

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Pomalidomida para tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida (UAT 109)

No dia 20 de setembro de 2023, na 20ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Pomalidomida para tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de considerações por representantes da UNIDAS – União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A UNIDAS defende o posicionamento contrário nesse momento à incorporação da Pomalidomida combinada com daratumumabe, no tratamento de pacientes adultos MMRR após pelo menos uma terapia anterior (UAT 109), devido às limitações expostas na apresentação da consultoria, em especial, a ausência de estudos de acordo com a pergunta PICO definida e aos resultados que mostram que não existe diferença estatisticamente significativa de DPd versus comparadores de interesse. Na avaliação econômica, além do apontamento de que resultados publicados em congresso precisam ser avaliados com cautela para suportar uma análise de custo-minimização, as análises de sensibilidade possuem ressalvas.
- ABRAMGE, Fenasaúde, Unimed do Brasil, CMB e SINOG acompanham integralmente a manifestação da UNIDAS
- A AMB endossa a posição da ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia
- NUDECON acompanha o posicionamento da AMB e da ABHH e é favorável à incorporação.
- Fundação Procon SP se manifesta favorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

**Proposta de inclusão de daratumumabe
em combinação com pomalidomida e dexametasona (DPd) no rol da
ANS para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário,
incluindo uma linha prévia com lenalidomida**

Adicionalmente, no mieloma múltiplo recidivado/refratário (MMRR), o sequenciamento do tratamento é influenciado principalmente pelo tratamento anterior e por fatores relacionados ao paciente/doença¹⁻⁴

Critérios que afetam a escolha do tratamento em MMRR¹⁻⁴



Tratamento prévio

Tratamento prévio recebido
Resposta ou refratariedade ao tratamento prévio
Tempo e agressividade da recidiva
Tipo e gravidade dos EAs



Paciente

Idade
Performance/status de fragilidade
Comorbidades
Preferências do paciente



Avaliação de risco

Anormalidade citogenética
Status de risco
ISS
Carga da doença



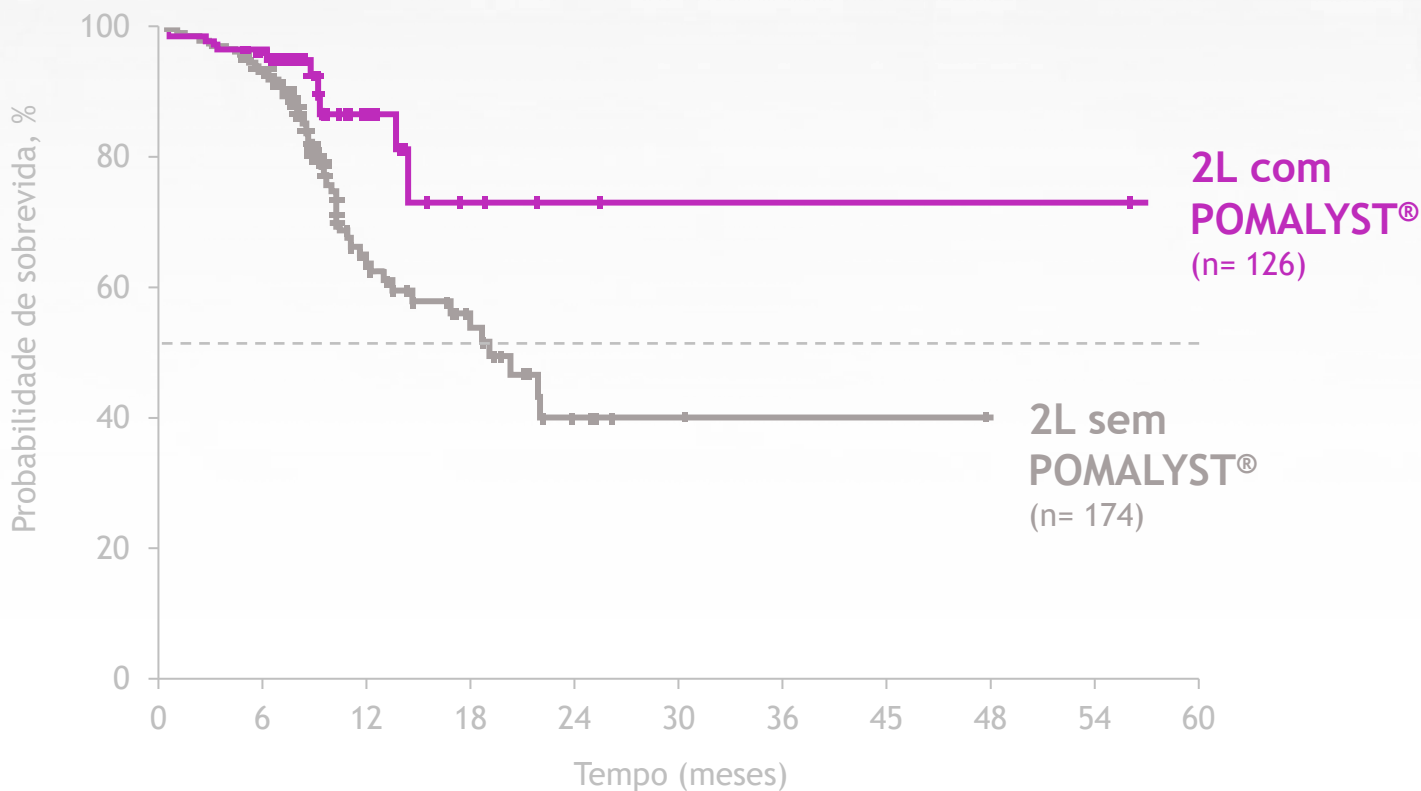
Morbidade da doença

Doença óssea
Insuficiência renal
Comorbidades

Custo-efetividade, segurança e manutenção da qualidade de vida

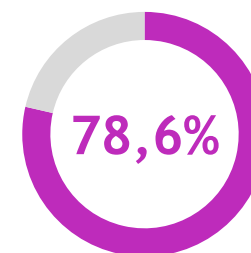
Pomalidomida sequencialmente à lenalidomida permite a estimulação imunológica contínua e tem sido associada a melhores resultados no cenário de mundo real¹

Resultados de mundo real de terapia com pomalidomide após lenalidomida em MMRR^{1*}



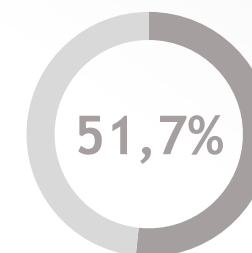
VGPR ou melhor, %

2L com pomalidomida



vs.

2L sem pomalidomida



$p < 0,0001$

% de pacientes tratados com pomalidomida 2L:

DPd - 46,8%
EPd - 10,3%
PVd/Pd e outros - 8,3%

% de pacientes tratados sem pomalidomida 2L:

DVd - 73%
DKd - 22,4%
Outros - 4,6%

* Estudo de coorte retrospectivo, observacional dos EUA, em vários locais; período de coleta de dados: 2019-2020. MMRR: Mieloma múltiplo recidivado/refratário; MR: Mundo real; VGPR: Resposta parcial muito boa; L: Linha; 1. Mark T, Falkenstein A, Kish J. Real-world outcomes of pomalidomide therapy after lenalidomide induction in relapsed/refractory multiple myeloma. Future Oncol. 2022; 18(5):553-564.

A eficácia e segurança de daratumumabe associado a pomalidomida e dexametasona foram avaliadas através do estudo de fase 3 APOLLO em pacientes com MMRR¹

Estudo APOLLO: Fase 3, multicêntrico, randomizado e aberto¹

Critérios de elegibilidade

n=308

≤18 anos

Pacientes com mieloma múltiplo R/R

ECOG 0-2

Tratamento prévio com lenalidomida e inibidor de proteassoma

Randomização 1:1 (n=304)

Estratificação:
Linhas anteriores de terapia
Estágio da doença do ISS

Pomalidomida + dexametasona

Daratumumabe + pomalidomida e dexametasona

Acompanhamento

16,9 meses
(IQR 14,4-20,6)

Desfecho primário

SLP

Desfecho secundário

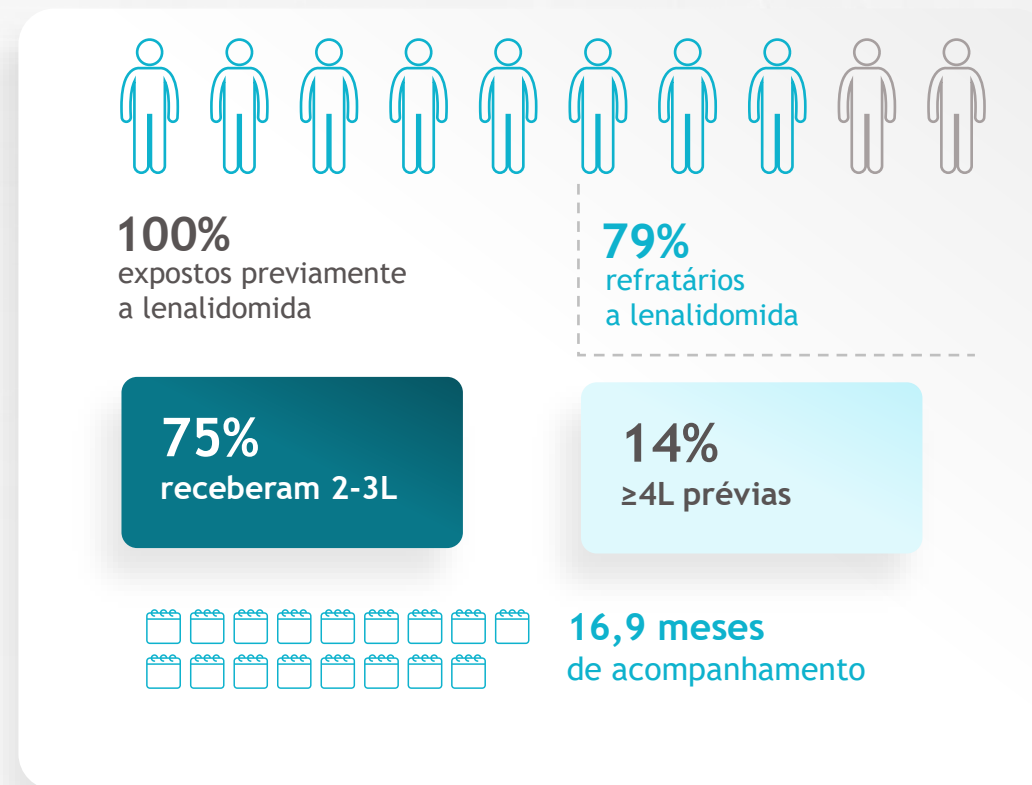
TRG VGPR CRM TR DR EAs

Adaptado de Dimopoulos, MA et al. Lancet Oncol. 2021

DPd: daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; SLP: Sobrevida livre de progressão; ISS: Sistema Internacional de Estadiamento; TRG: Taxa de resposta global; RC: Resposta completa; DRM: Doença residual mínima; DR: Duração da resposta; EAs: Eventos adversos; ECOG: Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste; ISS: Sistema Internacional de Estadiamento; IV: via intravenosa. R/R: Recidiva/Refratário; TR: tempo de resposta; 1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801-812.

