana usado no ENDEAVOR (carfilzomibe + dexametasona 20/56 mg/m²) sugeriu que, embora a exposição total (dose semanal de carfilzomibe) fosse menor com o regime de uma vez por semana, sua eficácia foi consistente com o regime de duas vezes por semana.

Uma análise *post-hoc* entre estudos foi conduzida por Moreau *et al.*, 2020 (85) para comparar a eficácia e segurança dos regimes de carfilzomibe 70 mg/m² uma vez por semana e 56 mg/m² duas vezes por semana. As análises foram realizadas no subgrupo de pacientes que apresentam 2-3 linhas prévias de tratamento, não se mostraram refratários ao tratamento com bortezomibe e foram baseadas nos dados dos estudos A.R.R.O.W., ENDEAVOR (68) e CHAMPION-1 (85). A taxa de resposta global foi de 69,9% (IC 95%: 61,7 a 77,2) para carfilzomibe uma vez por semana e 72,4% (IC 95%: 65,9 a 78,2) para carfilzomibe duas vezes por semana. A mediana de SLP foi de 12,1 meses (IC 95%: 8,4 a 14,3) e 14,5 meses (IC 95%: 10,2 a não avaliado) para uma e duas vezes por semana, respectivamente. Análises de regressão mostraram HR para SLP de 0,91 (C 95%: 0,69 a 1,19; p-valor = 0,47) e para taxa de resposta global de 1,12 (IC 95% 0,74 – 1,69, p = 0,61). A taxa de EAs de grau ≥ 3 foi de 67,6% e 85,3%, comparando as posologias semanal e bissemanal respectivamente.

Dessa forma, o estudo de Moreau *et al.*, 2020 (85) demonstrou que a eficácia dos regimes de carfilzomibe 70 mg/m² uma vez por semana e 56 mg/m² duas vezes por semana foi comparável e seus perfis de segurança foram semelhantes, com frequências ligeiramente mais baixas de eventos adversos de grau ≥ 3 observadas com o regime semanal. Ao todo, os resultados sugerem que o regime semanal representa um esquema de dosagem conveniente com um perfil de risco-benefício favorável para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para estimar o custo-efetividade e o custo-utilidade do tratamento com carfilzomibe + dexametasona (Kd) *versus* tratamento com bortezomibe + dexametasona (Vd) em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, foi desenvolvido modelo econômico baseado nos dados do ensaio clínico randomizado de fase 3 ENDEAVOR. (68)

Tendo em vista que a CONITEC busca há mais de uma década trazer a incorporação de medicamentos inovadores que ajudem a evolução do tratamento de pacientes com as mais diversas doenças e que proporcionem cenários positivos em termos econômicos, a avaliação econômica apresentada neste capítulo faz uma **associação** entre **os dados e os resultados clínicos alcançados no estudo ENDEAVOR** e **os custos do regime semanal do estudo ARROW**, trazendo, assim, um ponto de equilíbrio para uma doença que hoje representa um impacto orçamentário importante, não somente com os protocolos já existentes, como por vias de acesso paralelas às oficializadas pelo governo. Reforça-se que a posologia de ARROW é amplamente utilizada na prática clínica, está prevista em bula e possui equivalência com o regime adotado no estudo pivotal ENDEAVOR (68) em termos de eficácia e segurança, além de trazer comodidade posológica ao paciente, conforme exposto no capítulo anterior.

As seções a seguir apresentam os métodos de modelagem utilizados, os parâmetros selecionados para implementação e os resultados derivados no modelo econômico.

6.1 População alvo

A população alvo da presente avaliação econômica é composta por pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Especificamente, a população do estudo ENDEAVOR (68) foi utilizada para simular a coorte do modelo.

6.2 Comparadores

O tratamento de bortezomibe + dexametasona (Vd) foi o tratamento comparador utilizado no modelo econômico, tratamento avaliado pela CONITEC em 2020 para pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados, entre outras indicações. (10)

O ensaio ENDEAVOR foi um estudo de fase 3 randomizado, multicêntrico, conduzido em 27 países para avaliar a eficácia e a segurança do Kd em relação ao Vd em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. (67) Além de se tratar de dados comparativos diretos (*head to head*), o tratamento utilizando Vd está em linha com a prática médica padrão atual no Brasil para o tratamento desses pacientes no Sistema Único de Saúde, sendo o único tratamento inovador hoje disponível no SUS. Por essas razões foi escolhido como o comparador no modelo.

6.3 Métodos

6.3.1 Desfechos

Os desfechos de saúde são expressos em termos de anos de vida ganhos (AVG), anos de vida ganhos livres de progressão e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). As estimativas de custos foram apresentadas como os custos totais agregados, custos por componentes (ou seja, custos de tratamento, custos do manejo de EAs, custos de tratamentos subsequentes, custos de monitoramento) e custos por estados de saúde (ou seja, custos de pré-progressão, custos de pós-progressão). Combinando resultados de saúde com dados de custo para alternativas de tratamento concorrentes, as razões de custo-efetividade incrementais (ICERs) foram calculadas como: Custo incremental por AVG; Custo incremental por QALY ganho.

6.3.2 Modelo

Um modelo de sobrevida particionado, com um horizonte temporal de 30 anos (*lifetime*) foi desenvolvido no Microsoft Excel®. Essa abordagem foi escolhida para representar a história natural do mieloma múltiplo, com os pacientes passando por uma série de estados de saúde claramente definidos e mutuamente exclusivos. O modelo inclui três estados de saúde:

- Pré progressão (em tratamento ou sem tratamento)
- Pós progressão
- Morte

As proporções de pacientes nos estados de pré progressão e morte ao longo do horizonte do modelo são estimadas a partir de funções de sobrevivência extrapoladas para SLP e SG. Por se tratar de um modelo de sobrevida particionado, a proporção de pacientes no estado pós progressão é calculada como a área entre as curvas de SLP e SG. No modelo, todos os pacientes

iniciam o tratamento no estado de saúde pré progressão em tratamento. A proporção de pacientes que estão sem progressão, mas descontinuem o tratamento por outras razões que não a própria progressão (pós progressão sem tratamento), é calculada como a área entre a curva de SLP e o tempo para a curva de descontinuação do tratamento. Os pacientes no estado pós progressão podem receber tratamentos ativos subsequentes por uma duração fixa ou podem receber os melhores cuidados de suporte (MCS). Após a interrupção dos tratamentos subsequentes, os pacientes mudam para o MCS.

O modelo é formado por ciclos de 4 semanas, correspondendo à duração do ciclo de tratamento com Kd no estudo ENDEAVOR. (68) Os dados de SG foram considerados como responsáveis por todas as causas de mortalidade; entretanto, a mortalidade geral da população brasileira foi utilizada como teto para extrapolações de sobrevida de longo prazo.

6.3.3 Perspectiva do modelo

A análise foi construída sob a perspectiva do SUS.

6.3.4 Horizonte Temporal

A análise do caso base (baseado nos resultados do ensaio ENDEAVOR) acompanhou os pacientes até a morte, ou por um período máximo de 30 anos com o objetivo de detectar todas as diferenças relevantes em custos e desfechos clínicos entre os dois tratamentos. Esse horizonte temporal é justificado pelo fato de que a morte corresponde ao curso natural do mieloma múltiplo recidivado e Kd apresenta impacto na sobrevida dos pacientes. (89) Trinta anos corresponde a um horizonte *lifetime* para as presentes análises, **já que apenas uma proporção muito pequena dos pacientes estaria viva além desse período.**

Um terço dos pacientes permanecem vivos após 10 anos de seguimento na curva de sobrevida global modelada, enquanto ao final dela praticamente nenhum paciente permanece vivo, ou seja, uma parte importante da população estaria sendo desconsiderada com um horizonte temporal menor. Adotar um horizonte de tempo menor do que 30 anos subestima os benefícios de carfilzomibe em combinação com dexametasona, que tem o potencial de mudar a história desses pacientes tratados no SUS (90).

Embora o mieloma múltiplo seja uma doença com maior acometimento de pacientes idosos, existem pacientes mais jovens. Utilizar um horizonte temporal menor do que 30 anos subestimaria o efeito do tratamento nesses pacientes (90).

6.3.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto utilizada para custos e efeitos de saúde foi de 5%, como preconizado pelo Ministério da Saúde. (89)

6.4 Parâmetros do modelo

6.4.1 Efetividade clínica

Na análise do caso base, dados de tempo para descontinuação do tratamento, SLP e SG em nível de paciente do ensaio ENDEAVOR (68) foram usados para estimar a proporção de pacientes em cada estado de saúde em cada ciclo para Vd. Para Kd, as curvas de tempo para descontinuação do tratamento e SLP foram estimadas ajustando separadamente distribuições paramétricas nos dados do braço Kd do ENDEAVOR (68), enquanto a curva SG foi derivada aplicando o efeito de tratamento relativo estimado em uma análise de eficácia separada para Kd vs. Vd para a curva Vd. Para todos os resultados que exigiram ajuste de curva paramétrica e extrapolação, as distribuições padrão (ou seja, Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generalizada e lognormal) foram consideradas e comparadas. O ajuste dos modelos paramétricos foi avaliado comparando os valores do critério de informação de Akaike (AIC) e do critério de informação Bayesiano (BIC), por inspeção visual, e como as escolhas nas distribuições paramétricas foram validadas por dados externos.

6.4.2 Tratamentos subsequentes

No modelo de custo-efetividade, todos os pacientes que entram no estado pós-progressão recebem outros tratamentos disponíveis, a saber: combinações contendo ciclofosfamida, talidomida, doxorrubicina, melfalano e prednisona.

6.4.3 Eventos adversos

Foram considerados os EAs reportados no estudo ENDEAVOR para ambos os tratamentos. (68)

EAs de grau ≥ 3 foram incluídos no modelo se a incidência foi superior a 2% em pelo menos um dos dois tratamentos. A probabilidade mensal de sofrer um evento foi calculada a partir da frequência de ocorrência e do tempo médio de exposição no estudo ENDEAVOR. (68) As frequências são apresentadas na Tabela 36. A probabilidade de EA no ciclo foi considerada constante ao longo da exposição ao tratamento e independente da resposta ao tratamento.

O impacto dos EAs na qualidade de vida relacionada à saúde é descrito na seção de utilidades. A descontinuação do tratamento por todas as causas foi incluída no modelo, portanto, é implicitamente responsável pela descontinuação do tratamento devido a EAs.

Tabela 36. Probabilidade mensal de EAs de grau ≥ 3 .

Evento adverso	Kd	Vd
Condições do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia	0,17%	0,19%
Anemia	0,86%	0,65%
Trombocitopenia	0,78%	1,22%
Leucopenia	0,02%	0,06%
Neutropenia febril	0,07%	0,06%
Linfopenia	0,24%	0,26%
Condições gastrointestinais		
Diarreia	0,24%	0,91%
Náusea	0,14%	0,10%
Constipação	0,00%	0,22%
Vômito	0,07%	0,03%
Condições cardíacas		
Insuficiência cardíaca congestiva	0,17%	0,03%
Condições vasculares		

Hipertensão	0,56%	0,16%
Evento tromboembólico	0,14%	0,13%
Condições respiratórias, torácicas e do mediastino		
Dispneia	0,36%	0,22%
Condições gerais e no local de administração		
Fatiga	0,48%	0,85%
Astenia	0,31%	0,35%
Condições do metabolismo e nutricionais		
Hipofosfatemia	0,12%	0,10%
Hipercalemia	0,00%	0,00%
Condições do Sistema nervoso		
Neuropatia Periférica	0,09%	0,78%
Condições musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo		
Dor óssea	0,02%	0,00%
Infecções e infestações		
Infecções e infestações	0,83%	0,85%

6.4.4 Utilities

Foram utilizados dados de *utilities* do estudo de Proskorovsky de 2014 (91) (Tabela 37).

Tabela 37. Valores de *utilities*.

Estado	Kd	Vd
Pré progressão (<i>baseline</i>)	0.727	0.727
Pré progressão	0.735	0.708
Pós progressão	0.659	0.632

Os decréscimos de utilidade que seriam experimentados como consequência de eventos adversos foram incluídos separadamente na análise, seus valores e durações médias foram baseados na recente submissão de Pomalidomida ao NICE. (92) Os decréscimos ajustados pela duração foram aplicados à probabilidade mensal de eventos adversos para cada tratamento para derivar o *disutility* do ciclo por braço de tratamento (Tabela 38).

Tabela 38. *Disutility* por eventos adversos.

Comparadores	<i>Disutility</i> por ciclo
Carfilzomibe + dexametasona	0,00015
Bortezomibe + dexametasona	0,00016

6.4.5 Utilização de recursos e custos

Os seguintes parâmetros de custos foram incluídos no modelo de custo-efetividade:

- Custo de medicamentos para o tratamento inicial (ou seja, durante o estado livre de eventos) e tratamentos pós-evento.
- Custo de administração do tratamento inicial e dos tratamentos posteriores.
- Custos associados ao acompanhamento dos pacientes.

Custo de aquisição de medicamentos

Os custos relacionados com a aquisição de carfilzomibe foram estimados com base na posologia definida em bula para o regime semanal de 70 mg/m², o custo proposto do frasco-ampola (Tabela 39) e no valor médio da superfície corporal (1,80 m²) assumido.

O custo do bortezomibe, bem como das terapias subsequentes foi baseado no valor de APAC 03.04.03.026-0 (Quimioterapia de mieloma múltiplo – 2ª linha), valor que foi atribuído ao custo mensal de tratamento (Tabela 39).

Tabela 39. Custo unitário dos medicamentos.

Medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Unidades por pack	Preço por pack
Carfilzomibe	Pó liof. (IV)	60 mg	1	R\$ 2.147,50*
Dexametasona	Oral	4 mg	100	R\$ 6,55
Bortezomibe	Custo fixo por mês	n.a.	n.a.	R\$5.224,65
Tratamentos subsequentes	Custo fixo por mês	n.a.	n.a.	R\$5.224,65

IV, via intravenosa; n.a., não se aplica.

Custo da APAC baseado em custo fixo por mês, não considerando os componentes individuais.