O tratamento com DPd foi estudado em uma população com MMRR que recebeu ≥ 2 L de tratamentos anteriores, 100% exposta e 79% refratária a lenalidomida¹

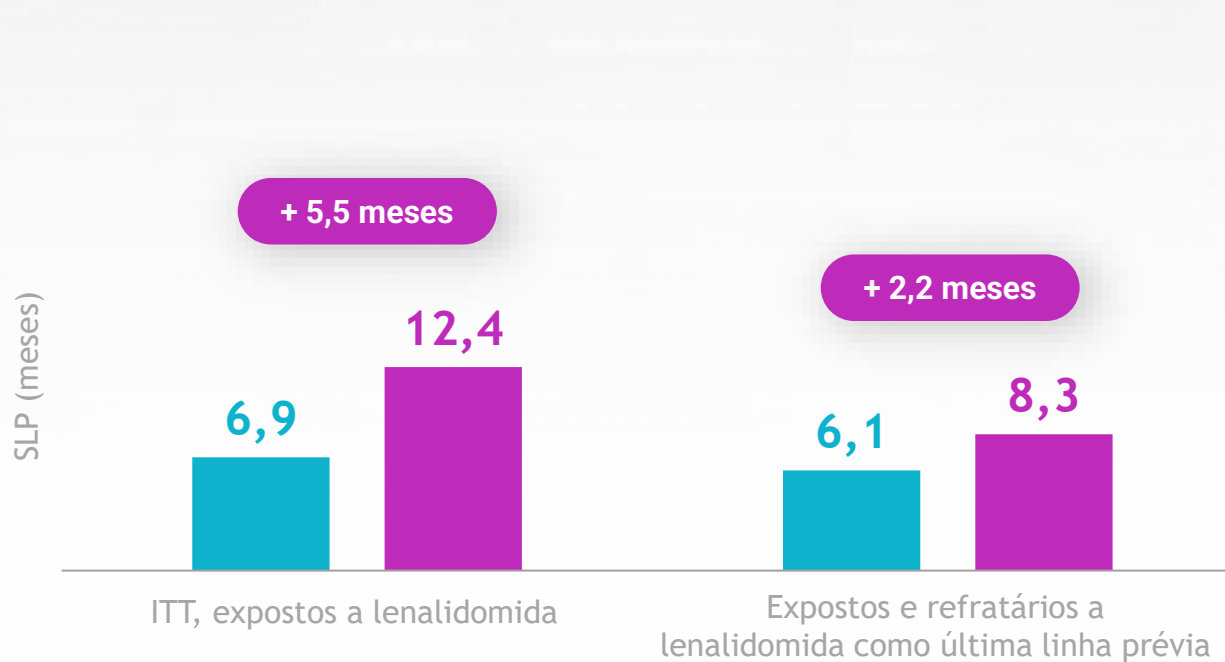
Estudo APOLLO ¹	DPd (n=151)	Pd (n=153)
Mediana de linhas prévias, n°	2 (2-3; 1-5)	2 (2-3; 1-5)
1 linha de tratamento prévio, %	11	12
2-3 linhas de tratamentos prévios, %	75	74
≥ 4 linhas de tratamentos prévios, %	14	14
Transplante de células tronco prévio, %	60	53
Refratário a lenalidomida, %	79	80
Refratário a IP, %	47	49
Refratário a lenalidomida e IP, %	42	42



DPd: daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; Pd: Pomalyst® (pomalidomida) + dexametasona; MMRR: Mieloma múltiplo recidivado/refratário; TRO: taxa de resposta objetiva; L: linha; ITT: população com intenção de tratar;
1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801-812;

DPd reduziu em 40% o risco de progressão da doença e aumentou em 23% a TRG em uma população previamente exposta à lenalidomida¹

SLPm do estudo APOLLO¹

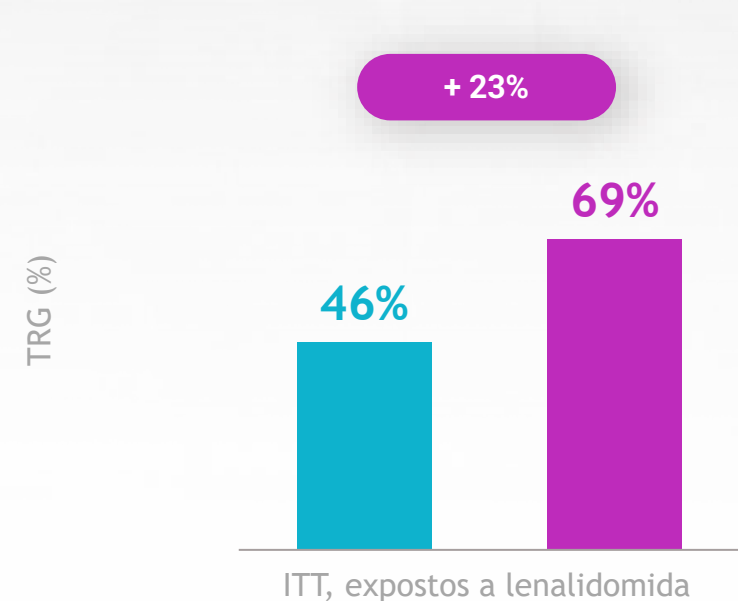


HR = 0,63 (IC 95% 0,47-0,85)
 $p < 0,0018$

HR = 0,67 (IC 95% 0,47-0,95)

● DPd ● Pd

TRG do estudo APOLLO¹



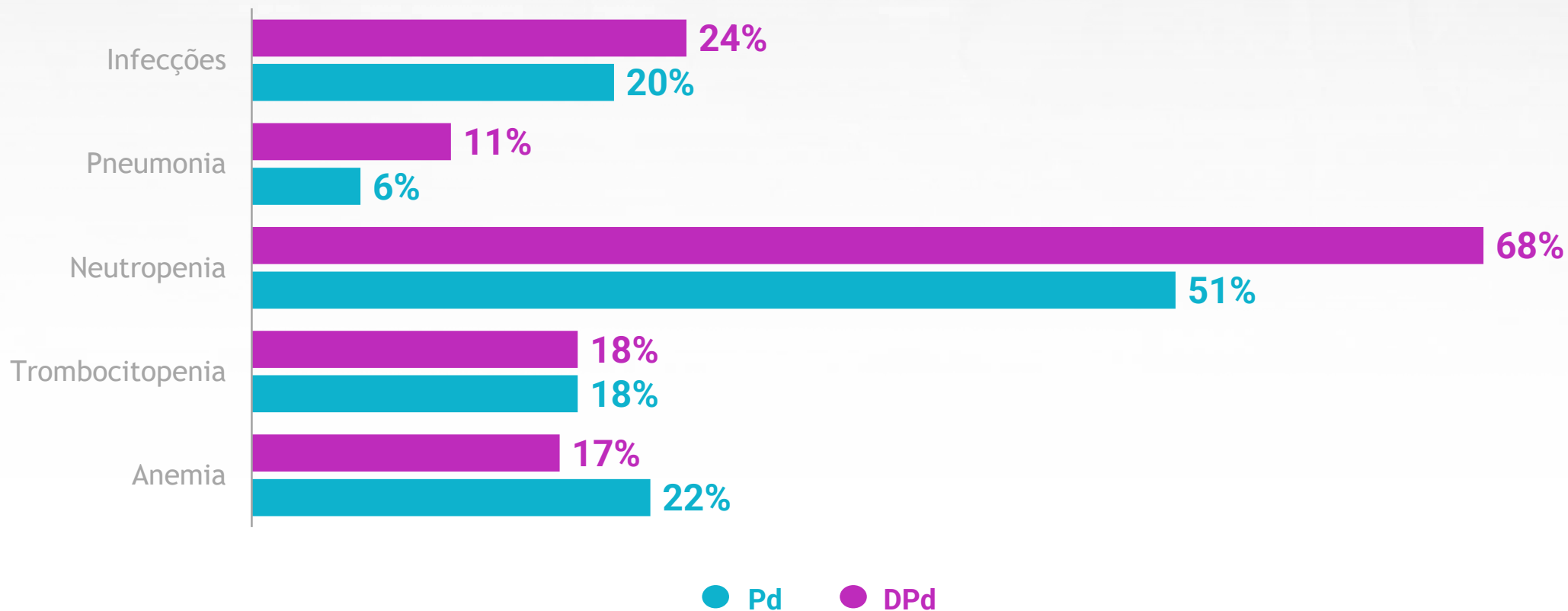
OR: 2,7 (IC 95% 1,7-4,4)
 $p < 0,0001$

Adaptado de Dimopoulos, MA et al. Lancet Oncol. 2021

DPd: daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; MMRR: mieloma múltiplo refratário/recidivado; Pd: POMALYST® (pomalidomida) + dexametasona; SLPm: sobrevida livre de progressão; L: linha; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ITT: população com intenção de tratar; NA: não atingido; 1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801-812;

O perfil de segurança em ambos os estudos foi consistente com os eventos conhecidos, sem novo sinal de segurança observado¹

APOLLO¹
Eventos adversos (Grau 3/4)



Adaptado de Dimopoulos, MA et al. Lancet Oncol. 2021

DPd: Pomalidomida + daratumumabe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; 1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801-812; 2. Bahlis, NJ, Siegel DS, Schiller GJ, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab immediately after lenalidomide-based treatment in patients with multiple myeloma: updated efficacy, safety, and health-related quality of life results from the phase 2 MM-014 trial. Leukemia & Lymphoma. 2022; 63(6):1407-1417.

Daratumumabe em combinação com pomalidomida e baixa dose de dexametasona (DPd) em pacientes com MMRR foi avaliado pelo estudo de fase 2 MM-014¹

Evidência adicional

Estudo MM-014: Fase 2, multicêntrico, multinacional, não randomizado e aberto¹

Crítérios de elegibilidade

≥ 18 anos

Pacientes com mieloma múltiplo R/R

DP durante ou após a última terapia antimieloma;

ECOG 0-2

Tratamento prévio com lenalidomida (2 ciclos consecutivos recentes)

Sem randomização (n=224)

Daratumumabe + Pomalidomida e dexametasona (DPd) (n=112)

Acompanhamento

Desfecho primário

TRG

Desfecho secundário

SLP

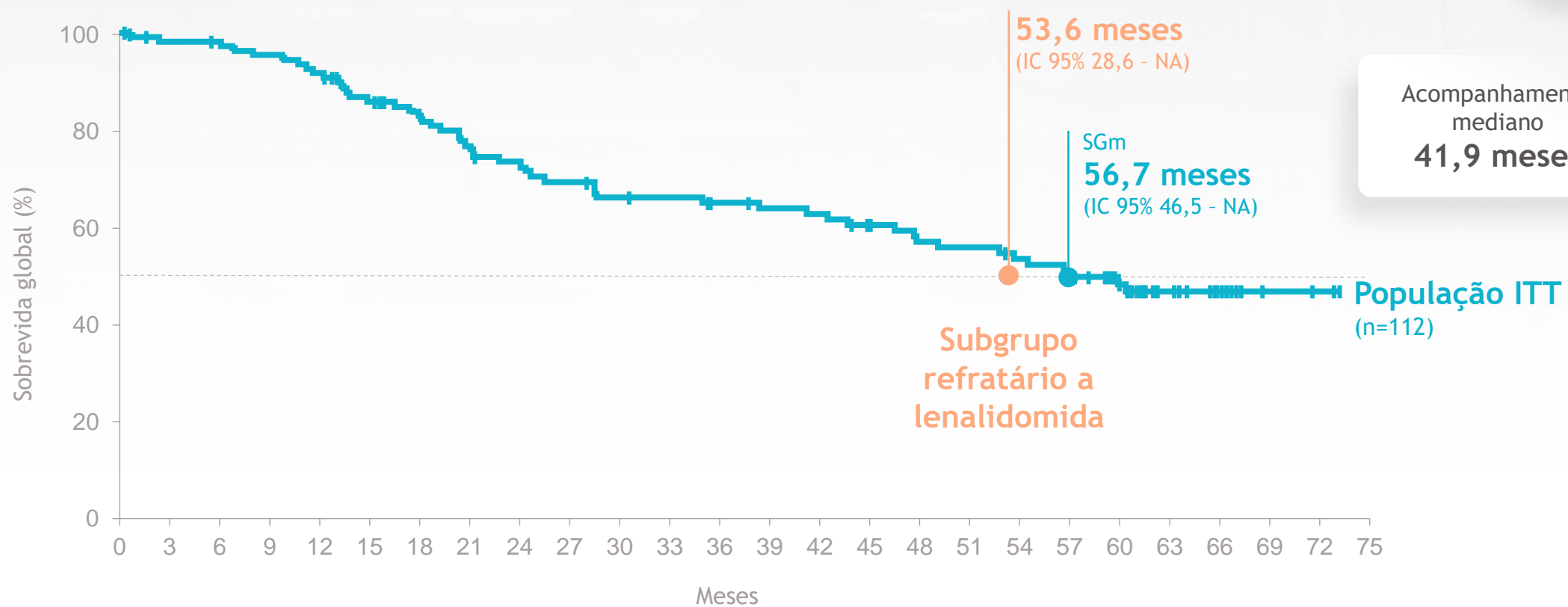
EAs

Adaptado de Bahlis NJ et al. Leuk Lymphoma. 2022

Coorte A: Pacientes que receberam 2 linhas de tratamento prévio; Coorte B: Pacientes que receberam 1 ou 2 linhas de tratamento prévio. Coorte C: Apelas pacientes japoneses que que receberam 1 ou 2 linhas de tratamento prévio. DP: Doença em progressão; D-Pd: daratumumabe +pomalidomida + dexametasona. EAs: Eventos adversos; ECOG: Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste; IV: via intravenosa. R/R: Recidiva/Refratário; TRG: Taxa de resposta global; SLP: Sobrevida livre de progressão. 1. Bahlis NJ, Siegel DS, Schiller GJ, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab immediately after lenalidomide-based treatment in patients with multiple myeloma: updated efficacy, safety, and health-related quality of life results from the phase 2 MM-014 trial. Leuk Lymphoma. 2022; 63(6):1407-1417.

DPd demonstrou SGM favorável na população ITT e em pacientes refratários a lenalidomida¹

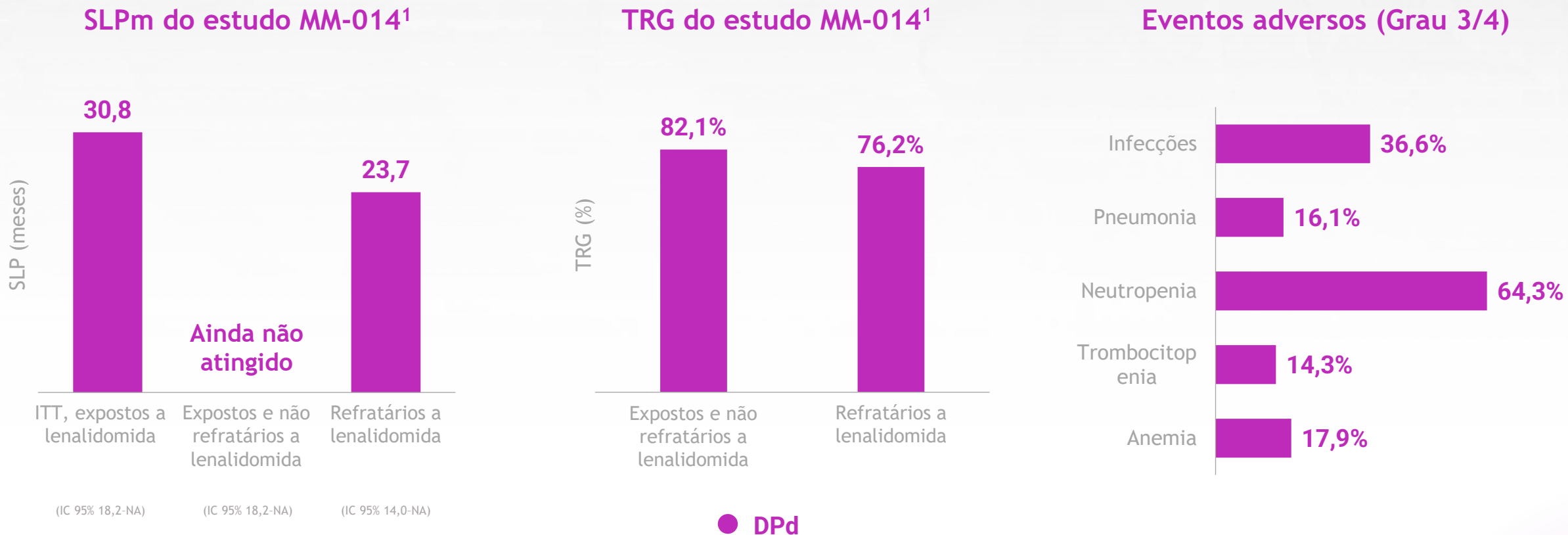
Evidência adicional



IC: Intervalo de confiança; ITT: Intenção de tratar; NA: Não alcançado; SGM: Sobrevida global mediana; DPd: Daratumumabe + pomalidomide + dexametasona; 1. Bahlis NJ, Smaras C, Reece D, et al. Pomalidomide, daratumumab, and dexamethasone after lenalidomide treatment in patients with P882 relapsed or refractory multiple myeloma: final overall survival analysis of the phase 2 MM-014 study. Presented at the European Hematology Association (EHA) Congress 2023; June 8-11, 2023; Frankfurt, Germany.

DPd apresentou SLPm de 23,7 meses, taxa de resposta global de 76,2% em uma população previamente exposta e refratária a lenalidomida e um perfil de segurança consistente¹

MM-014: Pacientes receberam 1L (62,5%) e 2L (37,5%) prévias



Adaptado de Bahlis NJ et al. Leukemia & Lymphoma. 2022

DPd: Pomalidomida + daratumumabe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; 1. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801-812; 2. Bahlis, NJ, Siegel DS, Schiller GJ, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab immediately after lenalidomide-based treatment in patients with multiple myeloma: updated efficacy, safety, and health-related quality of life results from the phase 2 MM-014 trial. Leukemia & Lymphoma. 2022; 63(6):1407-1417.

Qual a importância de pomalidomida no contexto do MMRR?



Os regimes com **pomalidomida** são os únicos que foram **estudados de forma robusta e extensiva** no cenário MMRR após uso de lenalidomida.



A combinação DPd, um anti-CD38 (daratumumabe) com um IMiD (pomalidomida), tem ação sinérgica, além de representar uma troca de geração que permite a estimulação imunológica contínua em pacientes expostos a lenalidomida.

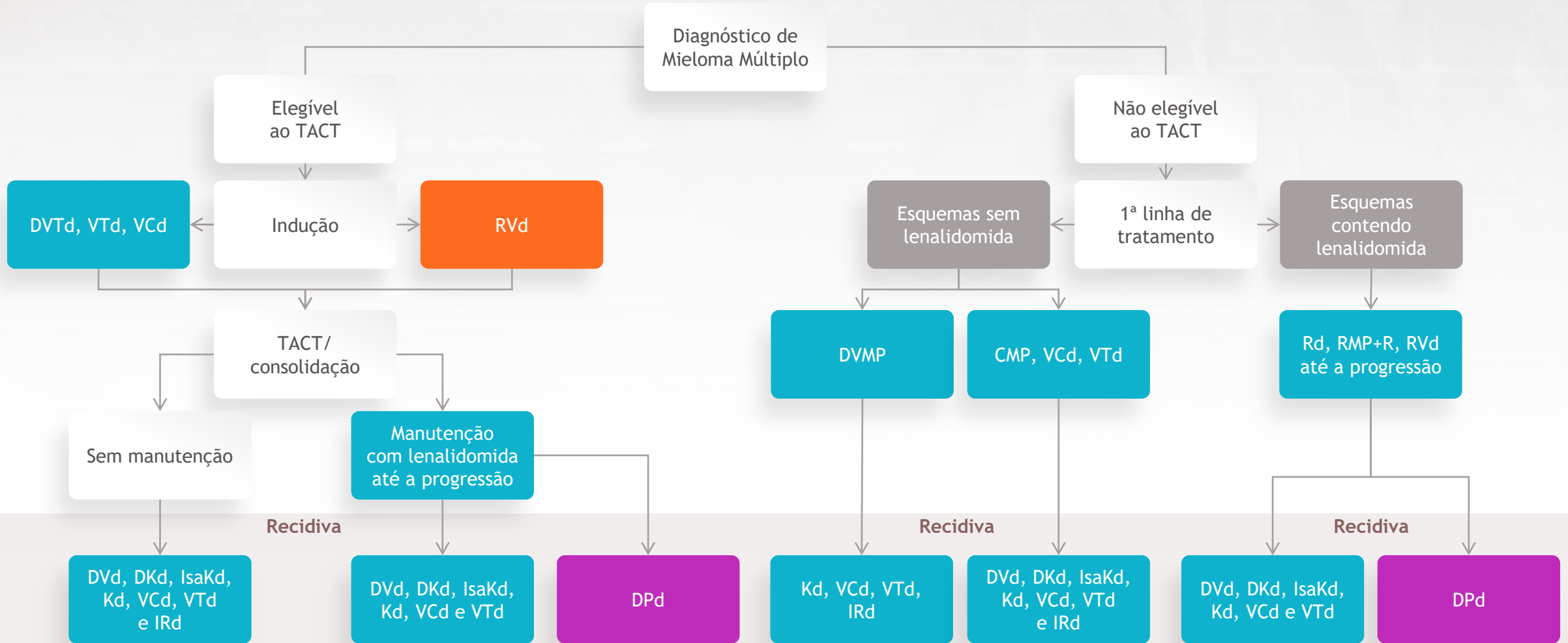


A combinação DPd proporciona um perfil de segurança bem estabelecido e manejável com ajuste de dose e com baixas taxas de descontinuação, sendo uma opção para diferentes perfis de pacientes, para os quais outras combinações disponíveis podem não ser viáveis.