Fonte: SIGTAP DATASUS/APAC: 03.04.03.026-0

*Custo proposto para incorporação considerando PIS/COFINS e já incluindo a desoneração de ICMS suportada pelo convênio ICMS 132/2021

Os esquemas de dosagem planejados para Kd e Vd em ENDEAVOR são exibidos na Tabela 40. A fim de modelar adequadamente os custos de aquisição de tratamento de Kd e Vd com base nas doses reais capturadas no ensaio ENDEAVOR, a intensidade de dose relativa (IDR) foi aplicada às doses planejadas. A IDR foi definida como a porcentagem correspondente à intensidade da dose real em relação à intensidade da dose planejada. A aplicação de IDR, portanto, reflete o impacto das reduções e interrupções da dose nos custos da administração do tratamento. Os valores IDR foram calculados a partir de ENDEAVOR. (68)

Tabela 40. Dosagens planejadas e reais para Kd e Vd.

	Tratamentos	Dose média/administração	Administração/ciclo	Duração do ciclo (semanas)	Intensidade de dose relativa	Número máximo de ciclos
Kd	Carfilzomibe – ciclo 1	53,33 mg/m ²	3	4	89,3%	Até a progressão
	Carfilzomibe – ciclo 2	70 mg/m ²	3	4	89,3%	
	Dexametasona	40 mg	4	4	84,6%	
Vd	Bortezomibe	1,3 mg/m ²	4	3	82,3%	
	Dexametasona	20 mg	8	3	81,4%	

Custo dos estados de saúde e eventos adversos

Os custos referentes aos estados de saúde do modelo e custos de tratamento de eventos adversos são provenientes de um microcusteio conduzido com base na literatura, busca no Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos medicamentos e OPM do SUS (Sigtap) e opinião de especialistas (Anexo 7).

O custo do estado pré progressão, tanto de pacientes recebendo tratamento como daqueles que não estão recebendo tratamento encontra-se na Tabela 41, assume-se que 100% dos pacientes realizem os procedimentos listados. Os custos são oriundos do SIGTAP e as frequências da opinião de especialistas.

Para os pacientes que se encontram no estado pós progressão, tanto aqueles que estão recebendo tratamentos ativos, como aqueles que estão recebendo MCS, a frequência de utilização de recursos é a mesma e encontra-se também na Tabela 41.

Tabela 41. Componentes de custo dos estados pré e pós progressão.

Custos unitários		Pré progressão (Frequência/mês)		Pós progressão (Frequência/mês)
		Pacientes em tratamento	Pacientes sem tratamento	
Hematologista	R\$10	1,00	0,5	1,05
Bioquímica (uréia e eletrólitos)	R\$46,03	1,30	0,5	0,88
Imunoglobulina	R\$17,16	1,00	0,5	0,88
Eletroforese de proteínas	R\$17,16	1,00	0,5	0,88
Hemograma	R\$4,11	1,37	0,5	1,05

Os custos relacionados ao tratamento de EAs também são provenientes de microcusteio e estão apresentados na Tabela 42. Ao se considerar apenas custos com EAs de grau ≥ 3 , foram considerados apenas os custos de tratamento hospitalar.

Tabela 42. Custos de eventos adversos

Evento	Custo médio
Anemia	R\$1.735,68
Astenia	R\$48,48
Dor óssea	R\$10,00
Insuficiência cardíaca congestiva	R\$493,50
Constipação	R\$140,70
Diarreia	R\$546,89
Dispneia	R\$147,49
Fatiga	R\$48,48
Neutropenia febril	R\$2.360,79
Hipercalemia	R\$14,18
Hipertensão	R\$2.032,83
Hipofosfatemia	R\$13,70
Leucopenia	R\$1.426,56
Linfopenia	R\$1.426,56
Náusea	R\$516,77
Neutropenia	R\$1.426,56
Neuropatia periférica	R\$84,91
Pneumonia	R\$1.110,71
Falência renal	R\$2.197,77
Trombocitopenia	R\$877,47
Evento trombo embólico	R\$2.010,13
Vômito	R\$516,77
Embolia pulmonar	R\$2.010,13
Hiperglicemia	R\$82,32

Os custos de gerenciamento dos pacientes aumentam consideravelmente nos estágios finais da doença, logo antes da morte (cuidados terminais). Portanto, considerou-se no modelo um *input* de custo para o manejo dos estágios finais da doença antes do óbito (final da vida) de R\$ 71,65 (SIGTAP:03.03.13.006-7).

6.5 Parâmetros do modelo

6.5.1 Análise de sensibilidade determinística

Para identificar os principais parâmetros do modelo que terão o maior impacto nos resultados, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas usando valores alternativos para parâmetros selecionados do modelo. Os parâmetros selecionados foram variados usando valores mínimos e máximos para ilustrar a sensibilidade dos resultados de custo-efetividade. Os parâmetros-chave do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95%. Quando as informações sobre os intervalos de confiança não estavam disponíveis, o erro padrão foi considerado igual a $\pm 10\%$ da média e foi usado para estimar os limites inferior e superior. Os resultados das análises de sensibilidade determinísticas de uma via foram plotados como um diagrama Tornado.

6.5.2 Análise de sensibilidade probabilística

Para testar a robustez dos resultados com relação à incerteza conjunta dos parâmetros, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) mediante simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Nessa análise, a cada parâmetro do modelo foi atribuída uma distribuição de probabilidade, sendo em seguida gerados resultados de custo-efetividade associados à seleção simultânea de valores aleatórios da distribuição de cada um desses parâmetros.

A incerteza nas probabilidades de sobrevida foi representada pela incerteza nos parâmetros da função de sobrevida representados pela matriz de variância-covariância conjunta desses parâmetros, incluindo os coeficientes de tratamento. (93)

HRs são a razão de risco em dois grupos, e a abordagem estatística padrão para estimar a variância e os intervalos de confiança para tais razões assume-se a normalidade na escala logarítmica. Portanto, a incerteza em HRs para sobrevida global foi representada usando distribuições log-normais de acordo com as médias e ICs 95%.

Uma vez que os *utilities* são limitados no intervalo 'zero a um', eles foram variados de acordo com as distribuições beta.

Presume-se que o uso de recursos de saúde e os custos de uso de recursos sigam as distribuições gama. A distribuição gama é geralmente um bom candidato para representar a incerteza nos custos, porque os custos são restringidos no intervalo 'zero ao infinito positivo' e são frequentemente altamente enviesados. Pelo mesmo motivo, foi considerado adequado também para os insumos de uso de recursos; especificamente para a frequência de uso de cada recurso. Como não havia informações sobre a variabilidade de alguns desses parâmetros, seu erro padrão foi considerado igual a 10% da média.

Os custos de aquisição dos medicamentos para tratamento não foram variados, pois eram considerados certos. No entanto, outros parâmetros que influenciam o medicamento e os custos de administração por ciclo (por exemplo, intensidade relativa da dose, porcentagem de administrações administradas, bem como superfície corpórea) foram variados de acordo com as distribuições atribuídas (ou seja, beta, beta e normal, respectivamente), considerando os respectivos propriedades estatísticas. A simulação de Monte Carlo foi executada com um total de 2.000 iterações. Os resultados da análise probabilística são plotados no plano de custo-efetividade e foram usados para calcular as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEACs).

6.6 Resultados

6.6.1 Caso base

Os principais resultados em termos de desfechos clínicos em um horizonte temporal de 30 anos são apresentados na

Tabela 43.

Tabela 43. Resultados dos desfechos clínicos.

	AVLP	AV	QALY
Kd	1,95	5,40	3,70
Vd	0,96	4,04	2,62

AVLP = anos de vida livres de progressão; AV = Anos de vida; QALYs = anos de vida ajustados pela qualidade

Os resultados econômicos são apresentados na Tabela 44.

Tabela 44. Resultados dos desfechos clínicos.

Item	Custo Kd	Custo Vd	Incremental
Carfilzomibe	R\$176,845	R\$0	R\$176,845
Dexametasona	R\$33	R\$0	R\$33
Bortezomibe	R\$0	R\$42.016	-R\$42.016
Eventos adversos	R\$816	R\$443	R\$373
Monitoramento	R\$1.959	R\$1.048	R\$911
Pós progressão: medicamentos	R\$34.123	R\$41.276	-R\$7.153
Pós progressão: monitoramento + final de vida	R\$3,328	R\$2,878	R\$450
Total	R\$217,104	R\$87,661	R\$129,443

Kd: Carfilzomibe + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona.

A Tabela 45 apresenta os resultados de efetividade totais com desconto (5%) e os resultados de custo por tratamento, bem como os resultados incrementais, para o caso base. Os pacientes em Kd incorreram em custo de R\$ 321.332, em comparação com R\$ 88.543 para pacientes em Vd. Os QALYs ganhos são 3,70 e 2,62 para pacientes tratados com Kd e Vd, respectivamente. Esses custos e resultados específicos do tratamento resultaram em uma RCEI de R\$ 119.986 por QALY incremental.

Tabela 45. Resultados dos desfechos clínicos.

	Custo total	AVs	QALYs	RCEI (QALYs)	RCEI (AVs)
Vd	R\$87,661	4,04	2,62		
Kd	R\$217,104	5,40	3,70	R\$119,986	R\$95,019

AVs = anos de vida; QALYs = anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

6.6.2 Análise de sensibilidade determinística

Os principais parâmetros que apresentam a maior influência sobre os resultados da análise econômica estão apresentados na Figura 13.

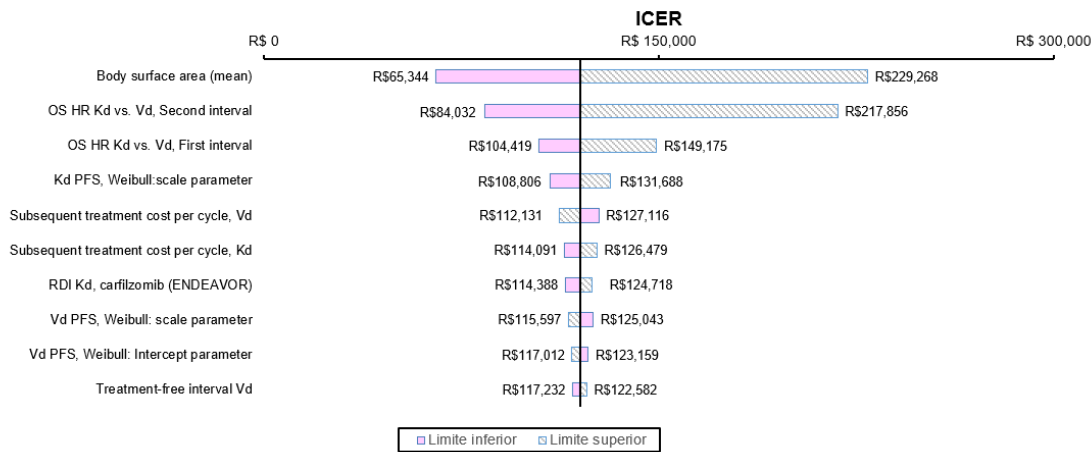


Figura 13. Diagrama de tornado

Observa-se que o valor utilizado para a área da superfície corporal é o parâmetro de maior influência sobre o resultado, visto que reflete diretamente no custo do tratamento. Em seguida, os dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão apresentam alta influência sobre os resultados, o custo de tratamentos subsequentes e a intensidade de dose de carfilzomibe, que também tem impacto direto no custo de tratamento.

6.6.3 Análise de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade probabilística (PSA), o modelo executado 2.000 iterações, a fim de gerar resultados do modelo probabilístico, incluindo gráficos de dispersão e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEACs).

O CEAC confirmou os resultados do caso base, prevendo que Kd tinha maior probabilidade de ser rentável em comparação com Vd para um limite de disposição a pagar próximo ao ICER do caso base (Figura 14).

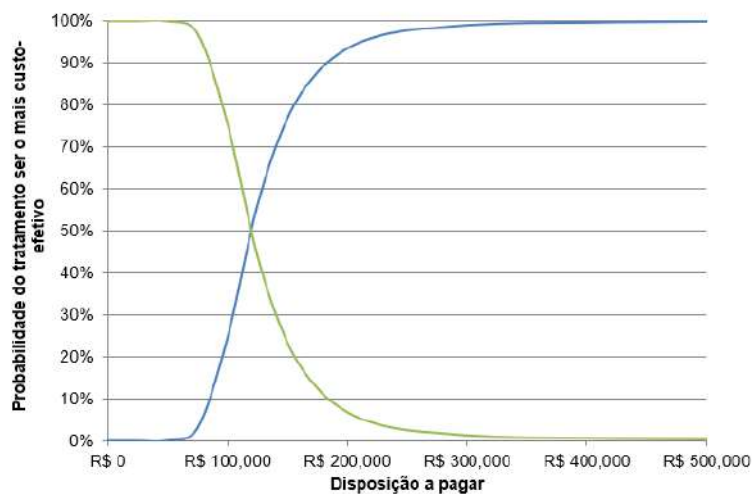


Figura 14. Resultados probabilísticos - curva de aceitabilidade de custo-efetividade

A Figura 15 apresenta o gráfico de dispersão de custo (em R\$) e eficácia (em QALYs). O plano de custo-efetividade corrobora o caso base, sugerindo que Kd é mais eficaz e mais caro do que Vd.

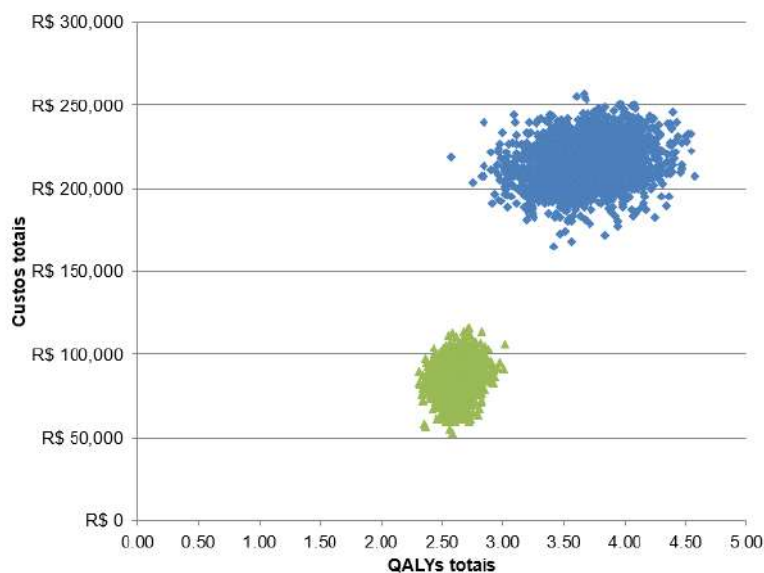


Figura 15. Resultados probabilísticos – gráfico de dispersão

Kd – carfilzomibe + dexametasona; Vd – bortezomibe + carfilzomibe.