As combinações dos regimes PVd e DPd fornecem opções de administração convenientes para pacientes (terapia oral + subcutânea), reduzindo custos diretos e indiretos relacionados a terapias infusionais utilizadas no tratamento do MMRR.

Linha de cuidado proposta



● Não consta no ROL de procedimentos ANS

● Consta no ROL de procedimentos ANS

● Tecnologia proposta

Proposta de DUT

Pomalidomida em combinação com daratumumabe e dexametasona (DPd) para tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.

Parecer Técnico Científico

Definição dos comparadores



Regimes indicados em *guideline* internacional para o contexto pós-lenalidomida



Regimes estudados em contexto pós-lenalidomia



Regimes reembolsados pelo sistema suplementar de saúde para a mesma indicação terapêutica



Exclusão de esquemas com lenalidomida, dado sua indicação de uso até progressão da doença e consequente refratariedade



Validação com especialistas para definição dos regimes mais importantes no cenário avaliado

Regimes presentes no Rol + regimes/medicamentos com cobertura obrigatória (oncológicos IV)



Exclusão de regimes como VCd, VTd e Vd que não foram estudados para um contexto de MMRR pós-lenalidomida



Exclusão de regimes com lenalidomida (RVd, Rd, IRd, KRd), considerando refratariedade



**Comparadores definidos:
DVd, DKd, IsaKd e Kd**



População (P)

pacientes adultos com Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário que receberam pelo menos um tratamento anterior incluindo lenalidomida



Intervenção (I)

PVd - Pomalidomida em combinação com daratumumabe e dexametasona



Comparadores (C)

Não foram definidos comparadores para aumentar a sensibilidade da busca



Desfechos (Outcomes - O)

Sobrevida global e Sobrevida livre de progressão
Resposta global, desfechos relatados pelo paciente (PROs), eventos adversos graves e não graves



Desenho de estudo (Study design - S)

Revisões sistemáticas de literatura com metanálise e/ou ECRs fase III

Revisão de literatura - Fluxograma de seleção dos estudos



Revisão de literatura - Fluxograma de seleção dos estudos

Duas publicações foram selecionadas, ambas referentes ao estudo pivotal de DPd

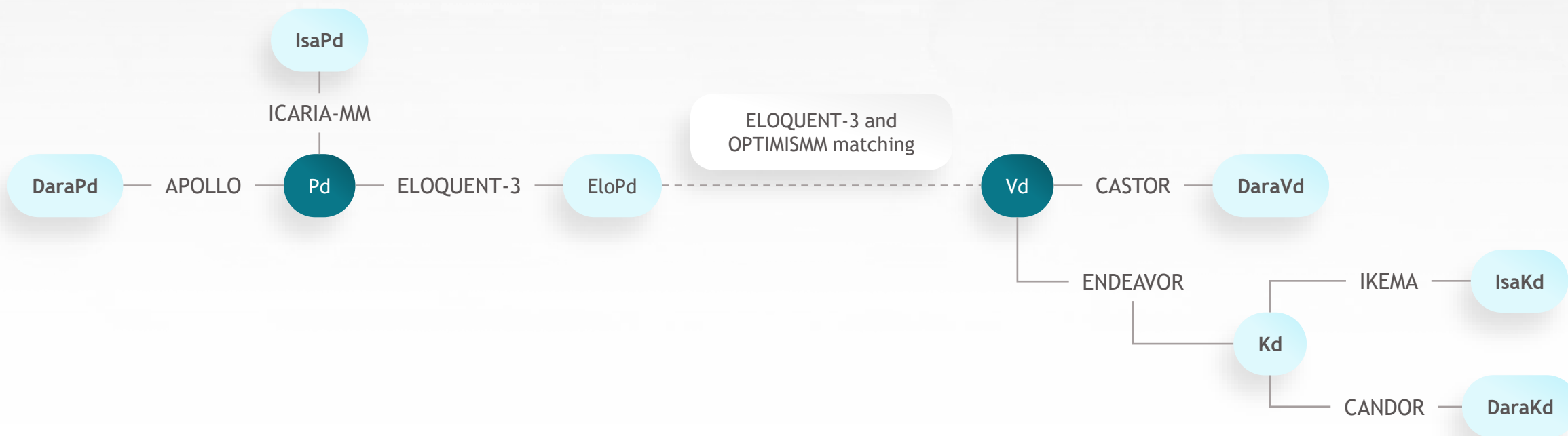
Autor, ano	Dimopoulos, 2021 (Estudo APOLLO; NCT03180736)
Nome do estudo	ECR fase III
População	Pacientes adultos com pelo menos uma linha anterior de terapia com lenalidomida e um inibidor de proteassoma com resposta parcial ou melhor a uma ou mais linhas anteriores de terapia antimieloma ou refratários a lenalidomida em caso de apenas uma linha anterior de tratamento.
Intervenção e comparadores	DPd vs. Pd
Principais resultados	<u>Desfecho SLP</u> : DPd vs. Pd: HR: 0,63 (IC95% 0,47 a 0,85)

Desfecho

DPd vs. Pd

Sobrevida livre de progressão	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta
Resposta global	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ Alta
Eventos adversos	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada
Desfechos relatados pelo paciente (PROs)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada

Metanálise - Melhor evidência disponível comparando DPd vs. tratamentos de interesse



DPd não apresentou diferença estatística em SLP *versus* os comparadores de interesse dessa submissão

Matriz pareada para sobrevivência livre de progressão 24 semanas em diante - modelo FE

HR (IC 95%) Linha vs Coluna	Pd	Vd	Kd	DaraPd	DaraVd	IsaKd	DaraKd
Pd	-	0,99 (0,51, 1,94)	1,88 (0,94, 3,76)	1,59 (1,18, 2,14)	1,67 (0,75, 3,77)	3,55 (1,51, 8,36)	3,19 (1,52, 6,74)
Vd	1,01 (0,52, 1,95)	-	1,89 (1,55, 2,30)	1,60 (0,77, 3,28)	1,68 (1,06, 2,68)	3,56 (2,06, 6,16)	3,20 (2,29, 4,49)
Kd	0,53 (0,27, 1,06)	0,53 (0,44, 0,64)	-	0,85 (0,40, 1,79)	0,89 (0,54, 1,47)	1,88 (1,13, 3,14)	1,70 (1,29, 2,23)
DaraPd	0,63 (0,47, 0,85)	0,63 (0,30, 1,30)	1,18 (0,56, 2,52)	-	1,05 (0,45, 2,51)	2,23 (0,90, 5,53)	2,00 (0,90, 4,50)
DaraVd	0,60 (0,27, 1,34)	0,60 (0,37, 0,94)	1,13 (0,68, 1,85)	0,95 (0,40, 2,24)	-	2,12 (1,03, 4,34)	1,91 (1,08, 3,38)
IsaKd	0,28 (0,12, 0,66)	0,28 (0,16, 0,49)	0,53 (0,32, 0,88)	0,45 (0,18, 1,11)	0,47 (0,23, 0,97)	-	0,90 (0,50, 1,61)
DaraKd	0,21 (0,15, 0,66)	0,31 (0,22, 0,44)	0,59 (0,45, 0,77)	0,50 (0,22, 1,11)	0,52 (0,30, 0,93)	1,11 (0,62, 1,99)	-

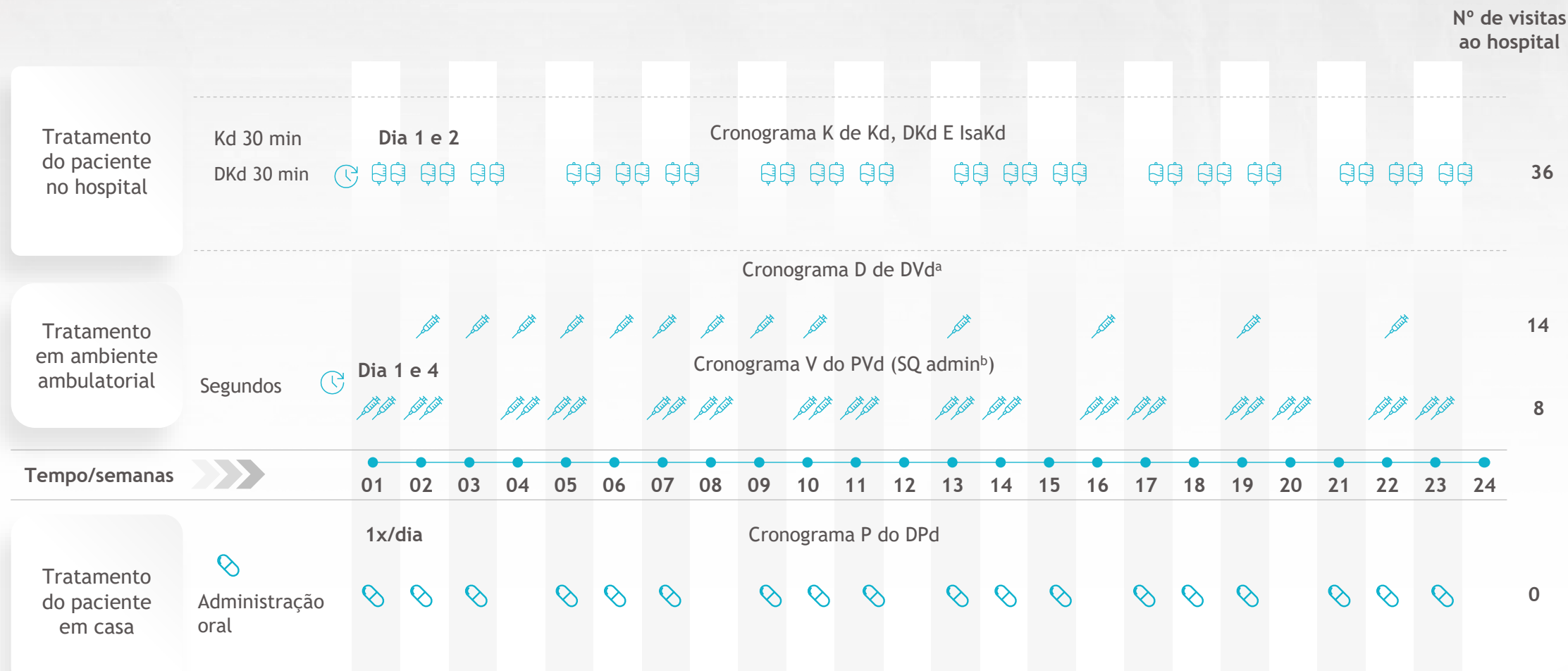
* Valor de HR em negrito mostra diferença estatisticamente significativa favorecendo DPd

Análise custo-minimização

Análise de custo-minimização de DPd no tratamento do MMRR

População em estudo	Pacientes com MMRR, que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia contendo lenalidomida
Tipo de análise	Análise de Custo-minimização
Tecnologia proposta	DPd (pomalidomida, daratumumabe e dexametasona)
Comparadores	DVd, DKd, IsaKd e Kd
Perspectiva	Sistema de Saúde suplementar
Horizonte temporal	Caso base: 12 meses
Custos considerados	Custos diretos médicos: custo dos medicamentos, custo de administração (honorários + taxa de sala)
Preço	Preço Fábrica 18%, exceto para aqueles medicamentos desonerados pelo convenio 132/21 que alterou o Convenio 162/64
Análise de cenário	Horizontes temporais: 6, 12, 18 e 24 meses e SLPm Análise sem desperdício de dose

Sendo um regime que combina duas terapias orais e uma terapia subcutânea, o PVd reduz a carga de administração e a necessidade de visitas hospitalares regulares

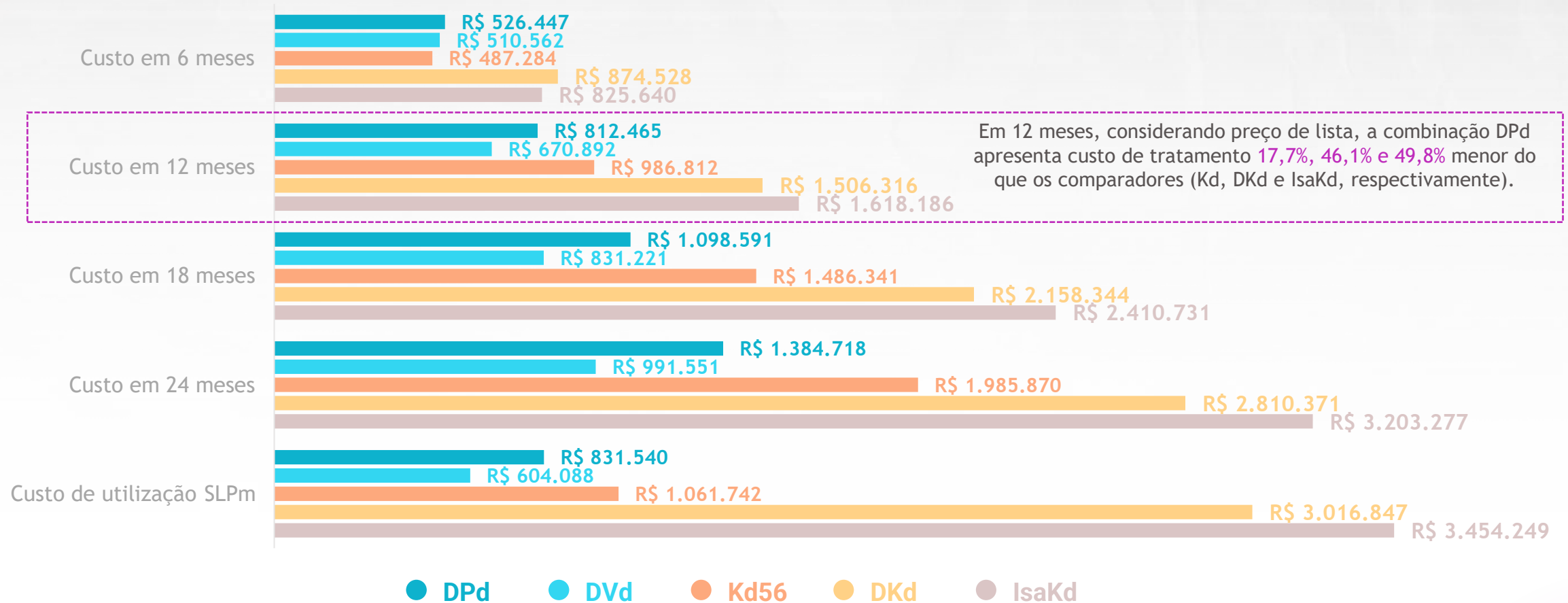


A utilização de recursos de saúde sob o regime PVd compara-se favoravelmente com outras terapias utilizadas em MMRR em 2L, incluindo DRD, DVd e Kd

D: Daratumumabe; DRd: Daratumumabe/Revlimid/dexametasona; DVd: Daratumumabe/Bortezomibe/dexametasona; HRS: Horas; IV: Intravenoso; K: Carfilzomibe; Kd: Carfilzomibe/dexametasona; P: Imnovid; PVd: Imnovid/Bortezomibe/dexametasona; Rd: Revlimid/dexametasona; QS: subcutâneo; V: Bortezomibe

O tratamento com DPd é custo-minimizador em comparação a quase todos os competidores

Custos de tratamento em diferentes horizontes temporais



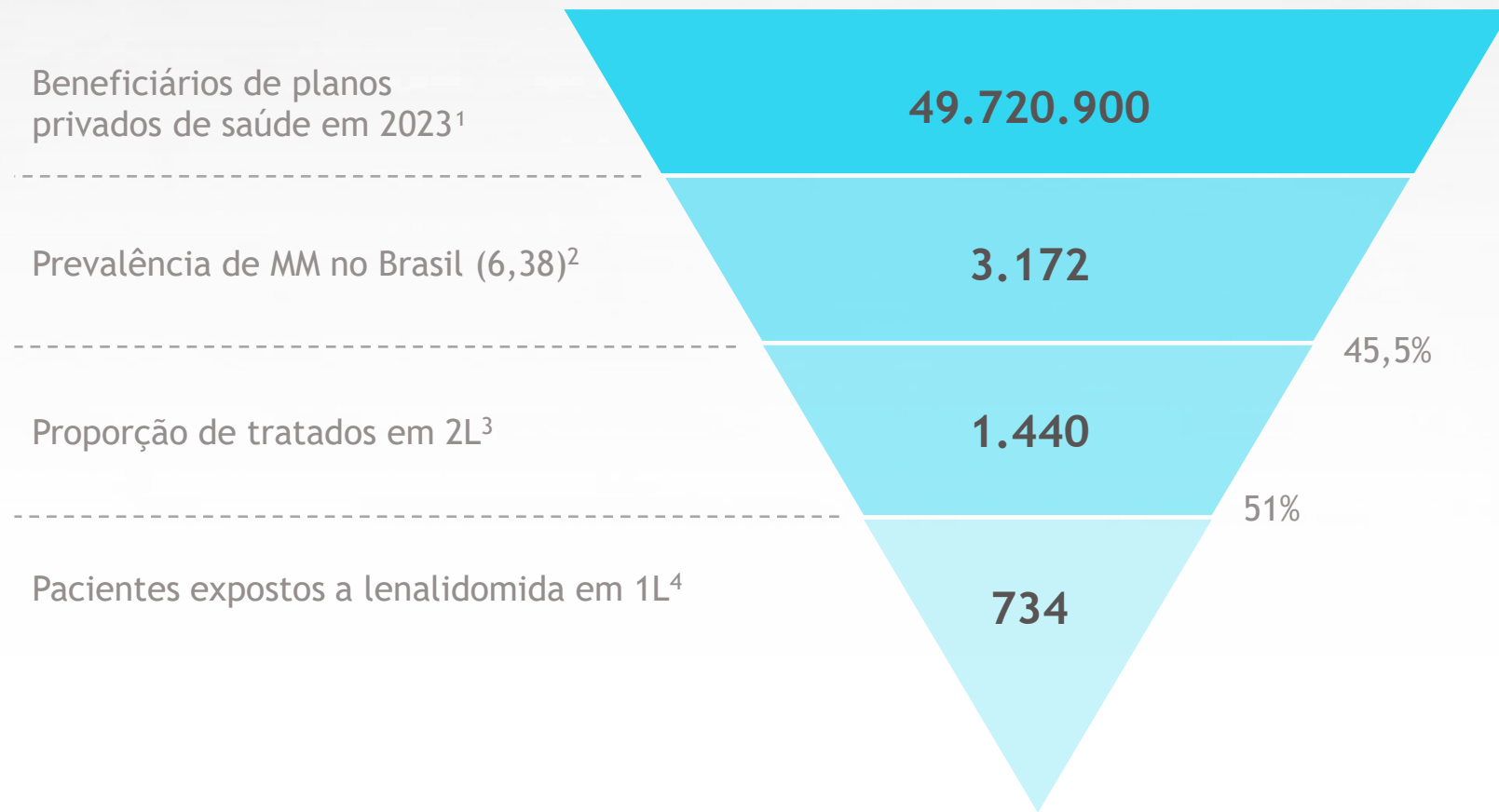
Os resultados se mantêm quando avaliados na análise de cenário sem desperdício

Análise de impacto orçamentário

Análise de impacto orçamentário em 5 anos de PVd no tratamento do MMRR

População em estudo	Pacientes com MMRR, que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia contendo lenalidomida.
Tipo de análise	Análise de Impacto Orçamentário (AIO)
Tecnologia proposta	DPd (pomalidomida, daratumumabe e dexametasona)
Comparadores	DVd, DKd, IsaKd e Kd
Perspectiva	Sistema de Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos
Custos considerados	Custos diretos médicos: custo dos medicamentos, custo de administração (honorários + taxa de sala)
Análise de sensibilidade	Variação das estimativas epidemiológicas (% de tratados em 2L e % tratamento prévio com lenalidomida)
Análise de cenário	Análise sem desperdício de dose

Em torno de 734 pacientes poderão se beneficiar com DPd através da saúde suplementar no Brasil¹⁻⁴



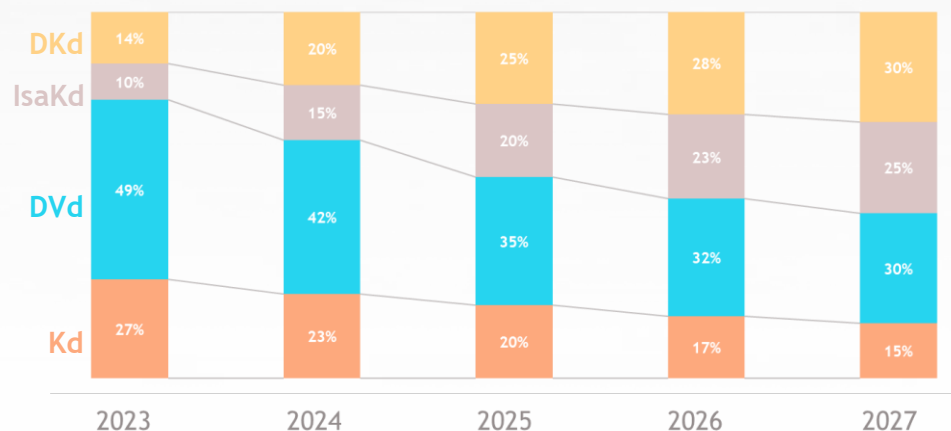
1º ano de tratamento

734 pacientes

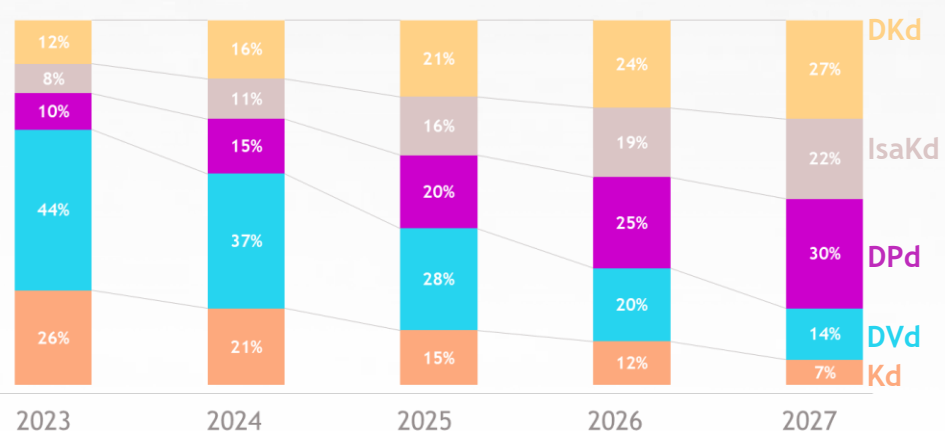
elegíveis para o tratamento com DPd, que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia com lenalidomida