6.7 Conclusão

Os resultados de custo-efetividade apresentados, mostram que o tratamento com a combinação de carfilzomibe + dexametasona é custo-efetiva em comparação ao tratamento com bortezomibe + dexametasona, única combinação contendo medicamento inovador hoje disponível no SUS.

Tendo em vista (1) a necessidade não atendida apresentada pelos pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado no SUS, por se tratar de uma condição oncológica grave com alta morbidade e mortalidade, e (2) a recente discussão sobre o limiar de custo-efetividade que traz como premissa 3x o valor de limiar de R\$ 40.000 (R\$ 120.000/QALY) para condições com essas características, os resultados de custo-efetividade apresentados mostram que o tratamento com a combinação de carfilzomibe + dexametasona é custo-efetiva em comparação ao tratamento com bortezomibe + dexametasona, única combinação contendo medicamento inovador hoje disponível no SUS.

7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Estrutura do modelo

A fim de avaliar o impacto orçamentário resultante da incorporação de carfilzomibe em combinação com dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado, foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário acoplado ao modelo de custo efetividade.

7.1.1 Perspectiva do modelo

A análise foi construída sob a perspectiva do SUS.

7.1.2 Horizonte do modelo

Para escolha do horizonte utilizado no modelo, alguns foram os fatores levados em consideração. O Mieloma Múltiplo reflete um cenário de diversas opções terapêuticas, o que é bastante positivo especialmente para beneficiários de planos de saúde, uma vez que grande parte das tecnologias possui cobertura mínima obrigatória garantida por se tratar de drogas infusionais. Além disso, quando se avaliam as moléculas em estudo neste contexto, é possível perceber que diversos novos entrantes estarão disponíveis nos próximos anos, o que aumentará ainda mais as opções de tratamento para esses pacientes. Desta maneira, considera-se que o cenário aqui discutido se trata de um mercado bastante dinâmico e diverso.

Conforme exposto na seção anterior e, em adição aos fatores elencados acima, reforça-se o entendimento de que a CONITEC busca, há mais de uma década, trazer a incorporação de medicamentos inovadores que ajudem a evolução do tratamento de pacientes com as mais diversas doenças e que proporcionem cenários positivos em termos econômicos.

Desta forma, considerando as movimentações e as incertezas do mercado de Mieloma Múltiplo, considerou-se que o horizonte temporal mais adequado para avaliar o impacto orçamentário da incorporação de carfilzomibe seria de três anos, conforme apresentado na Tabela 47. O cenário alternativo, considerando um horizonte temporal de cinco anos após a incorporação de carfilzomibe, também foi apresentado.

7.1.3 População

Para o levantamento da população utilizada no modelo de impacto orçamentário de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, foram feitas análises de demanda aferida nas bases do DATASUS, especificamente no Sistema de Informações Ambulatoriais – Laudo de Quimioterapia (SIA-AQ). (94)

A biblioteca Microdatasus (95) foi utilizada para *download* dos dados brutos na linguagem de programação *R*. Foram baixadas as bases da SIA-AQ de todo o território nacional entre os anos de 2015 a 2020. O primeiro critério de filtro foi por CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) de mieloma múltiplo: C90.0.

A estratificação dos pacientes na base por linha de tratamento foi feita utilizando o *Microsoft Excel* e a linguagem *Python*. Primeiro, foi necessário criar identificadores numéricos para cada valor na coluna “AP_CNSPCN”, que de acordo com manuais dos arquivos do SIA-AQ (96), trata-se do Cadastro Nacional de Saúde (CNS) individual criptografado.

Com a identificação dos pacientes, foi possível segui-los ao longo dos registros mensais de todos os anos analisados, entre 2015 e 2020. O segundo filtro para aproximar a população do modelo daquela especificada nas seções anteriores deste documento, foi de APAC: somente as entradas de dados com quimioterapia de 1ª linha ou 2ª linha foram mantidas. (96)

Para a incidência no último ano do período, foram considerados apenas registros com APAC de quimioterapia de 2ª linha de tratamento para o CID C90.0 em todos os anos. Foram retirados da base de 2020 os indivíduos que continham registros em anos anteriores, restando apenas aqueles que apareceram pela primeira vez. Esta incidência foi projetada para os anos seguintes no impacto orçamentário.

Considerando que os pacientes prevalentes estão em tratamento e que não há transição automática para a nova tecnologia incorporada, acredita-se que o uso do valor de incidência desde o primeiro ano seja uma aproximação razoável.

A partir da análise, o número de pacientes elegíveis está apresentado na

Tabela 46.

Tabela 46. Número de pacientes elegíveis.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Prevalência	-	-	-
Incidência	1.283	1.283	1.283

O número de pacientes incidentes entra no modelo de custo-efetividade de tal forma que os custos dos diferentes estados de saúde são considerados e os pacientes que não vão a óbito são contabilizados no ano seguinte do impacto orçamentário.

7.1.4 Participação no mercado

Assumiu-se que carfilzomibe iniciaria o primeiro ano após incorporação com 10% de participação do mercado e ganharia 10% ao ano, dessa forma, em seu terceiro ano após incorporação, seria responsável por 30% do mercado.

7.1.5 Utilização de recursos e custos

Os recursos e custos considerados foram os mesmos considerados no modelo de custo-efetividade.

7.2 Resultados

Com base nos dados considerados de população elegível, *market share* e custos, o resultado de impacto orçamentário é apresentado na Tabela 47. Nos três anos de análise, haverá um incremento total de cerca de R\$ 70.415.462 com a incorporação de carfilzomibe. Como explicado anteriormente, considera-se que um horizonte temporal de três anos para a análise de impacto orçamentário no contexto do tratamento de mieloma múltiplo no Sistema Único de

saúde seja mais adequado, visto o volume de novas tecnologias já disponíveis no mercado brasileiro, novas tecnologias entrantes nos próximos anos e, com isso, as incertezas do cenário que estará disponível para esses pacientes após os três primeiros anos dessa análise. Considerando um horizonte temporal de cinco anos, o impacto total é de R\$ 195 milhões.

7.3 Conclusão

O preço ora proposto R\$ 2.147,50 por frasco resulta em uma tecnologia custo-efetiva (RCEI 119.000/QALY). Portanto, ainda que a incorporação do regime de carfilzomibe + dexametasona tenha o potencial de resultar em um leve incremento de custo para o sistema de saúde, os dados de impacto orçamentário não devem ser avaliados de maneira isolada. Dessa forma, tendo em vista que o acréscimo de gastos é acompanhado por benefícios clínicos para uma estimativa de 1.283 pacientes elegíveis, endente-se que o impacto orçamentário resultante da incorporação de carfilzomibe + dexametasona seja adequado.

O Convênio ICMS nº 162/1994, que autoriza os Estados e o Distrito Federal a concederem isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer, foi atualizado pelo Convênio ICMS nº 132/2021, que está previsto para entrar em vigor em janeiro de 2023 e que inclui carfilzomibe nessa lista de medicamentos.

Tabela 47. Resultado do impacto orçamentário

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual						
Carfilzomibe + dexametasona	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0
Bortezomibe + dexametasona	R\$52,124,529	R\$88,226,053	R\$108,652,380	R\$115,487,355	R\$117,608,850	R\$482,099,168
Cenário proposto						
Carfilzomibe + dexametasona	R\$14,660,198	R\$37,014,779	R\$62,894,454	R\$90,398,693	R\$118,816,421	R\$323,784,545
Bortezomibe + dexametasona	R\$46,924,264	R\$74,183,185	R\$83,741,542	R\$79,038,865	R\$69,381,021	R\$353,268,878
Impacto orçamentário	R\$9,459,934	R\$22,971,912	R\$37,983,616	R\$53,950,202	R\$70,588,591	R\$194,954,255

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Kyprolis® (carfilzomibe) está registrado na ANVISA desde 2016 sob o número de registro 102440010. (61,62) As agências regulatórias internacionais FDA e EMA, também possuem registro ativo de Kyprolis® (carfilzomibe) para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado, desde 2012 e 2015, respectivamente. (97,98)

Kyprolis® (carfilzomibe) associado à dexametasona recebeu recomendação favorável em 2020, na agência de ATS do Reino Unido, *National Institute for Care and Excellence* (NICE). (99) De forma semelhante, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) incorporou desde 2017 Kyprolis® (carfilzomibe) associado à dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo que apresentam recidiva após uma ou até três linhas anteriores de tratamento. (100) Também em 2020, Kyprolis® (carfilzomibe) associado à dexametasona foi incorporado ao *Pharmaceutics Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário nas doses de 70 e 56 mg/m², uma vez por semana e duas vezes por semana, respectivamente (Tabela 48). (101)

Tabela 48. Avaliações de agências de ATS. (99–101)

País	Status	Indicação
Austrália	Incorporado	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário nas doses de 70 mg/m ² uma vez por semana ou 56 mg/m ² duas vezes por semana, em combinação com dexametasona.
Canadá	Incorporado	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam uma a três linhas prévias de tratamento, em combinação com dexametasona.
Reino Unido	Incorporado	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado com uma terapia prévia, em combinação com dexametasona.

ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

8.1 Posicionamento do medicamento no mercado atual

O *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), publicado em 2021, recomenda a administração de Kyprolis® (carfilzomibe) em combinação com dexametasona (categoria 1)

para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam de uma a três terapias prévias, com regime posológico semanal ou a de duas vezes por semana. (51)

De forma semelhante, as diretrizes da ESMO de 2021 recomendam o uso associado de Kyprolis® (carfilzomibe) a dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado, que receberam mais de uma terapia prévia. Tal recomendação é específica para aqueles que receberam tratamento de 2ª linha após daratumumabe/lenalidomida/dexametasona ou daratumumabe/bortezomibe/melfalano/prednisona ou daratumumabe/bortezomibe/talidomida/dexametasona, e em pacientes idosos que receberam previamente lenalidomida/dexametasona, sem o uso de daratumumabe, ou pacientes que receberam terapia de manutenção com lenalidomida após TACTH e estão progredindo (pacientes refratários à lenalidomida). (52)

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de carfilzomibe em combinação com dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia foi avaliada por meio de uma revisão sistemática. Foram incluídos, 14 artigos, sendo 12 relatos do ECR ENDEAVOR e suas subanálises (1,68–77,79), uma revisão sistemática com meta-análise (78) e uma MAIC (80).

Na publicação pivotal do estudo ENDEAVOR, o uso de carfilzomibe + dexametasona foi capaz de prolongar significativamente a SLP frente a bortezomibe + dexametasona, reduzindo o risco de progressão da doença ou morte em 47%. Ainda, pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona apresentaram chance 2,03 vezes maior de alcançar resposta objetiva que os que fizeram uso do comparador. Nessa publicação, os dados de SG ainda estavam imaturos e por isso não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. (68) Por outro lado, análises adicionais de SG com mediana de seguimento de 37 e 44 meses indicaram que carfilzomibe + dexametasona prolongou significativamente a sobrevida dos pacientes frente a bortezomibe + dexametasona. (70,77) Na análise de maior seguimento, foi reportada uma redução do risco de morte de 24% em pacientes que receberam carfilzomibe + dexametasona. (77)

Destaca-se que a superioridade de carfilzomibe + dexametasona quando comparado a bortezomibe + dexametasona se manteve para diferentes subgrupos avaliados, sendo independente de grupos etários, *status* de risco citogenético, número de terapias prévias, tempo de recidiva, função renal e fragilidade dos pacientes. (1,69,71–74)

Em termos de QVRS, observou-se que o uso de carfilzomibe + dexametasona quando comparado a bortezomibe + dexametasona foi capaz de prolongar significativamente o tempo até deterioração dos domínios estado de saúde global, função física, náusea/vômito, EAs e sintomas neurotóxicos. (76)

Carfilzomibe + dexametasona apresentou um perfil de segurança manejável, inclusive em pacientes de diferentes subgrupos e em seguimentos de até 44 meses. (1,68–74,77)

Nas comparações indiretas, carfilzomibe + dexametasona foi o quinto regime mais seguro frente aos comparadores avaliados (dexametasona, bortezomibe, talidomida, bortezomibe + dexametasona, talidomida + dexametasona, bortezomibe + doxorrubicina lipossomal e bortezomibe + talidomida + dexametasona). Em termos de eficácia (SLP), carfilzomibe + dexametasona apresentou o menor risco de progressão da doença ou morte que seus

comparadores citados acima, sendo mencionado pelos autores como melhor terapia dupla em termos de eficácia. (78) Na comparação indireta com bortezomibe + dexametasona por até oito ciclos, carfilzomibe + dexametasona reduziu significativamente o risco de progressão da doença ou morte em 66%. (80)

Destaca-se ainda, que o estudo A.R.R.O.W. (1,84,85,87,88) que comparou a eficácia e segurança de carfilzomibe uma vez por semana (70 mg/m²) combinado com dexametasona, *versus* carfilzomibe duas vezes por semana a (27 mg/m²) mostrou que o regime terapêutico que engloba o uso de carfilzomibe uma vez por semana mostrou um perfil de risco/benefício favorável. Isso permite que seu uso seja realizado em um regime de dose de maior conveniência para o paciente com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, com manutenção da eficácia e da segurança. (1,84,85,87,88)

A avaliação econômica resultou em uma razão incremental de **R\$ R\$ 119.986** por ano de vida ajustado pela qualidade. É importante destacar que os cálculos demonstram robustez na análise de cenários e que o resultado é razoável, frente às necessidades não atendidas que esses pacientes apresentam.