Market share - Estimativa de participação no mercado no cenário atual e após incorporação de DPd

Cenário atual



Cenário com PVd



Premissas validadas com especialistas:

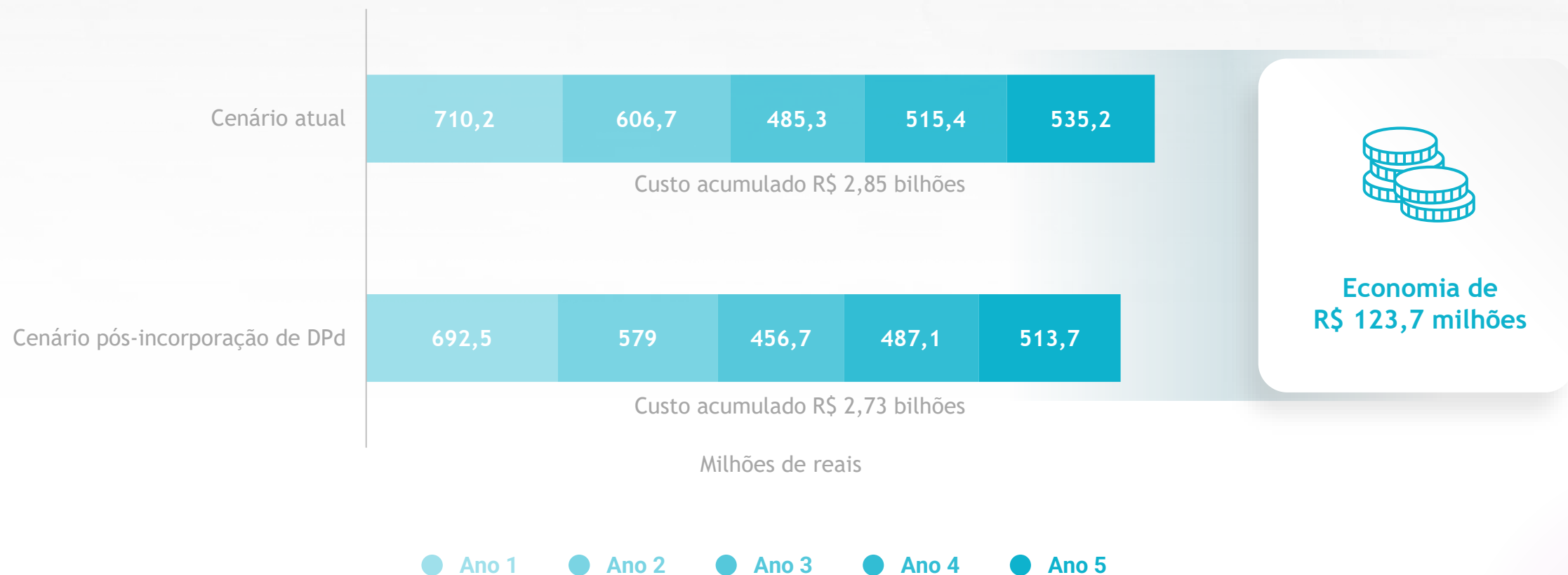
- Tendência de crescimento dos esquemas mais recentes (DKd e IsaKd).

Premissas validadas com especialistas:

- Menor crescimento dos esquemas mais recentes (DKd e IsaKd).
- Crescimento de participação de PVd se dará principalmente com a redução de share dos esquemas mais antigos e de menor custo de tratamento (DVd e Kd).

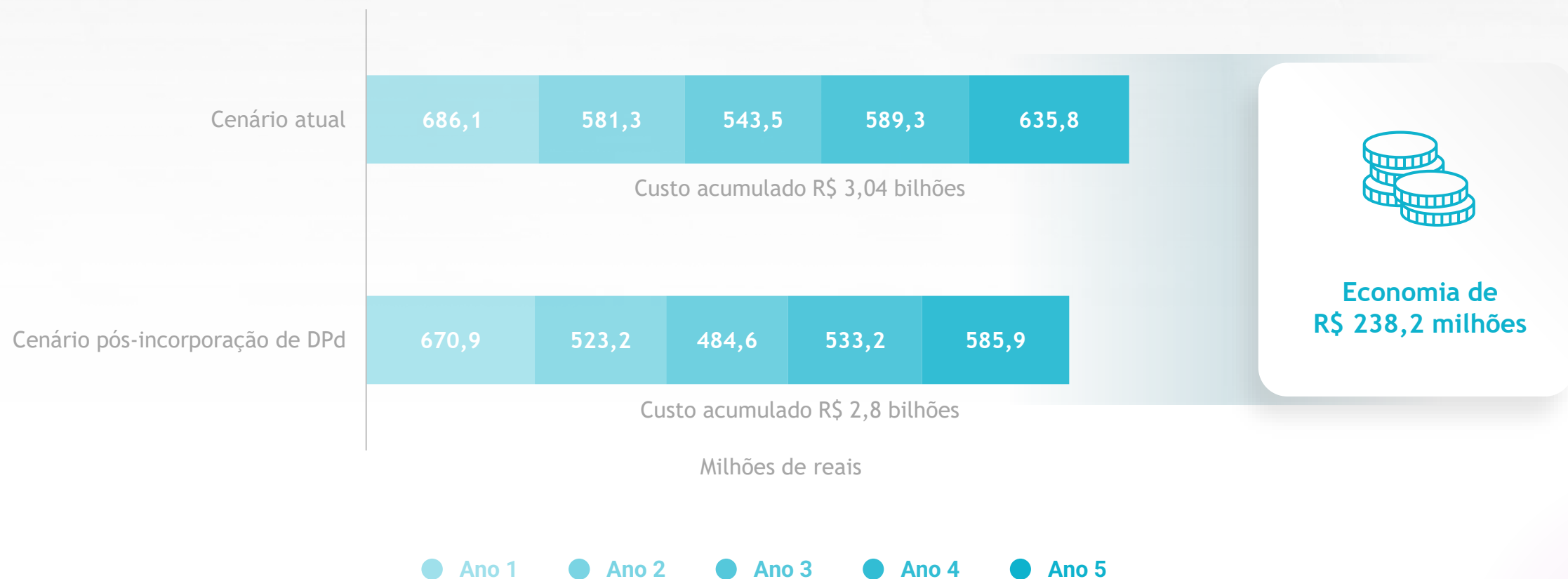
A estimativa do impacto orçamentário acumulado em 5 anos, no cenário de **18 meses** com DPd, corresponde a **uma redução de custo de R\$ 123,7 milhões**

Custo acumulado ao longo de 5 anos (Cenário de 18 meses)



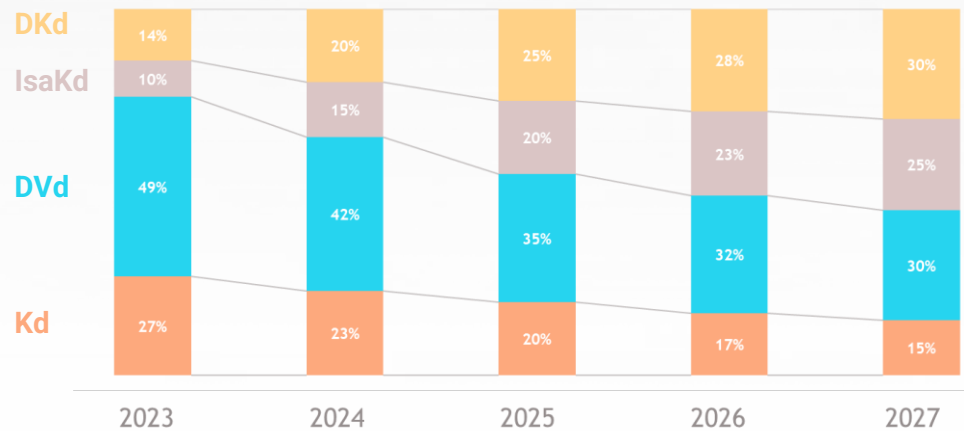
No cenário de SLPm, a redução de custos estaria acumulada em **R\$ 238,2 milhões em cinco anos**

Custo acumulado ao longo de 5 anos (Cenário de SLPm)



Market share - Estimativa de participação no mercado no cenário atual e após incorporação de DPd e PVd

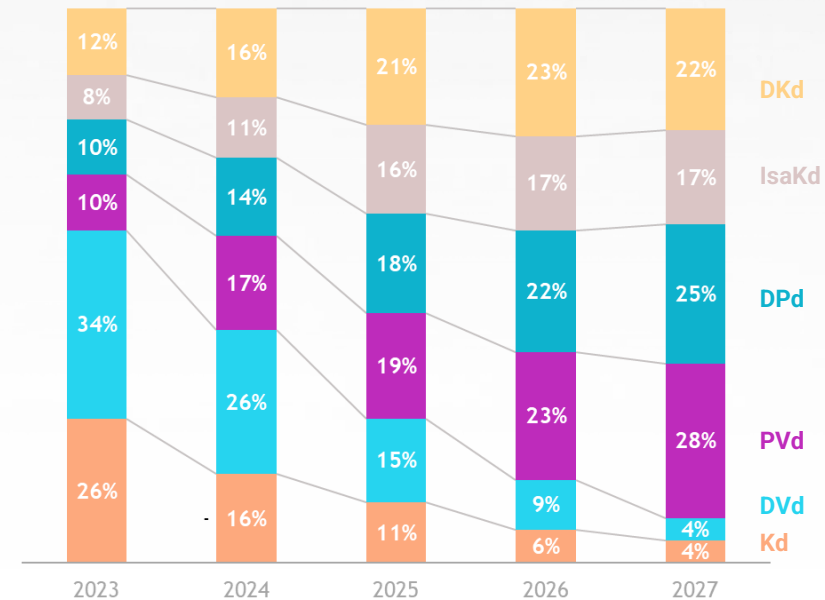
Cenário atual



Premissas validadas com especialistas:

- Tendência de crescimento dos esquemas mais recentes (DKd e IsaKd).