Da mesma forma, a análise de impacto orçamentário resultou em incremento de R\$ 70.415.462 em três anos após a incorporação de carfilzomibe, para o tratamento de 1.283 pacientes elegíveis, levando em conta a curva de adoção descrita anteriormente.

Por fim, conclui-se que o uso de carfilzomibe + dexametasona no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia é eficaz (com ganho significativo em termos de SLP, SG e resposta) e seguro, apresentando resultados econômicos satisfatórios.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, et al. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. *Int J Hematol*. 2019;110(4):466–73.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Eng J Med*. 2011;364(11):1046–60.
3. Durie B. Concise Review of the Disease and Treatment Options: Multiple Myeloma. California: International Myeloma Foundation; 2012. 24 p.
4. Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma: Can therapy be attenuated in older patients? *Blood Rev*. 2011;25(4):181–91.
5. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, state of São Paulo: Demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120–5.
6. International Myeloma Foundation. Multiple Myeloma. 2019.
7. Durie BGM. Concise Review of the Disease and Treatment Options: Multiple Myeloma. Califórnia: International Myeloma Foundation; 2018. 28 p.
8. Kumar S, Therneau T, Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, Rajkumar S, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867–74.
9. Orłowski RZ. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials. *Semin Oncol*. 2013;40(5):634–51.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Relatório de Recomendação de Medicamento: Bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo previamente tratados. 2020.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 38 p.
12. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple

- myeloma. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:1–20.
13. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J. 2020;10(9).
 14. Fundação Ezequiel Dias. Funed Talidomida® (talidomida) [Bula]. 2019. p. 1–20.
 15. Ltda. AF. Sulfato de vincristina® (sulfato de vincristina) [Bula]. 2021. p. 1–18.
 16. Amos B, Agarwal A, Kanekar S. Imaging of Multiple Myeloma Imaging Multiple myeloma Classification Treatment Complications. Hematol Clin NA. 2016;30(4):843–65.
 17. SUN Farmacêutica. Bortezomibe® (bortezomibe) [Bula]. 2021. p. 1–38.
 18. Baxter. Genuxal® (ciclofosfamida monoidratada) [Bula]. 2021. p. 1–50.
 19. Accord Farmacêutica Ltda. Cisplatina® (cisplatina) [Bula]. 2016. 17 p.
 20. Germed Farmacêutica Ltda. Dexametasona® (dexametasona) [Bula]. 2018. p. 1–11.
 21. Zodiac. Doxopeg® (cloridrato de doxorubicina lipossomal peguilado) [Bula]. 2021. p. 1–18.
 22. Farmac L. Fauldoxo® (cloridrato de doxorubicina) [Bula]. 2017. p. 1–13.
 23. Farmacêutica B. Epósido® (etoposídeo) [Bula]. 2019. p. 1–8.
 24. Pharma A. Alkeran® (melfalano) [Bula]. 2021. p. 1–33.
 25. Brigle K, Rogers B. Pathology and Diagnosis of Multiple Myeloma. Semin Oncol Nurs. 2017;1–12.
 26. 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. 2014;15(12):e538–48.
 27. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2020.
 28. Ministério da Saúde(Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas de Mortalidade - Mieloma Múltiplo. 2019.
 29. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc.

2016 Jan;91(1):101–19.

30. Rajkumar SV. CME Information: Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2014;89(10):998–1009.
31. Durie B, Moreau P, Sonneveld P, Morgan G, Lahuerta J, Beksac M et al. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl.)(abstract 8095).
32. D’Agostino M, Zaccaria GM, Ziccheddu B, Rustad EH, Genuardi E, Capra A, et al. Early Relapse Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Characterized by Next-generation Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2020;26(18):4832–41.
33. Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, et al. Relapse after complete response in newly diagnosed multiple myeloma: implications of duration of response and patterns of relapse. *Leukemia*. 2019 Mar;33(3):730–8.
34. SHAJI K. KUMAR, THERNEAU TM, GERTZ MA. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867–74.
35. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;20–5.
36. Ministerio da Saúde. Portaria N° 708, De 6 De Agosto 2015. Ministério da Saúde. 2015;(1):2–3.
37. Baz R, Lin H, Hui A, Harvey R, Colson K, Gallop K, et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2789–97.
38. Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Unmet supportive care needs , psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psycho-Oncology*. 2011;97(February 2010):88–97.
39. Palumbo A, Petrucci MT,auta VM, Musto P, Caravita T, Barbui AM, et al. Correlation between fatigue and hemoglobin level in multiple myeloma patients: results of a cross-sectional study. *Haematol Hematol J*. 2005;90(6):858–9.
40. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. 2012;(June

2011):595–608.

41. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain - A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain*. 2001;5(4):379–89.
42. Kautio A, Haanpää M. Burden of chemotherapy-induced neuropathy — a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2011;19:1991–6.
43. MD Anderson Cancer Center. *Peripheral Neuropathy & Chemotherapy*. 2021.
44. Despiéglé N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, et al. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jan;19(1):e13–28.
45. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221–7.
46. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Percentage of total DALYs: Multiple Myeloma*. 2019.
47. MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, et al. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(4):941–9.
48. Madduri D, Pelletier C, Thomas E. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. 2021;17:503–15.
49. Perlaza JG, Aziziyeh R, Zhou A, Barbosa VDS, Amaya J, Caporale J, et al. The burden of skeletal-related events in four Latin American countries : Argentina , Brazil , Colombia , and Mexico. *J Med Econ*. 2021;24(1):983–92.
50. Pepe C, Asano E, Senna T, Asano E, Rosim RP. Impacto econômico do mieloma múltiplo no sistema privado de saúde do Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(1):9–14.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 5.2021*. 2021. p. 103.

52. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309–22.
53. Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Med Oncol.* 2010;27(Suppl. 1):S43–52.
54. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Rekhtman G, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: Subanalysis of patients with renal impairment in the phase iii MMY-3021 study. *Haematologica.* 2015;100(5):e207–10.
55. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3113–20.
56. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2609–17.
57. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince H, Harousseau J, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123–32.
58. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133–42.
59. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195–206.
60. Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica.* 2014;100(1):100–6.

61. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Kyprolis® (carfilzomibe) [Bula]. 2021. p. 1–35.
62. Ministério da Saúde (Brasil). Consulta ANVISA - Kyprolis® (carfilzomibe) - Registro. 2021.
63. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Consulta EMA - Kyprolis® (carfilzomibe). 2021.
64. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Consulta FDA - Kyprolis® (carfilzomibe). 2021.
65. Boccadoro M. Second-generation Proteasome Inhibition: What a Difference a Generation Makes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Sep;15:e13–4.
66. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
67. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
68. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27–38.
69. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017;31(6):1368–74.
70. 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*. 2017;18(10):1327–37.
71. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(10):2501–4.
72. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior

- treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017;31(1):115–22.
73. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, et al. Carfilzomib–dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(6):1364–74.
 74. Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol*. 2018;36(2):463–70.
 75. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood*. 2019;133(2):147–55.
 76. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(3).
 77. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2019;19(8):522-530.e1.
 78. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020;126(12):2791–801.
 79. Facon T, Niesvizky R, Mateos MV, Siegel D, Rosenbaum C, Bringhen S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(21):5449–59.
 80. Weisel K, Majer I, DeCosta L, Oriol A, Goldschmidt H, Ludwig H, et al. Carfilzomib and

dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(1):37–46.

81. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754–66.
82. Spencer A, Hungria VTM, Mateos M-V, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood*. 2017 Dec;130(Supplement 1):3145.
83. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 8;372(2):142–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411321>
84. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):953–64.
85. Moreau P, Stewart KA, Dimopoulos M, Siegel D, Facon T, Berenson J, et al. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Med*. 2020 May;9(9):2989–96.
86. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*. 2019 Dec;33(12):2934–46.
87. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, et al. Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J*. 2020;10(3).
88. Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, et al. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory

- multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol*. 2021 Feb;113(2):219–30.
89. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 90. Majer IM, Kumar SK, Palmer S. Time Horizons in Cost Analyses. *JAMA* [Internet]. 2019 Aug 13;322(6):582. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2747660>
 91. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2014;12(1):35. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-12-35>
 92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib: technology appraisal guidance. Technology appraisal guidance [TA427]. 2017. 25 p.
 93. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press; 2006.
 94. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Ambulatoriais (SAI/SUS). 2021.
 95. Saldanha R de F, Bastos RR, Barcellos C. Microdatasus: A package for downloading and preprocessing microdata from Brazilian Health Informatics Department (DATASUS). *Cad Saude Publica*. 2019;35(9):1–9.
 96. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Oncologia: Manual de bases técnicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 116 p.
 97. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Kyprolis (carfilzomib) - [Bula]. 2020.
 98. European Medicines Agency (EMA). Kyprolis (carfilzomib) - [Bula]. 2020.
 99. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance (TA657). 2020. 31 p.

100. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) - Carfilzomib with dexamethasone. 2017. 14 p.
101. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - Carfilzomib. 2020. p. 1–14.
102. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
103. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar;40(3):480-494.e23.
104. Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget*. 2018 May;9(34):23704–17.
105. Shah C, Bishnoi R, Jain A, Bejjanki H, Xiong S, Wang Y, et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018 Nov;59(11):2557–69.
106. Waxman AJ, Clasen S, Hwang W-T, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events. *JAMA Oncol*. 2018 Mar;4(3):e174519.
107. Zhao F, Yang B, Wang J, Zhang R, Liu J, Yin F, et al. Incidence and risk of cardiac toxicities in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with carfilzomib. *Drug Des Devel Ther*. 2018 May;Volume 12:1525–31.
108. Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R. Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1265–71.
109. Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021;[Online ahead of print].
110. Weisel K, Mateos M-V, Gay F, Delforge M, Cook G, Szabo Z, et al. Efficacy and safety

profile of deep responders to carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis from ASPIRE and ENDEAVOR. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1732–44.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PUBMED	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. ATUALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

A busca realizada até setembro de 2021 foi atualizada em novembro de 2022 utilizando as mesmas estratégias de busca e mesmas bases de dados. O número de artigos encontrados publicados a partir de setembro de 2022 e aqueles selecionados encontram-se apresentados no fluxograma abaixo (Figura 16).

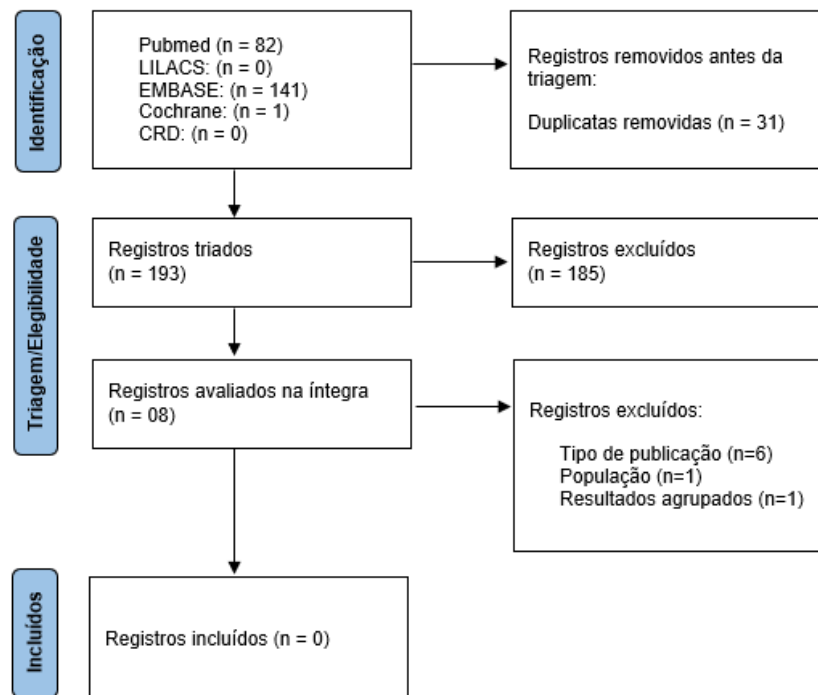


Figura 16. Fluxograma da atualização da revisão sistemática.

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (67) que, conforme apresentado na Figura 17, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

O estudo ENDEAVOR (1,68–77,79) apresentou risco de viés global incerto para os desfechos SLP, SG, resposta e segurança e alto para QVRS. A incerteza em relação ao risco de viés se deu pois não foram reportadas informações sobre o processo de alocação dos pacientes. O desenho de estudo aberto, justificado pelos autores pelas diferenças em relação aos esquemas de administração muito diversos entre os braços do estudo, não levou a risco de viés nos desfechos SLP, SG, resposta e segurança uma vez que os resultados desses foram avaliados por um comitê de revisão independente e cego quanto a alocação do tratamento e status da doença. Entretanto, como a QVRS é um desfecho subjetivo e reportado pelo paciente (não cego ao tratamento), o conhecimento sobre a intervenção administrada pode ter influenciado nos relatos e, portanto, nos resultados do desfecho, gerando um risco de viés alto.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexametazona	Bortezomibe	Carfilzomibe SLP	!	+	+	+	+	!	Low risk
2	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexametazona	Bortezomibe	Carfilzomibe SG	!	+	+	+	+	!	Some concerns
3	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexametazona	Bortezomibe	Carfilzomibe Resposta	!	+	+	+	+	!	High risk
4	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexametazona	Bortezomibe	Carfilzomibe QVRS	!	+	+	+	+	+	
5	ENDEAVOR	Carfilzomibe + dexametazona	Bortezomibe	Carfilzomibe Segurança	!	+	+	+	+	!	
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended intervention
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Figura 17. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (67)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Dhakal, 2020 (78)		
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☒ População ☒ Intervenção ☒ Grupo comparador ☒ Desfecho Opcional (recomendado): ☐ Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo	☐ Sim ☒ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? ☒ Pergunta de pesquisa da revisão ☒ Estratégia de busca ☒ Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: ☒ Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e ☐ Um plano para investigar causas de heterogeneidade ☐ Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: ☒ Explicação para incluir somente um ECR ☐ ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ☐ ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	☐ Sim ☒ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): ☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) ☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca ☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, deter também (todos os seguintes)?

() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

(x) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	☐ Sim ☒ Não	Se sim, um dos seguintes: ☐ pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir ☐ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
--	---	--

6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	☒ Sim ☐ Não	Se sim, um dos seguintes: ☒ Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos ☐ OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
--	---	--

7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	☐ Sim ☐ Sim parcial ☒ Não	Para Sim parcial: ☐ Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: ☐ Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante
---	--	--

8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	☒ Sim ☒ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): ☒ Descreveram população ☒ Descreveram intervenções ☒ Descreveram comparadores ☒ Descreveram desfechos ☒ Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ☒ Descreveram população em detalhes
--	---	--

- () Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- () Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- () Descreveram o cenário do estudo
- () Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	ECR ☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não ☐ Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ☒ Alocação não oculta, e ☒ Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)
	Ensaaios clínicos não-randomizados ☐ Sim ☐ Sim Parcial ☒ Não ☐ Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ☒ Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e ☒ Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
		Ensaaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ☐ De confusão, e ☐ De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB: ☐ Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e ☐ Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	☐ Sim ☒ Não	Para Sim: ☐ Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações, mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: ☒ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☐ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do

		estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizado Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.

15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	☐ Sim ☒ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ☐ realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	☒ Sim ☐ Não	Para SIM: ☒ Os autores relataram não conflitos de interesse OU ☐ Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (102)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Maiese <i>et al.</i>	2018	(103)	Comparador. Resultados frente a combinações com daratumumabe.
2. Moreau <i>et al.</i>	2018	(84)	Artigo sem dados para o comparador.
3. Shah <i>et al.</i>	2018	(104)	Intervenção. Agrupa resultados de carfilzomibe em monoterapia e com outras combinações.
4. Shah <i>et al.</i>	2018	(105)	População. Agrupa resultados de estudos em pacientes recém diagnosticados.
5. Waxman <i>et al.</i>	2018	(106)	Intervenção. Agrupa resultados de carfilzomibe em monoterapia e com outras combinações.
6. Zhao <i>et al.</i>	2018	(107)	Intervenção. Agrupa resultados de carfilzomibe em monoterapia e com outras combinações.
7. Moreau <i>et al.</i>	2019	(86)	Artigo sem dados para o comparador.
8. Ball <i>et al.</i>	2020	(108)	Intervenção. Agrupa resultados de carfilzomibe em monoterapia e com outras combinações.
9. Dimopoulos <i>et al.</i>	2020	(87)	Artigo sem dados para o comparador.
10. Moreau <i>et al.</i>	2020	(85)	Artigo sem dados para o comparador.
11. Arcuri <i>et al.</i>	2021	(109)	Intervenção. Agrupa resultados de carfilzomibe com outras combinações que não a de interesse.
12. Takezako <i>et al.</i>	2021	(88)	Artigo sem dados para o comparador.
13. Weisel <i>et al.</i>	2021	(110)	Artigo sem dados para o comparador.
14. Sathe <i>et al.</i>	2022	10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20029	Tipo de publicação. Resumo apresentado em congresso
15. Dimopoulos <i>et al.</i>	2022	10.1177/20406207221088458	Tipo de publicação. Revisão narrativa

16. Zhi et al.	2022	10.1080/16078454.2022.2121900	População. Pacientes recebendo primeira linha de tratamento
17. Mina et al.	2021	10.1016/S2152-2650(21)02078-4	Tipo de publicação. Resumo apresentado em congresso
18. Bhak et al.	2021	10.1016/S2152-2650(21)02317-X	Tipo de publicação. Resumo apresentado em congresso
19. Nadeem et al.	2021	10.1200/JCO.2021.39.15-suppl.E20037	Tipo de publicação. Resumo apresentado em congresso
20. Georgoulis et al.	2022	10.1016/j.critrevonc.2022.103842	Intervenção. Agrupa resultados de carfilzomibe em monoterapia e com outras combinações.
21. Dimopoulos et al.	2022	10.1016/j.clml.2022.01.011	Tipo de publicação. Revisão narrativa

ANEXO 5. RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, RELEVÂNCIA E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela 49. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos (RSMA, MAIC, ECR pivotal e análise de subgrupo).

Autor, data	Dhaka, 2020 (78)	Weisel, 2020 (80)	Dimopoulos, 2016 (68)	Chng, 2017 (69)
País onde o estudo foi realizado	-	-	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Israel, Itália, Japão, República da Coreia, Nova Zelândia, Romênia, Rússia, Cingapura, Eslováquia, Espanha, Taiwan, Tailândia, Ucrânia e Reino Unido.	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Desenho	Revisão sistemática da literatura com metanálise em rede Bayesiana	<i>Matching-adjusted indirect treatment comparisons</i> com dados dos estudos ENDEAVOR (68) e CASTOR (81,82)	ECR de fase 3, aberto (ENDEAVOR) – estudo pivotal	Análise de subgrupo pré-planejada do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com o <i>status</i> de risco citogenético dos pacientes no <i>baseline</i>
População	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário	Pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Intervenção e comparadores	Dexametasona, bortezomibe, talidomida, carfilzomibe e doxorrubicina lipossomal	Carfilzomibe, bortezomibe e dexametasona	Carfilzomibe e dexametasona <i>versus</i> bortezomibe e dexametasona	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Desfechos principais	SLP, segurança (EAs de grau 3 a 4) e custos	SLP	SLP, SG, taxa de resposta global, duração da resposta, incidência	SLP, taxa de resposta objetiva e segurança

Autor, data	Dhakal, 2020 (78)	Weisel, 2020 (80)	Dimopoulos, 2016 (68)	Chng, 2017 (69)
			de neuropatia periférica (grau ≥2) e segurança	
Resultados	EFICÁCIA • SLP (HR, IC 95%) ✓ Dexametasona: 1,0 (NA a NA) ✓ Bortezomibe: 0,65 (0,51 a 0,83) ✓ Talidomida: 0,71 (0,55 a 0,92) ✓ Bortezomibe + dexametasona: 0,65 (0,51 a 0,83) ✓ Carfilzomibe + dexametasona: 0,34 (0,25 a 0,47) ✓ Talidomida + dexametasona: 0,71 (0,55 a 0,92) ✓ Bortezomibe + doxorrubicina lipossomal: 0,36 (0,25 a 0,47) ✓ Bortezomibe + talidomida + dexametasona: 0,43 (0,29 a 0,64) SEGURANÇA • EAs esperados por paciente (mediana, IC 95%): ✓ Dexametasona: 0,8 (0,5 a 1,4) ✓ Bortezomibe: 1,0 (0,5 a 1,7) ✓ Talidomida: 1,0 (0,5 a 2,1)	• SLP (HR, IC 95%) <u>Carfilzomibe + dexametasona versus bortezomibe + dexametasona por até oito ciclos:</u> ✓ Caso base: 0,44 (0,30 a 0,66) ✓ SLP truncada em 16 meses: 0,45 (0,30 a 0,68) ✓ Todas as variáveis utilizadas foram pareadas: 0,43 (0,29 a 0,65) - Sem pareamento: 0,43 (0,30 a 0,61)	EFICÁCIA • SLP (mediana em meses, IC 95%) ✓ Carfilzomibe: 18,7 (15,6 a não estimável) ✓ Bortezomibe: 9,4 (8,4 a 10,4) ✓ HR: 0,53 (IC 95%; 0,44 a 0,65; p-valor < 0,0001) • SLP pacientes previamente tratados com bortezomibe (mediana em meses, IC 95%) ✓ Carfilzomibe: 15,6 (12,9 a não estimável) ✓ Bortezomibe: 8,1 (6,6 a 9,5) ✓ HR: 0,56 (IC 95%; 0,44 a 0,73) • SLP pacientes que não foram previamente tratados com bortezomibe (meses, IC 95%) ✓ Carfilzomibe: não estimável ✓ Bortezomibe: 11,2 (9,4 a 12,8) ✓ HR: 0,48 (IC 95%; 0,36 a 0,66) • Taxa de resposta objetiva (% IC 95%) ✓ Carfilzomibe: 77 (73 a 81) ✓ Bortezomibe: 63 (58 a 67)	EFICÁCIA • SLP (meses, IC 95%) ✓ Alto risco ➢ Carfilzomibe: 8,8 ➢ Bortezomibe: 6,0 ➢ HR: 0,646 (IC 95%; 0,453 a 0,921); p-valor = 0,0075 ✓ Risco padrão ➢ Carfilzomibe: não estimável ➢ Bortezomibe: 10,2 ➢ HR: 0,439 (IC 95%; 0,333 a 0,578); p-valor < 0,0001 ✓ Risco desconhecido ➢ Carfilzomibe: 15,4 ➢ Bortezomibe: 12,2 ➢ HR: 0,673 (IC 95%; 0,410 a 1,106); p-valor = 0,058 • Taxa de resposta objetiva (% IC 95%) ✓ Alto risco ➢ Carfilzomibe: 72,2 (62,1 a 80,8) ➢ Bortezomibe: 58,4 (48,8 a 67,6) ➢ OR: 1,85 (IC 95%; 1,03 a 3,30); p-valor = 0,0190) ✓ Risco padrão ➢ Carfilzomibe: 79,2 (74,0 a 83,8)

Autor, data	Dhokal, 2020 (78)	Weisel, 2020 (80)	Dimopoulos, 2016 (68)	Chng, 2017 (69)
	✓ Bortezomibe + dexametasona: 1,6 (1,0 a 2,4) ✓ Carfilzomibe + dexametasona: 1,7 (0,9 a 2,9) ✓ Talidomida + dexametasona: 1,8 (1,0 a 3,1) ✓ Bortezomibe + doxorubicina lipossomal: 2,0 (1,1 a 3,6) ✓ Bortezomibe + talidomida + dexametasona: 3,6 (2,2 a 5,7)		✓ OR: 2,03 (IC 95%; 1,52 a 2,72; p-valor < 0,0001) • Duração da reposta (mediana em meses, IC 95%) ✓ Carfilzomibe: 21,3 (21, 3 a não estimável) ✓ Bortezomibe: 10,4 (9,3 a 13,8) <u>SEGURANÇA:</u> <u>Duração do tratamento, mediana em semanas (amplitude interquartil)</u> ✓ Carfilzomibe: 39,9 (23,7 a 53,0) ✓ Bortezomibe: 26,8 (15,0 a 42,0) <u>EA grau ≥3 (%):</u> ✓ Carfilzomibe: 48 ✓ Bortezomibe: 36 <u>EA mais comuns grau ≥ 3 (%):</u> ✓ Carfilzomibe: anemia (14), hipertensão (9), trombocitopenia (8), pneumonia (7) ✓ Bortezomibe: anemia (10), hipertensão (3), trombocitopenia (9), pneumonia (8)	➤ Bortezomibe: 66,0 (60,2 a 71,4) ➤ OR: 1,97 (IC 95%; 1,35 a 2,86); p-valor = 0,0002) ✓ Risco desconhecido/faltante ➤ Carfilzomibe: 74,7 (64,0 a 83,6) ➤ Bortezomibe: 54,1 (40,8 a 66,9) ➤ OR: 2,51 (IC 95%; 1,24 a 5,08); p-valor = 0,0051) • Duração da reposta (mediana em meses, IC 95%) ✓ Alto risco ➤ Carfilzomibe: 10,2 (7,4 a 15,8) ➤ Bortezomibe: 8,3 (5,0 a 12,2) ✓ Risco padrão ➤ Carfilzomibe: não estimável ➤ Bortezomibe: 11,7 (9,3 a 14,9) ✓ Risco desconhecido/faltante ➤ Carfilzomibe: 21,3 (10,7 a não estimável) ➤ Bortezomibe: 11,7 (8,3 a não estimável) <u>SEGURANÇA:</u> <u>Duração do tratamento, mediana em semanas (amplitude interquartil)</u> ✓ Alto risco ➤ Carfilzomibe: 30,3 (1,0 a 93,1)

Autor, data	Dhakai, 2020 (78)	Weisel, 2020 (80)	Dimopoulos, 2016 (68)	Chng, 2017 (69)
			<u>Neuropatia periférica grau ≥ 2 (%; IC 95%)</u> ✓ Carfilzomibe: 6% (3,9 a 8,2) ✓ Bortezomibe: 32% (27,7 a 36,3) ✓ OR: 0,14 (IC 95%: 0,09 a 0,21; p-valor < 0,0001) <u>Neuropatia periférica que levou à descontinuação e redução de dose (%)</u> ✓ Carfilzomibe: 0 e 7 ✓ Bortezomibe: 2 e 62	➤ Bortezomibe: 22,0 (1,0 a 85,0) ✓ Risco padrão ➤ Carfilzomibe: 40,9 (2,0 a 108,1) ➤ Bortezomibe: 28,0 (1,0 a 106,1) ✓ Risco desconhecido/faltante ➤ Carfilzomibe: 36,9 (1,0 a 104,0) ➤ Bortezomibe: 21,3 (1,0 a 70,0) <u>EA emergente do tratamento de grau ≥3, n (%)</u> ✓ Alto risco ➤ Carfilzomibe: 68 (70,1) ➤ Bortezomibe: 70 (63,1) ✓ Risco padrão ➤ Carfilzomibe: 209 (73,9) ➤ Bortezomibe: 196 (68,3) ✓ Risco desconhecido/faltante ➤ Carfilzomibe: 62 (74,7) ➤ Bortezomibe: 39 (67,2)
Limitações	A amostra é bastante heterogênea, tanto para pacientes, quanto para as intervenções analisadas; os dados obtidos são de estudos publicados e não de dados individuais de pacientes; dados de SG não foram incluídos devido à	A mediana de tempo de acompanhamento dos dois ECRs foi diferente; dados de pacientes foram reconstituídos no estudo ENDEAVOR.	Desenho de estudo (aberto); baixo número amostral.	Desenho de estudo (aberto); apenas subtipos genéticos foram levados em consideração ao classificar os pacientes, e não foram analisados outros parâmetros; 16% dos pacientes possuíam citogenética desconhecida.

Autor, data	Dhakai, 2020 (78)	Weisel, 2020 (80)	Dimopoulos, 2016 (68)	Chng, 2017 (69)
	heterogeneidade dos tratamentos.			