Cenário com PVd e DPd

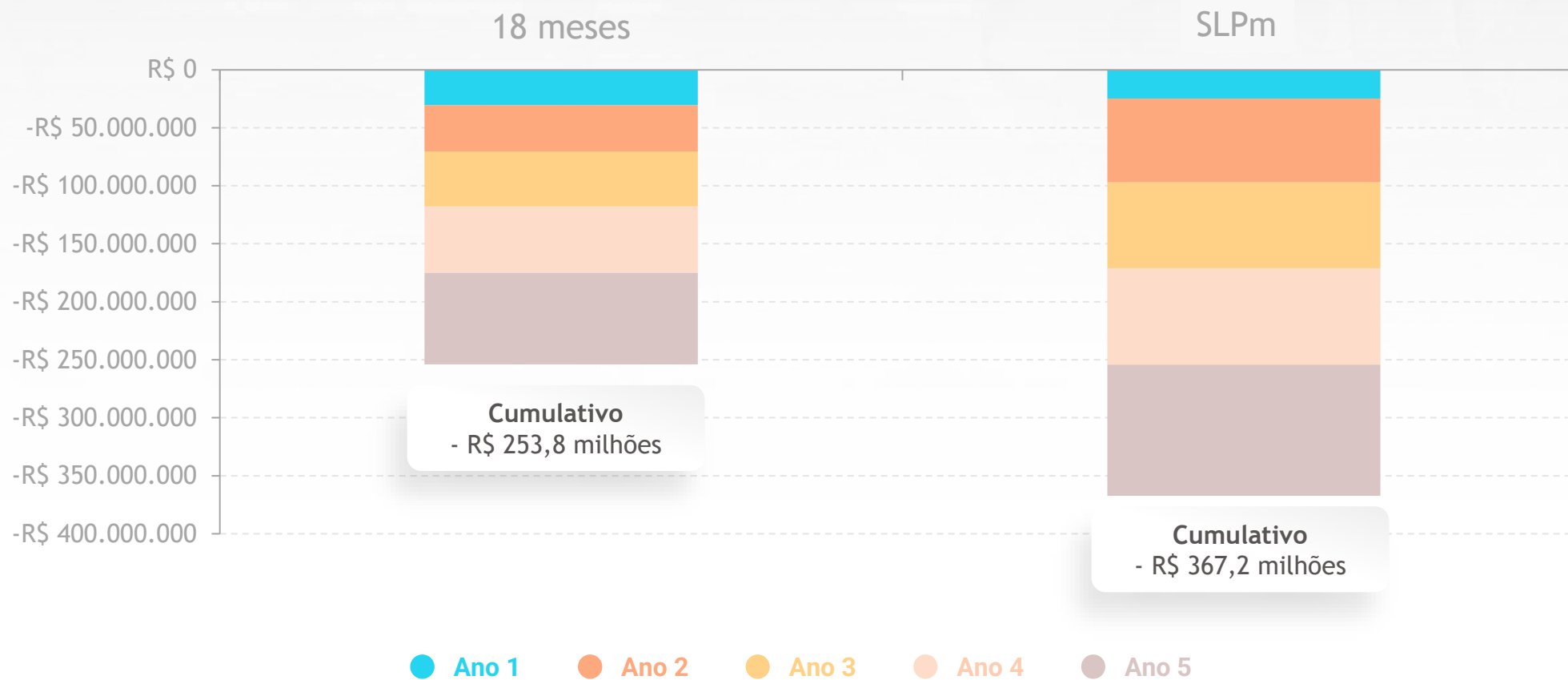


Premissas validadas com especialistas:

- Menor crescimento dos esquemas mais recentes (DKd e IsaKd).
- Crescimento de participação de PVd se dará principalmente com a redução de share dos esquemas mais antigos e de menor custo de tratamento (DVd e Kd).

Em ambos os cenários avaliados, a incorporação de PVd e DPd apresentou economia potencial, podendo alcançar mais de R\$638 milhões

Dado a incerteza dos tempos de tratamento de cada esquema, foram calculados dois cenários: SLPm e 18 meses fixos



Considerações finais¹⁻⁶



O MM é uma neoplasia hematológica **incurável e progressiva** caracterizada por sucessivas recidivas^{1,2}. A pomalidomida é um IMiD com mecanismo de **ação mais potente, capaz de resgatar os pacientes refratários a lenalidomida**^{3,4}.



O estudo de fase 3 APOLLO avaliou a eficácia e segurança de DPd em 2L em pacientes MMRR⁵. DPd demonstrou **benefício significativo de SLPm** principalmente na população previamente exposta a lenalidomida⁵.



No estudo de fase 2 MM-014 foi verificado benefício em uma população de 1^a recidiva, com SLPm de 30,8 meses⁶. Em ambos os estudos o tratamento com DPd foi seguro e sem novo sinal de segurança^{5,6}.



DPd é custo-minimizador em relação a maioria dos competidores disponíveis e pode gerar economia de até R\$ 238 milhões em 5 anos



A incorporação de **PVd e DPd pode apresentar uma economia potencial** acima de R\$ 638 milhões em 5 anos

1. Zhou S, Wang R. Targeted therapy of multiple myeloma. *Explor Target Antitumor Ther.* 2021;2(5):465-480. 2. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(1):8-19. 3. McCurdy AR, Lacy MQ. Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: an update for the hematologist. *Ther Adv Hematol.* 2013;4(3):211-216. 4. Richardson PG, Mark TM, Lacy MQ. Pomalidomide: new immunomodulatory agent with potent antiproliferative effects. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88 Suppl 1:S36-44. 5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-812; 6. Bahlis NJ, Siegel DS, Schiller GJ, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab immediately after lenalidomide-based treatment in patients with multiple myeloma: updated efficacy, safety, and health-related quality of life results from the phase 2 MM-014 trial. *Leukemia & Lymphoma.* 2022; 63(6):1407-1417.

ORIGIN

H E A L T H

Conflito de Interesse

Trabalho em empresa de consultoria que atende indústria farmacêutica, operadoras de saúde, sociedades médicas, entre outros.

Data: 06/09/2023

**Pomalidomida associada a daratumumabe e dexametasona
no tratamento do mieloma múltiplo recidivado refratário, após
pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida**

Análise crítica da UAT Nº 109

Descrição da tecnologia

Tipo	Medicamento
Nome comercial	Pomalyst®
Nome técnico	Pomalidomida
Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Celgene International Sàrl
Configuração do dispositivo	Cápsula dura de 1 mg, 2 mg 3 mg ou 4 mg. Cada embalagem contém 14 ou 21 cápsulas.
Contraindicações	Gravidez; mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; hipersensibilidade à pomalidomida ou a qualquer um dos excipientes
Registro	101800412



DUT PROPOSTA

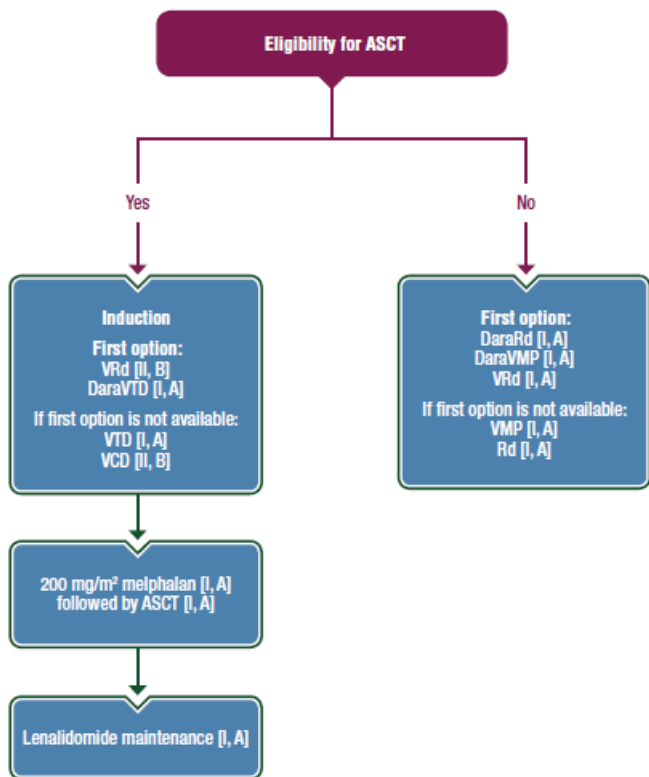
APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Pomalidomida em combinação com daratumumabe e dexametasona para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.

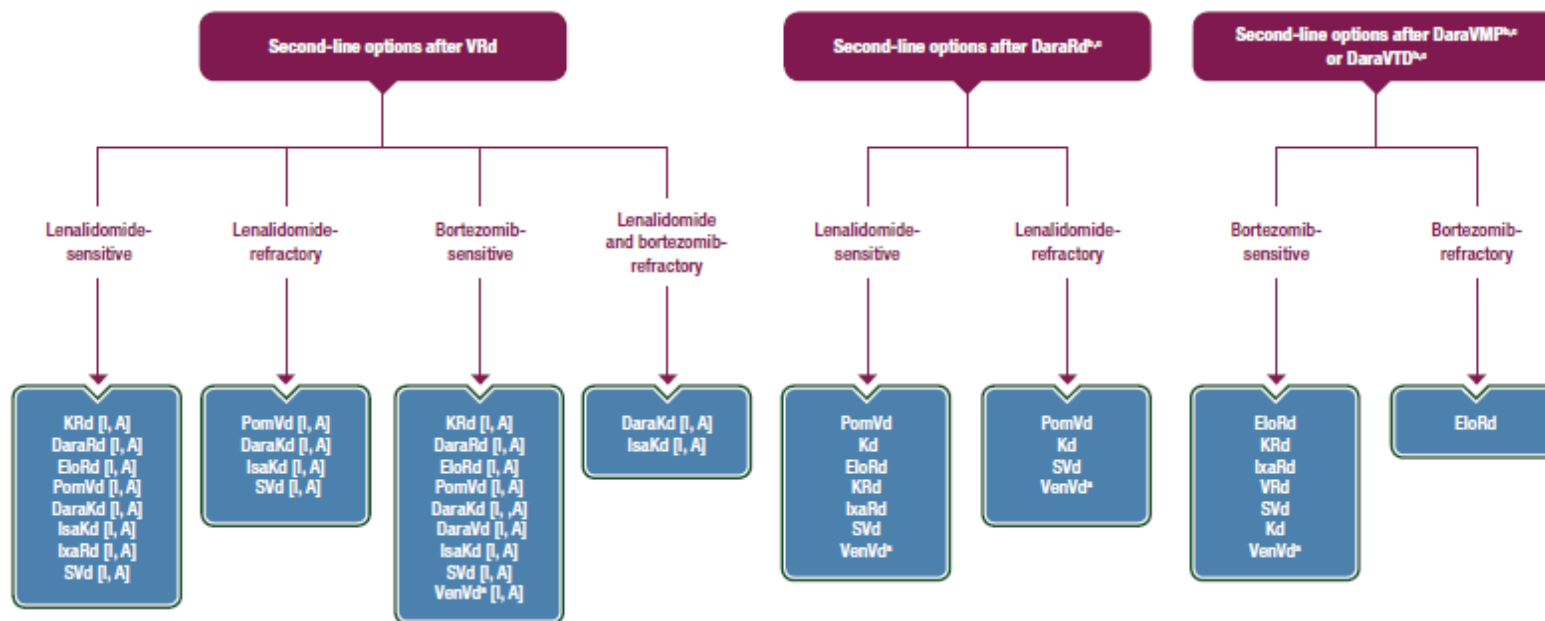
INDICAÇÃO PROPOSTA

GUIDELINE ESMO (2021)