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; MAIC: *matching-adjusted indirect treatment comparisons*; ITT: população com intenção de tratar; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; sc: subcutânea; iv: intravenosa; NA: não avaliado; ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 50. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos (artigos que publicaram subanálises/análises de subgrupo).

Autor, data	Dimopoulos, 2017 (70)	Ludwig, 2017 (71)	Moreau, 2017 (72)	Goldschmidt, 2018 (73)	Mateo, 2018 (74)
País onde o estudo foi realizado	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Desenho	Análise interina de SG do estudo ENDEAVOR (68)	Análise de subgrupo pré-planejada do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com a idade dos pacientes incluídos (<65 anos, 65 a 74 anos e ≥75 anos)	Análise de subgrupo do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com o número de linhas de tratamento prévio (1 linha e ≥2 linhas)	Análise de subgrupo do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com a via de administração de bortezomibe (suncutâneo e IV)	Análise de subgrupo do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com o tempo de recidiva (tardia ou precoce) após terapia imediatamente anterior.
População	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Intervenção e comparadores	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Desfechos principais	SLP, SG, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, incidência de neuropatia periférica (grau ≥2) e segurança	SLP, taxa de resposta e segurança	SLP, taxa de resposta objetiva e segurança	SLP e segurança	SLP, taxa de resposta objetiva e segurança
Resultados	EFICÁCIA • SG (mediana em meses, IC 95%) ✓ Carfilzomibe: 47,6 (42,5 a não estimável) ✓ Bortezomibe: 40,0 (32,6 a 42,4)	EFICÁCIA • SLP (meses, IC 95%) ✓ ≤ 65 anos ➢ Carfilzomibe: não estimável ➢ Bortezomibe: 9,5 ➢ HR: 0,581 (IC 95%; 0,436 a 0,774)	EFICÁCIA • SLP (meses, IC 95%) ✓ 1 linha de tratamento prévio ➢ Carfilzomibe: 22,2 ➢ Bortezomibe: 10,1 ➢ HR: 0,447 (0,330 a 0,606); p-valor < 0,0001	EFICÁCIA • SLP (mediana em meses, IC 95%) <u>População total:</u> ✓ Carfilzomibe: não estimável (14,1 a não estimável)	EFICÁCIA • SLP (mediana em meses, IC 95%) <u>Recidiva precoce:</u> ✓ Carfilzomibe: 13,9 ✓ Bortezomibe: 5,7

Autor, data	Dimopoulos, 2017 (70)	Ludwig, 2017 (71)	Moreau, 2017 (72)	Goldschmidt, 2018 (73)	Mateo, 2018 (74)
	✓ HR: 0,791 (IC 95%: 0,648 a 0,964; p-valor = 0,010)	✓ Entre 65 e 74 anos	✓ ≥ 2 linhas de tratamento prévio	✓ Bortezomibe (subcutâneo): 9,5 (8,4 a 11,2)	✓ HR: 0,598 [IC 95%: 0,423 a 0,846]; p-valor=0,0017
<u>SEGURANÇA:</u>		➢ Carfilzomibe: 15,6	➢ Carfilzomibe: 14,9	✓ HR: 0,58 (IC 95%: 0,46 a 0,72); p-valor < 0,0001	<u>Recidiva tardia:</u>
<u>EA qualquer grau (n, %):</u>		➢ Bortezomibe: 9,5	➢ Bortezomibe: 8,4	✓ Carfilzomibe: 22,2 (15,7 a não estimável)	✓ Carfilzomibe: 22,2
✓ Carfilzomibe: 457 (99%)		➢ HR: 0,528 (IC 95%; 0,382 a 0,728)	➢ HR: 0,604 (0,466 a 0,783); p-valor < 0,0001	✓ Bortezomibe (IV): 8,5 (5,7 a 13,0)	✓ Bortezomibe: 10,2
✓ Bortezomibe: 451 (99%)		✓ Entre ≥ 75 anos	• Taxa de resposta objetiva (% IC 95%)	✓ HR: 0,38 (IC 95%: 0,24 a 0,61); p-valor < 0,0001	✓ HR: 0,48,6 [IC 95%: 0,382 a 0,620]; p-valor<0,0001
<u>EA grau ≥3 (n, %):</u>		➢ Carfilzomibe: 18,7	✓ 1 linha de tratamento prévio	• Taxa de resposta objetiva (% IC 95%)	• Resposta objetiva (% IC 95%)
✓ Carfilzomibe: 377 (81%)		➢ Bortezomibe: 8,9	➢ Carfilzomibe: 81,9 (76,3–86,6)	<u>População total:</u>	<u>Recidiva precoce:</u>
✓ Bortezomibe: 324 (71%)		➢ HR: 0,383 (IC 95%; 0,227 a 0,647)	➢ Bortezomibe: 65,5 (59,0 a 71,6)	✓ Carfilzomibe: 75,8 (71,1 a 80,2)	✓ Carfilzomibe: 63,4 (54,3 a 71,9)
<u>EA graves mais comuns ≥ 2% dos pacientes (%)</u>		<u>SEGURANÇA:</u>	✓ ≥ 2 linhas de tratamento prévio	✓ Bortezomibe (subcutâneo): 64,4 (59,3 a 69,4)	✓ Bortezomibe: 49,1 (39,7 a 58,6)
✓ Carfilzomibe: pneumonia (8%), pirexia (4%), dispneia (4%), embolia pulmonar (2%) e infecção do trato respiratório superior (2%).		<u>POPULAÇÃO ≤ 65 ANOS</u>	➢ Carfilzomibe: 72,0 (65,7 a 77,7)	✓ OR: 1,78 (IC 95%: 1,27 a 2,49)	<u>Recidiva tardia:</u>
✓ Bortezomibe: pneumonia (9%), pirexia (1%), dispneia (1%), embolia pulmonar (1%), e infecção do trato respiratório superior (1%).		<u>EA grau ≥3 (n, %):</u>	➢ Bortezomibe: 59,7 (53,1 a 66,0)	✓ Carfilzomibe: 80,6 (71,8 a 87,5)	✓ Carfilzomibe: 81,8 (77,2 a 85,8)
<u>Neuropatia periférica grau ≥ 2 (n, %, IC 95%)</u>		✓ Carfilzomibe: 152 (68,2)	• Duração da reposta (mediana em meses, IC 95%)	✓ Bortezomibe (IV): 58,7 (46,7 a 69,9)	✓ Bortezomibe: 66,8 (61,5 a 71,8)
✓ Carfilzomibe: 32 (7%; 3,9 a 8,2)		✓ Bortezomibe: 131 (63,0)	✓ 1 linha de tratamento prévio	• Duração de resposta objetiva (mediana em meses, IC 95%)	<u>SEGURANÇA</u>
✓ Bortezomibe: 159 (35%; 27,7 a 36,3)		<u>EA mais comuns grau ≥ 3 reportados em ≥ 5% dos pacientes (n, %)</u>	➢ Carfilzomibe: 21.3 (17.6–NE)	<u>População total:</u>	• EA de qualquer grau, n (%)
		✓ Carfilzomibe: anemia [30 (13,5%)], hipertensão [20 (9%)], trombocitopenia [15 (6,7%)], pneumonia [15 (6,7%)]	➢ Bortezomibe: 14.1 (8.6–NE)		<u>Recidiva precoce:</u>
		✓ Bortezomibe: anemia [23 (11,1%)], hipertensão [6 (2,9%)], trombocitopenia [19 (9,1%)], pneumonia [13 (6,3%)]	✓ ≥ 2 linhas de tratamento prévio		✓ Carfilzomibe: 119 (97,5)
					✓ Bortezomibe: 112 (98,2)
					<u>Recidiva tardia:</u>

Autor, data	Dimopoulos, 2017 (70)	Ludwig, 2017 (71)	Moreau, 2017 (72)	Goldschmidt, 2018 (73)	Mateo, 2018 (74)
✓ OR: 0,139 (IC 95%: 0,092 a 0,208; p-valor < 0,0001)	✓ <u>Neuropatia periférica grau ≥ 3 (n, %)</u>	➤ Carfilzomibe: não estimável (13,9 a não estimável)	✓ Carfilzomibe: não estimável	✓ Carfilzomibe: 330 (98,5)	
<u>EAs que levaram à redução de dose:</u>	✓ Carfilzomibe: 2 (0,9%)	➤ Bortezomibe: 10,3 (9,0 a 12,2)	✓ Bortezomibe (subcutâneo): 11,1 (9,3 a 14,0)	✓ Bortezomibe: 326 (97,9)	• EA de grau ≥ 3, n (%)
✓ Carfilzomibe: 146 (32%)	✓ Bortezomibe: 6 (2,9%)	SEGURANÇA:	✓ Carfilzomibe: 21,3 (16,6 a não estimável)	<u>Recidiva precoce:</u>	
✓ Bortezomibe: 230 (50%)	POPULAÇÃO ENTRE 65 E 74 ANOS	<u>EA qualquer grau (%):</u>	✓ Bortezomibe (IV): 10,0 (6,5 a 13,9)	✓ Carfilzomibe: 84 (68,9)	
<u>EAs grau 5 relacionados ao tratamento</u>	<u>EA grau ≥ 3 (n, %):</u>	✓ 1 linha de tratamento prévio		✓ Bortezomibe: 85 (74,6)	<u>Recidiva tardia:</u>
✓ Carfilzomibe: 5 (1%)	✓ Carfilzomibe: 124 (76,1)	➤ Carfilzomibe: 97,4	SEGURANÇA	✓ Carfilzomibe: 250 (74,6)	
✓ Bortezomibe: 2 (< 1%)	✓ Bortezomibe: 128 (69,9)	➤ Bortezomibe: 98,7	• Neuropatia periférica grau ≥ 2 (%), n)	✓ Bortezomibe: 215 (64,6)	• EA que levou à descontinuação do tratamento, n (%)
	<u>EA mais comuns grau ≥ 3 reportados em ≥ 5% dos pacientes (n, %)</u>	✓ ≥ 2 linhas de tratamento prévio	<u>População total:</u>		<u>Recidiva precoce:</u>
	✓ Carfilzomibe: anemia [21 (12,9%)], hipertensão [12 (7,4%)], trombocitopenia [18 (11%)], pneumonia [11 (6,7%)]	➤ Carfilzomibe: 99,1	✓ Carfilzomibe (subcutâneo Bortezomibe: 23 (6,5)		
	✓ Bortezomibe: anemia [19 (10,4%)], hipertensão [4 (2,2%)], trombocitopenia [18 (9,8%)], pneumonia [15 (8,2%)]	➤ Bortezomibe: 97,4	✓ Bortezomibe (subcutâneo): 120 (33,3)		
	<u>Neuropatia periférica grau ≥ 3 (n, %)</u>	<u>EA grau ≥ 3 (%):</u>	OR: 0,14 (IC 95%: 0,09 a 0,22)		<u>Recidiva tardia:</u>
	✓ Carfilzomibe: 4 (2,5%)	✓ 1 linha de tratamento prévio	✓ Carfilzomibe (IV Bortezomibe: 5 (4,6)		✓ Carfilzomibe: 65 (19,4)
	✓ Bortezomibe: 14 (7,7%)	➤ Carfilzomibe: 69,8	✓ Bortezomibe (IV): 16 (21,3)		✓ Bortezomibe: 74 (22,2)
		➤ Bortezomibe: 63,9	OR: 0,18 (IC 95%: 0,06 a 0,51)		• EA que levou ao óbito, n (%)
		✓ ≥ 2 linhas de tratamento prévio	<u>População com exposição</u>		<u>Recidiva precoce:</u>
		➤ Carfilzomibe: 76,6	Qualquer EA, n (%)		✓ Carfilzomibe: 17 (15,2)
		➤ Bortezomibe: 69,9	<u>População total:</u>		✓ Bortezomibe: 13 (13,0)
		<u>EA grave (%):</u>	✓ Carfilzomibe (e: 352 (99,2)		<u>Recidiva tardia:</u>
		✓ 1 linha de tratamento prévio			✓ Carfilzomibe: 19 (7,3)
		➤ Carfilzomibe: 44,0			

Autor, data	Dimopoulos, 2017 (70)	Ludwig, 2017 (71)	Moreau, 2017 (72)	Goldschmidt, 2018 (73)	Mateo, 2018 (74)
		POPULAÇÃO ≥ 75 ANOS	➤ Bortezomibe: 31,3	✓ Bortezomibe (subcutâneo): 355 (98,6)	✓ Bortezomibe: 22 (8,3)
		<u>EA grau ≥ 3 (n, %):</u>	✓ ≥ 2 linhas de tratamento prévio	✓ Carfilzomibe: 103 (95,4)	
		✓ Carfilzomibe: 63 (81,8)	➤ Carfilzomibe: 52,8	✓ Bortezomibe (IV): 71 (94,7)	
		✓ Bortezomibe: 46 (70,8)	➤ Bortezomibe: 39,7	• Qualquer EA grau ≥ 3, n (%)	
		<u>EA mais comuns grau ≥ 3 reportados em ≥ 5% dos pacientes (n, %)</u>		<u>População total:</u>	
		✓ Carfilzomibe: anemia [16 (20,8%)], hipertensão [9 (11,7%)], insuficiência cardíaca [8 (10,4%)], linfocitopenia [8 (10,4%)]		✓ Carfilzomibe: 264 (74,4)	
		✓ Bortezomibe: anemia [3 (4,6%)], hipertensão [2 (3,1%)], insuficiência cardíaca [2 (3,1%)], linfocitopenia [2 (3,1%)]		✓ Bortezomibe (subcutâneo): 243 (67,5)	
		<u>Neuropatia periférica grau ≥ 3 (n, %)</u>		✓ Carfilzomibe : 75 (69,4)	
		✓ Carfilzomibe: 0 (0%)		✓ Bortezomibe (IV): 48 (64,0)	
		✓ Bortezomibe: 4 (6,2%)			
Limitações	Administração de terapias subsequentes podem ter prejudicado a análise de SG; heterogeneidade da população do estudo que também era pequena.	Tamanho amostral pequeno.	Tamanho amostral pequeno	Número de pacientes que receberam bortezomibe IV foi pequeno.	Tamanho amostral pequeno

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IV: intravenosa.

Tabela 51. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos (artigos que publicaram análises de subgrupo).

Autor, data	Dimopoulos, 2019 (75)	Ludwig, 2019 (76)	Osowski, 2019 (77)	Facon, 2020 (79)
País onde o estudo foi realizado	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Desenho	Análise de subgrupo dos pacientes do estudo ENDEAVOR (68) de acordo com a função renal no <i>baseline</i> (<i>clearance</i> de creatinina em ≥ 15 a <50 mL/minuto, 50 a <80 mL/minuto e ≥ 80 mL/minuto)	Análise dados de QVRS do estudo ENDEAVOR (68)	Análise pré-planejada de SG para subgrupos de pacientes do estudo ENDEAVOR (68) após 3 anos de acompanhamento	Análise de subgrupo pré-planejada do estudo ENDEAVOR (68), de acordo com <i>status</i> de saúde (saúdável e debilitado)
População	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Intervenção e comparadores	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)	Idem a Dimopoulos <i>et al.</i> , 2016. (68)
Desfechos principais	SLP, SG, taxa de resposta objetiva e segurança	QVRS	SG e segurança de acordo com subgrupos (idade, risco citogenético, exposição à bortezomibe e número de linhas de tratamentos prévios)	SLP, SG e segurança
Resultados	EFICÁCIA • SLP (mediana em meses, IC 95%) <u>Clearance de creatinina ≥ 15 a <50 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 14,9 ✓ Bortezomibe: 6,5 HR: 0,49 (IC 95%: 0,320 a 0,757)	Variação média no escore (IC 95%) • Estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 (Diferença média > 0 – favorece carfilzomibe + dexametasona) ➤ 3,51 (1,97 a 5,06); p-valor $< 0,0001$ • Domínios funcionais do EORTC QLQ-C30²	EFICÁCIA SG (mediana em meses) • <u>População ITT</u> ✓ Carfilzomibe: 47,8 ✓ Bortezomibe: 38,8 - HR: 0,761 (IC 95%: 0,633 a 0,915) • <u>Idade < 65 anos</u> ✓ Carfilzomibe: 47,8	EFICÁCIA SLP (mediana em meses) • <u>População <i>Frail</i></u> ✓ Carfilzomibe: 18,7 ✓ Bortezomibe: 6,6 - HR: 0,50 [IC 95%: 0,36 a 0,68]). • <u>População <i>Fit</i></u> ✓ Carfilzomibe: não estimável

Autor, data	Dimopoulos, 2019 (75)	Ludwig, 2019 (76)	Osowski, 2019 (77)	Facon, 2020 (79)
	<u>Clearance de creatinina 50 a <80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 18,6 ✓ Bortezomibe: 9,4 HR: 0,48 (IC 95%: 0,351 a 0,652)	➤ Capacidade física: 1,16 (–0,27 a 2,60); p-valor = 0,1120 ➤ Capacidade funcional: 1,74 (–0,30 a 3,79); p-valor = 0,0941	✓ Bortezomibe: 42,2 HR: 0,785 (IC 95%: 0,598 a 1,031)	✓ Bortezomibe: 12,2 HR: 0,512 (IC 95%: 0,331 a 0,791); p-valor = 0,0011
	<u>Clearance de creatinina ≥80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: não alcançado ✓ Bortezomibe: 12,2 HR: 0,60 (IC 95%: 0,434 a 0,827) • SG (mediana em meses, IC 95%)	• Domínios de sintomas do EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20 (Diferença média < 0 – favorece carfilzomibe + dexametasona) ➤ Fadiga: –1,89 (–3,69 a –0,10); p-valor = 0,0387 ➤ Náusea e vômito: –0,62 (–1,43 a 0,19); p-valor = 0,1362 ➤ Dor: –2,35 (–4,30 a –0,39); p-valor = 0,0186 ➤ Efeitos adversos ao tratamento: –2,33 (–3,33 a –1,33); p-valor < 0,0001 ➤ Sintomas da doença: –0,18 (–1,45 a 1,09); p-valor = 0,0002	• <u>Idade 65 e 74 anos</u> ✓ Carfilzomibe: 49,0 ✓ Bortezomibe: 36,2 HR: 0,706 (IC 95%: 0,520 a 0,958) • <u>Idade ≥ 75 anos</u> ✓ Carfilzomibe: 36,1 ✓ Bortezomibe: 23,9 HR: 0,779 (IC 95%: 0,506 a 1,199) • <u>Risco citogenético padrão</u> ✓ Carfilzomibe: não estimável ✓ Bortezomibe: 43,5 HR: 0,790 (IC 95%: 0,618 a 1,009) • <u>Alto risco citogenético</u> ✓ Carfilzomibe: 28,0 ✓ Bortezomibe: 22,7 HR: 0,811 (IC 95%: 0,580 a 1,136) • <u>1 linha tratamento prévio</u> ✓ Carfilzomibe: 51,3 ✓ Bortezomibe: 43,7 HR: 0,771 (IC 95%: 0,583 a 1,018) • <u>2 a 3 linhas de tratamento prévio</u>	SG (mediana em meses) • <u>População Frail</u> ✓ Carfilzomibe: 33,6 ✓ Bortezomibe: 21,8 HR: 0,747 (IC 95%: 0,557 a 1,003); p-valor = 0,0259 • <u>População Fit</u> ✓ Carfilzomibe: não estimável ✓ Bortezomibe: 42,2 HR: 0,654 (IC 95%: 0,402 a 1,063); p-valor = 0,0422 Taxa de reposta objetiva (%) • <u>População Frail</u> ✓ Carfilzomibe: 76 ✓ Bortezomibe: 54 • <u>População Fit</u> ✓ Carfilzomibe: 78 ✓ Bortezomibe: 70 SEGURANÇA
	<u>Clearance de creatinina ≥15 a <50 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 42,1 ✓ Bortezomibe: 23,7 HR: 0,66 (IC 95%: 0,443 a 0,989)	• FACT/GOG-Ntx ➤ 0,84 (0,40 a 1,28); p-valor = 0,0002		
	<u>Clearance de creatinina 50 a <80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 42,5 ✓ Bortezomibe: 32,8 HR: 0,83 (IC 95%: 0,626 a 1,104)	Melhora de ≥ 5 pontos do baseline para domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 (%) • Semana 12 ➤ Carfilzomibe: 30,3		
	<u>Clearance de creatinina ≥80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: não alcançado ✓ Bortezomibe: 42,3 HR: 0,75 (IC 95%: 0,554 a 1,009)			

Autor, data	Dimopoulos, 2019 (75)	Ludwig, 2019 (76)	Osowski, 2019 (77)	Facon, 2020 (79)
	• Taxa de resposta objetiva (%) <u>Clearance de creatinina ≥ 15 a < 50 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 74,1 ✓ Bortezomibe: 49,5 OR: 2,922 (IC 95%: 1,564 a 5,460) <u>Clearance de creatinina 50 a < 80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 78,5 ✓ Bortezomibe: 69,5 OR: 1,602 (IC 95%: 0,997 a 2,574) <u>Clearance de creatinina ≥ 80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 76,7 ✓ Bortezomibe: 63,0 OR: 1,935 (IC 95%: 1,239 a 3,021) • Duração da resposta (mediana em meses) <u>Clearance de creatinina ≥ 15 a < 50 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 16,6 ✓ Bortezomibe: 9,3 <u>Clearance de creatinina 50 a < 80 mL/min</u> ✓ Carfilzomibe: 17,6 ✓ Bortezomibe: 9,3	➤ Bortezomibe: 25,6 OR: 1,28 (IC 95%: 0,92 a 1,77); p-valor = 0,15 • Semana 24 ➤ Carfilzomibe: 31,9 ➤ Bortezomibe: 26,1 OR: 1,27 (IC 95%: 0,86 a 1,88); p-valor = 0,23 • Semana 36 ➤ Carfilzomibe: 32,3 ➤ Bortezomibe: 27,5 OR: 1,23 (IC 95%: 0,77 a 1,96); p-valor = 0,38 • Semana 48 ➤ Carfilzomibe: 34,3 ➤ Bortezomibe: 26,0 OR: 1,21 (IC 95%: 0,60 a 2,43); p-valor = 0,61 • Semana 60 ➤ Carfilzomibe: 30,1 ➤ Bortezomibe: 39,3 OR: 0,73 (IC 95%: 0,27 a 1,96); p-valor = 0,61 • Semana 72 ➤ Carfilzomibe: 36,6 ➤ Bortezomibe: 36,4	✓ Carfilzomibe: 39,5 ✓ Bortezomibe: 28,4 HR: 0,752 (IC 95%: 0,589 a 0,959) • <u>Expostos à bortezomibe previamente</u> ✓ Carfilzomibe: 41,8 ✓ Bortezomibe: 32,7 HR: 0,851 (IC 95%: 0,669 a 1,082) • <u>Não expostos à bortezomibe previamente</u> ✓ Carfilzomibe: não estimável ✓ Bortezomibe: 42,2 HR: 0,658 (IC 95%: 0,496 a 0,875) • <u>Expostos à lenalidomida previamente</u> ✓ Carfilzomibe: 35,4 ✓ Bortezomibe: 29,4 HR: 0,877 (IC 95%: 0,665 a 1,156) • <u>Não expostos à lenalidomida previamente</u> ✓ Carfilzomibe: 51,3 ✓ Bortezomibe: 42,2 HR: 0,684 (IC 95%: 0,535 a 0,875) • <u>Expostos e refratários à lenalidomida previamente</u>	Duração de tratamento (mediana em semanas) • <u>População Frail</u> ✓ Carfilzomibe: 36 ✓ Bortezomibe: 22 • <u>População Fit</u> ✓ Carfilzomibe: 63,4 ✓ Bortezomibe: 32,9 EA emergentes do tratamento qualquer grau (%) • <u>População Frail</u> ✓ Carfilzomibe: 100 ✓ Bortezomibe: 99 • <u>População Fit</u> ✓ Carfilzomibe: 100 ✓ Bortezomibe: 99 EA emergentes do tratamento grau ≥ 3 (%) • <u>População Frail</u> ✓ Carfilzomibe: 85 ✓ Bortezomibe: 79 • <u>População Fit</u> ✓ Carfilzomibe: 83 ✓ Bortezomibe: 64

Autor, data	Dimopoulos, 2019 (75)	Ludwig, 2019 (76)	Osowski, 2019 (77)	Facon, 2020 (79)
	<u>Clearance de creatinina ≥ 80 mL/min</u>	OR: 0,80 (IC 95%: 0,20 a 3,20); p-valor = 0,82	✓ Carfilzomibe: 29,2	EAs de interesse emergentes do tratamento de grau ≥ 3 (%)
	✓ Carfilzomibe: não alcançado		✓ Bortezomibe: 21,4	
	✓ Bortezomibe: 14,0		HR: 0,857 (IC 95%: 0,623 a 1,178)	• <u>População Frail</u>
	SEGURANÇA	Melhora de ≥ 15 pontos do baseline para domínio de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 (%)	SEGURANÇA	✓ Carfilzomibe: neuropatia periférica (2), insuficiência renal aguda (9), insuficiência cardíaca (9), doença isquêmica cardíaca (5), hipertensão pulmonar (0), hipertensão (16)
	• Duração mediana de tratamento (em semanas, IQR)	• Semana 12	EA qualquer grau (%)	✓ Bortezomibe: neuropatia periférica (9), insuficiência renal aguda (4), insuficiência cardíaca (4), doença isquêmica cardíaca (4), hipertensão pulmonar (<1), hipertensão (5)
	<u>Clearance de creatinina ≥ 15 a <50 mL/min</u>	➤ Carfilzomibe: 21,4 ➤ Bortezomibe: 16,1	✓ Carfilzomibe: 98,7	
	✓ Carfilzomibe: 36 (18 a 68)	OR: 1,43 (IC 95%: 0,98 a 2,09); p-valor = 0,07	✓ Bortezomibe: 98,9	
	✓ Bortezomibe: 21 (12 a 34)		EA grau ≥ 3 (%)	
	<u>Clearance de creatinina 50 a <80 mL/min</u>	• Semana 24	✓ Carfilzomibe: 81,9	
	✓ Carfilzomibe: 50 (25 a 87)	➤ Carfilzomibe: 22,1 ➤ Bortezomibe: 15,3	✓ Bortezomibe: 71,1	
	✓ Bortezomibe: 27 (15 a 45)	OR: 1,56 (IC 95%: 0,98 a 2,49); p-valor = 0,06	EA sério (%)	• <u>População Fit</u>
	<u>Clearance de creatinina ≥ 80 mL/min</u>	• Semana 36	✓ Carfilzomibe: 60,3	✓ Carfilzomibe: neuropatia periférica (3), insuficiência renal aguda (4), insuficiência cardíaca (4), doença isquêmica cardíaca (2), hipertensão pulmonar (3), hipertensão (17)
	✓ Carfilzomibe: 52 (26 a 103)	➤ Carfilzomibe: 20,4 ➤ Bortezomibe: 18,3	✓ Bortezomibe: 40,1	
	✓ Bortezomibe: 31 (17 a 60)		EA que levou à descontinuação do tratamento (%)	✓ Bortezomibe: neuropatia periférica (10), insuficiência renal aguda (2), insuficiência cardíaca (2), doença isquêmica cardíaca (<1), hipertensão pulmonar (0), hipertensão (2)
		OR: 1,08 (IC 95%: 0,63 a 1,86); p-valor = 0,79	✓ Carfilzomibe: 29,6	
		• Semana 48	✓ Bortezomibe: 26,5	
		➤ Carfilzomibe: 21,2 ➤ Bortezomibe: 19,2	EA que levou ao óbito (%)	
		OR: 0,91 (IC 95%: 0,41 a 2,03); p-valor = 0,84	✓ Carfilzomibe: 6,9	
			✓ Bortezomibe: 4,8	
			✓	✓

Autor, data	Dimopoulos, 2019 (75)	Ludwig, 2019 (76)	Osowski, 2019 (77)	Facon, 2020 (79)
		Semana 60 ➤ Carfilzomibe: 26,0 ➤ Bortezomibe: 28,6 OR: 1,05 (IC 95%: 0,35 a 3,09); p-valor = 0,84 • Semana 72 ➤ Carfilzomibe: 26,8 ➤ Bortezomibe: 27,3 OR: 0,79 (IC 95%: 0,17 a 3,54); p-valor = 0,85		
Limitações	Tamanho amostral pequeno; os critérios de elegibilidade não incluíram pacientes com doença renal em estágio terminal; método para avaliar a função renal poderia ter sido melhor.	Tamanho amostral pequeno; os ciclos de tratamento entre os grupos randomizados foram diferentes, e além disso, a via de administração de um dos tratamentos não é a mais usual da prática clínica atual.	Tamanho amostral pequeno	Tamanho amostral pequeno; as análises não foram pré-especificadas no início do estudo; a maneira de aferir o índice de comorbidade pode ter mudado ao longo do tempo, assim como o mesmo foi reportado pelo paciente, e não por uma avaliação do investigador; dados sobre função cardíaca dos pacientes não estava disponível ao longo do estudo.

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; ITT: população com intenção de tratar; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IV: intravenosa; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire-Core 30-item module*; FACT/GOG-Ntx: *Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale*

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	

SLP

11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
----	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------

SG

5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

Resposta

9	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

QVRS

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------

Segurança

11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
----	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

a. Diferenças entre as populações dos estudos incluídos em comparações indiretas e que não atendem à PICO para o comparador (ex: número de linhas de tratamento prévias).

b. Desenho de estudo aberto em desfecho auto reportado.

ANEXO 7. MICROCUSTEIO

1. Eventos adversos

Anemia	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10.00	R\$ 30.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4.11	R\$ 12.33	SIGTAP 06/2021	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564.45	R\$ 1,693.35	Calculado	-
CUSTO TOTAL				R\$ 1,735.68		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10.00	R\$ 30.00	SIGTAP 06/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22.00	R\$ 66.00	SIGTAP 06/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10.15	R\$ 30.45	SIGTAP 06/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75.00	R\$ 225.00	SIGTAP 06/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15.00	R\$ 45.00	SIGTAP 06/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13.61	R\$ 40.83	SIGTAP 06/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5.00	R\$ 15.00	SIGTAP 06/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5.00	R\$ 15.00	SIGTAP 06/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 06/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 06/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8.09	R\$ 8.09	SIGTAP 06/2021	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 06/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45.00	R\$ 45.00	SIGTAP 06/2021	02.12.02.001-3
CUSTO TOTAL				R\$ 564.45		

Trombocitopenia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10.00	R\$ 30.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4.11	R\$ 8.22	SIGTAP 06/2021	02.02.02.038-0
Plaquetas	100%	2	R\$ 2.73	R\$ 5.46	SIGTAP 06/2021	02.02.02.002-9
Concentrados de plaquetas	100%	3	R\$ 277.93	R\$ 833.79	SIGTAP 06/2021	03.06.02.007-6
CUSTO TOTAL				R\$ 877.47		

Custo da transfusão de plaquetas por aférese	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 06/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22.00	R\$ 22.00	SIGTAP 06/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10.15	R\$ 10.15	SIGTAP 06/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75.00	R\$ 75.00	SIGTAP 06/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	1	R\$ 15.00	R\$ 15.00	SIGTAP 06/2021	02.12.01.001-8

Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13.61	R\$ 13.61	SIGTAP 06/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5.00	R\$ 5.00	SIGTAP 06/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5.00	R\$ 5.00	SIGTAP 06/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 06/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 06/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de plaquetas por aférese	100%	1	R\$ 8.09	R\$ 8.09	SIGTAP 06/2021	03.06.02.009-2
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 06/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 70.00	R\$ 70.00	SIGTAP 06/2021	02.12.02.002-1
TOTAL				R\$ 277.93		

Constipação

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Remoção de Fecaloma	10%	1	R\$ 427.17	R\$ 42.72	SIGTAP 06/2021	04.07.02.038-1
TC abdome	40%	1	R\$ 138.63	R\$ 55.45	SIGTAP 06/2021	02.06.03.001-0
Colonoscopia	20%	1	R\$ 112.66	R\$ 22.53	SIGTAP 06/2021	02.09.01.002-9
CUSTO TOTAL				R\$ 140.70		

Neutropenia febril

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 745.67	R\$ 745.67	Tabnet, 2019	03.03.02.008-3
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10.00	R\$ 40.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4.11	R\$ 12.33	SIGTAP 06/2021	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2.73	R\$ 8.19	SIGTAP 06/2021	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	3	R\$ 5.77	R\$ 17.31	SIGTAP 06/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	3	R\$ 2.73	R\$ 8.19	SIGTAP 06/2021	02.02.02.002-9
VHS	100%	3	R\$ 2.73	R\$ 8.19	SIGTAP 06/2021	02.02.02.014-2
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 5.77	R\$ 17.31	SIGTAP 06/2021	02.02.02.013-4
Hemocultura	100%	3	R\$ 11.49	R\$ 34.47	SIGTAP 06/2021	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9.50	R\$ 28.50	SIGTAP 06/2021	02.04.03.015-3
TC de tórax	50%	1	R\$ 30.00	R\$ 15.00	SIGTAP 06/2021	02.11.02.006-0
ECG	100%	3	R\$ 5.15	R\$ 15.45	SIGTAP 06/2021	02.11.01.003-6
EAS	100%	3	R\$ 3.70	R\$ 11.10	SIGTAP 06/2021	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39.94	R\$ 19.97	SIGTAP 06/2021	02.05.01.003-2
Cultura de urina	100%	3	R\$ 5.62	R\$ 16.86	SIGTAP 06/2021	02.02.08.008-0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0.21	R\$ 2.99	BPS, 06/2021	BR0267632
Aciclovir 400mg	100%	60	R\$ 3.60	R\$ 216.22	BPS, 06/2021	BR0268372
Nistatina suspensão oral 6ml 4x/dia 14 dias	100%	60	R\$ 15.34	R\$ 920.69	BPS, 06/2021	BR0267378
Filgrastim 300mcg/ml, 1 ml	100%	7	R\$ 31.76	R\$ 222.35	BPS, 06/2021	BR0300412
CUSTO TOTAL				R\$ 2,360.79		

Neuropatia periférica

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Complexo B	100%	30	R\$ 0.04	R\$ 1.30	BPS, 06/2021	BR0272093
Duloxetina	100%	30	R\$ 2.12	R\$ 63.61	BPS, 06/2021	BR0302443
CUSTO TOTAL				R\$ 84.91		

Insuficiência cardíaca

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4.11	R\$ 4.11	SIGTAP 06/2021	02.02.02.038-0
TAP	100%	1	R\$ 2.73	R\$ 2.73	SIGTAP 06/2021	02.02.02.014-2
PTT	100%	1	R\$ 5.77	R\$ 5.77	SIGTAP 06/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	1	R\$ 2.73	R\$ 2.73	SIGTAP 06/2021	02.02.02.002-9
ECG de esforço	100%	1	R\$ 30.00	R\$ 30.00	SIGTAP 06/2021	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	100%	1	R\$ 383.07	R\$ 383.07	SIGTAP 06/2021	02.08.01.003-3
ECG	100%	1	R\$ 5.15	R\$ 5.15	SIGTAP 06/2021	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39.94	R\$ 39.94	SIGTAP 06/2021	02.05.01.003-2
TOTAL				R\$ 493.50		

Insuficiência renal aguda

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento hospitalar da insuficiência renal aguda	100%	1	R\$ 2,003.81	R\$ 2,003.81	TABNET 2018	03.05.02.004-8
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10.00	R\$ 40.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	4	R\$ 4.11	R\$ 16.44	SIGTAP 06/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.047-3
Uréia	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.012-0
Clearance de Creatinina	100%	4	R\$ 3.52	R\$ 14.08	SIGTAP 06/2021	02.02.05.002-5
Proteínas totais	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.062-7
Sódio	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	4	R\$ 2.01	R\$ 8.04	SIGTAP 06/2021	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	4	R\$ 1.85	R\$ 7.40	SIGTAP 06/2021	02.02.01.043-0
USG vias urinárias	100%	2	R\$ 24.40	R\$ 48.80	SIGTAP 06/2021	02.05.02.005-4
TOTAL				R\$ 2,197.77		

Hipercalcemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Cálcio	100%	2	R\$ 1.85	R\$ 3.70	SIGTAP 06/2021	02.02.01.021-0
Furosemida 10mg/ml x 2ml	100%	1	R\$ 0.48	R\$ 0.48	BPS 06/2021	BR267666
TOTAL				R\$ 14.18		

Hipofosfatemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
Fósforo	100%	2	R\$ 1.85	R\$ 3.70	SIGTAP 06/2021	02.02.01.043-0
TOTAL				R\$ 13.70		

Bone pain

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 06/2021	03.01.01.007-2
TOTAL				R\$ 10.00		

2. Monitoramento por ciclo – em tratamento (ciclo de 28 dias)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4.11	R\$ 4.11	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
AST	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 08/2021	02.02.01.064-3
ALT	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 08/2021	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 08/2021	02.02.01.020-1
Fosfatase alcalina	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 08/2021	02.02.01.042-2
Albumina	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Proteínas totais	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Sódio	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.021-0
Cloro	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.026-0
Glicose	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Creatinina	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
LDH	100%	1	R\$ 3.68	R\$ 3.68	SIGTAP 08/2021	02.02.01.036-8
Beta 2 microglobulina	100%	1	R\$ 13.55	R\$ 13.55	SIGTAP 08/2021	02.02.03.011-3
Imunoglobulinas séricas	100%	1	R\$ 17.16	R\$ 17.16	SIGTAP 08/2021	02.02.03.018-0
Eletroforese de proteínas séricas	100%	1	R\$ 4.42	R\$ 4.42	SIGTAP 08/2021	02.02.01.072-4
Imunoeletroforese de proteínas	100%	1	R\$ 17.16	R\$ 17.16	SIGTAP 08/2021	02.02.03.022-9
Free light chain sérico	100%	1	R\$ 0.00	R\$ 0.00	SIGTAP 08/2021	-
Proteinúria em 24 horas	100%	1	R\$ 2.04	R\$ 2.04	SIGTAP 08/2021	02.02.05.011-4
Eletroforese de proteínas urinárias	100%	1	R\$ 4.44	R\$ 4.44	SIGTAP 08/2021	02.02.05.030-0
PET-TC	100%	0.3	R\$ 2,107.22	R\$ 702.41	SIGTAP 08/2021	02.06.01.009-5
Pamidronato 90 mg IV	100%	1	R\$ 123.20	R\$ 123.20	Painel de Preços, MS	455890
CUSTO TOTAL				R\$ 926.86		

3. Monitoramento por ciclo – sem tratamento e pós progressão (ciclo de 28 dias)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	0.3	R\$ 10.00	R\$ 3.33	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2

Hemograma	100%	0.3	R\$ 4.11	R\$ 1.37	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
AST	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.064-3
ALT	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.020-1
Fosfatase alcalina	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.042-2
Albumina	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Proteínas totais	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Sódio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.021-0
Cloro	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.026-0
Glicose	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Creatinina	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
LDH	100%	0.3	R\$ 3.68	R\$ 1.23	SIGTAP 08/2021	02.02.01.036-8
Beta 2 microglobulina	100%	0.3	R\$ 13.55	R\$ 4.52	SIGTAP 08/2021	02.02.03.011-3
Imunoglobulinas séricas	100%	0.3	R\$ 17.16	R\$ 5.72	SIGTAP 08/2021	02.02.03.018-0
Eletroforese de proteínas séricas	100%	0.3	R\$ 4.42	R\$ 1.47	SIGTAP 08/2021	02.02.01.072-4
Imunoeletroforese de proteínas	100%	0.3	R\$ 17.16	R\$ 5.72	SIGTAP 08/2021	02.02.03.022-9
Free light chain sérico	100%	0.3	R\$ 0.00	R\$ 0.00	SIGTAP 08/2021	-
Proteinúria em 24 horas	100%	0.3	R\$ 2.04	R\$ 0.68	SIGTAP 08/2021	02.02.05.011-4
Eletroforese de proteínas urinárias	100%	0.3	R\$ 4.44	R\$ 1.48	SIGTAP 08/2021	02.02.05.030-0
PET-TC	100%	0.1	R\$ 2,107.22	R\$ 175.60	SIGTAP 08/2021	02.06.01.009-5
Pamidronato 90 mg IV	100%	1	R\$ 123.20	R\$ 123.20	Painel de Preços, MS	455890
CUSTO TOTAL				R\$ 332.55		

4. Monitoramento por ciclo – melhor cuidado de suporte (ciclo de 28 dias)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	0.3	R\$ 10.00	R\$ 3.33	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	0.3	R\$ 4.11	R\$ 1.37	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
AST	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.064-3
ALT	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.020-1
Fosfatase alcalina	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP 08/2021	02.02.01.042-2
Albumina	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Proteínas totais	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.062-7
Sódio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.021-0
Cloro	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.026-0
Glicose	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Creatinina	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
LDH	100%	0.3	R\$ 3.68	R\$ 1.23	SIGTAP 08/2021	02.02.01.036-8

Proteinúria em 24 horas	100%	0.3	R\$ 2.04	R\$ 0.68	SIGTAP 08/2021	02.02.05.011-4
Eletroforese de proteínas urinárias	100%	0.3	R\$ 4.44	R\$ 1.48	SIGTAP 08/2021	02.02.05.030-0
PET-TC	100%	0.1	R\$ 2,107.22	R\$ 175.60	SIGTAP 08/2021	02.06.01.009-5
Pamidronato 90 mg IV	100%	1	R\$ 123.20	R\$ 123.20	Painel de Preços, MS	455890
Cuidados prolongados em oncologia	100%	1	R\$ 1,176.97	R\$ 1,176.97	Tabnet, 2019	03.03.13.006-7
CUSTO TOTAL				R\$ 1,492.09		

5. Custo de final de vida

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Cuidados prolongados em oncologia	100%	1	R\$ 1,176.97	R\$ 1,176.97	Tabnet, 2019	03.03.13.006-7
CUSTO TOTAL				R\$ 1,176.97		