Primeira linha

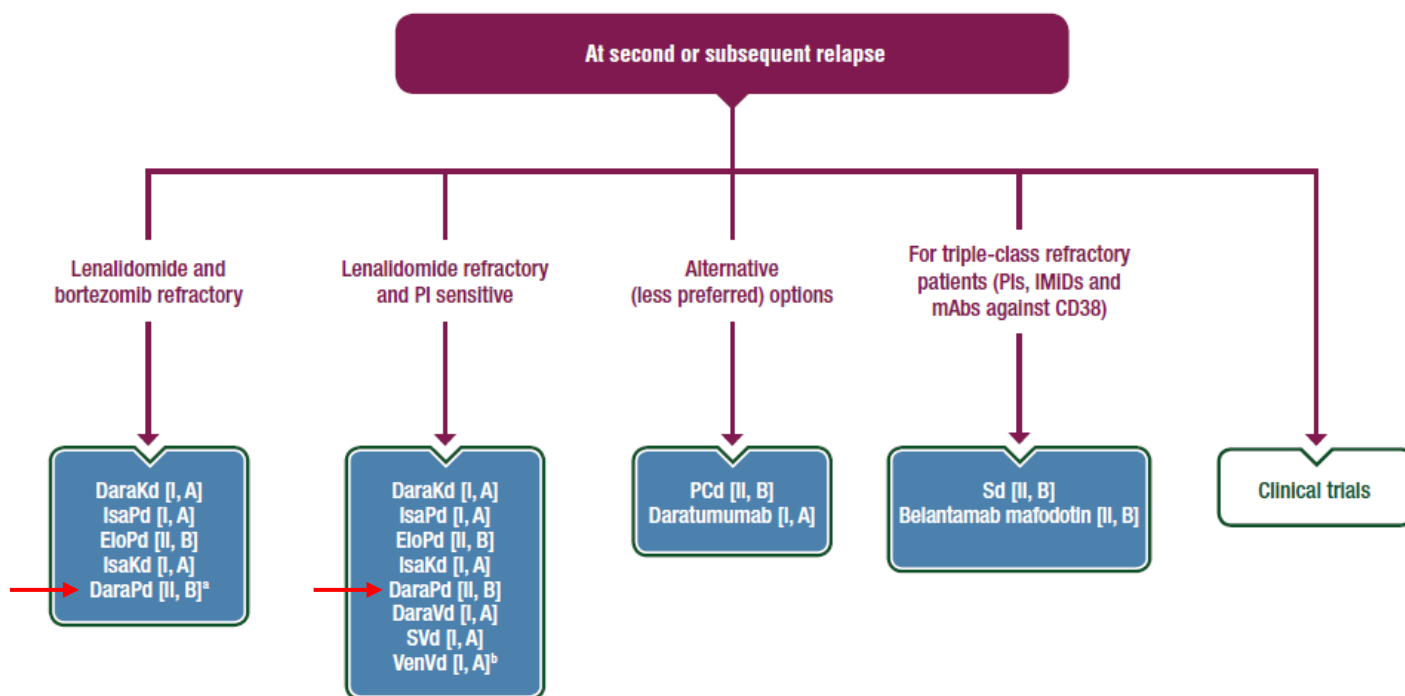


Segunda linha para pacientes que receberam bortezomibe + lenalidomida + dexametasona ou regimes contendo daratumumabe como primeira linha



GUIDELINE ESMO (2021)

Pacientes em terceira linha (segunda recidiva) ou linhas subsequentes



❖ DaraPd:

Indicado **apenas** em $\geq 3^{\text{a}}$ linha pela ESMO tanto para **pacientes refratários a lenalidomida e bortezomibe** quanto para **pacientes refratários a lenalidomida e sensíveis a inibidor de proteassoma**.

❖ O **guideline não suporta** o uso de DaraPd após primeira recidiva/refratariedade de lenalidomida, como sinalizado na DUT (“pelo menos um”)

GUIDELINE NCCN (2023)

Primeira linha

PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^f • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/bortezomib/thalidomide/dexamethasone • Daratumumab/carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib^g (VTD-PACE) • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone^f • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 2B)

MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide^h (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Daratumumab • Ixazomib (category 2B)ⁱ
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide ± dexamethasone^j • Carfilzomib/lenalidomide^j

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)^k • Bortezomib/dexamethasone • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD-lite) for frail patients • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^f • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone

MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide (category 1)
Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Ixazomib (category 2B)ⁱ
Useful In Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/lenalidomide^j



GUIDELINE NCCN (2023)

Previamente tratados (1 a 3 terapias prévias)

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l,m}	
Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies) <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate. • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone 	
Bortezomib-Refractory	Lenalidomide-Refractory
<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone
<i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)	<i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)
<i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)	<i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)
<i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i> ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone	<i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i> ▶ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone

❖ Essa indicação está de acordo com o estudo pivotal APOLLO e é a mais próxima da DUT submetida.



OBSERVAÇÕES SOBRE A DUT APRESENTADA

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Pomalidomida em combinação com daratumumabe e dexametasona para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.

❖ Posicionamento da terapia:

- O *guideline* mais recente (NCCN), posiciona pomalidomida + daratumumabe + dexametasona para pacientes refratários a lenalidomida e que apresentaram pelo menos um tratamento prévio contendo lenalidomida e inibidor de proteassoma. (o estudo pivotal suporta essa indicação)

Pergunta PICO

Quadro 3: Pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS.

P - População	Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.
I - Intervenção	DPd
C - Comparação	Kd, DVd, DKd e IsaKd
O – Desfechos (outcomes)	Desfechos primários: Sobrevida Global e Sobrevida livre de progressão Desfechos secundários: Resposta global, desfechos relatados pelos pacientes (PROs), eventos adversos graves e não graves
Desenho de estudo (study)	Revisões sistemáticas com metanálise; ECRs de fase III.

Seleção dos comparadores com base nas diretrizes de tratamento (DDT e ESMO) e validado por especialistas da ABHH.

Resultados

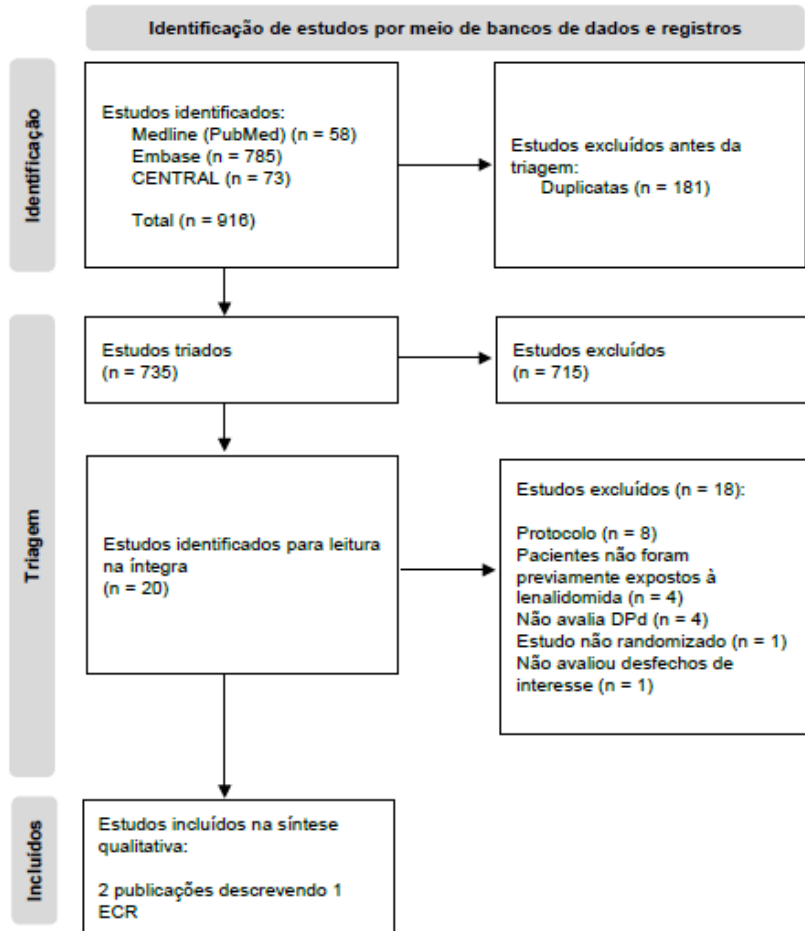


Figura 6: Fluxograma de seleção de revisões sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do DPd vs. comparadores no tratamento do MMRR após pelo menos uma terapia prévia, incluindo lenalidomida. Fonte: Elaboração própria baseado em Page et al., (2020) (100).

- O demandante sinalizou que não foram identificadas evidências em comparação direta com os comparadores da PICO
- Não foi mencionada a existência de comparações indiretas
- Foram incluídos dois artigos que reportaram os resultados de um ECR aberto de fase III (estudo APOLLO) – análise primária e análise de desfechos reportados pelo paciente.
- **Estudos selecionados fora da pergunta PICO. (DPd vc Pd)**
- **Nenhum estudo dentro da pergunta PICO definida.**

Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/PBS - Austrália), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH - Canadá) e *Haute Autorité de Santé* (HAS – França).

Até o momento, a incorporação do DPd para o tratamento de pacientes com MMRR previamente expostos à lenalidomida foi avaliada pela *Haute Autorité de Santé* (HAS – França).

5.1 *Haute Autorité de Santé* (HAS)

Em outubro de 2021, a HAS recomendou o reembolso de daratumumabe em combinação com pomalidomida e dexametasona (DPd) para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam uma linha previa contendo um inibidor de proteassoma e são refratários a lenalidomida; e para pacientes que receberam duas linhas previas incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma.

A avaliação considerou que, para o tratamento em segunda linha, DPd seria uma opção de tratamento quando comparado a outros regimes também disponíveis nessa linha; e, para terceira linha de tratamento, esse esquema deve ser preferido em relação à Pd.

Decisão disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/darzalex_201021_summary_ct19323.pdf.

- O demandante indicou que havia avaliação apenas da HAS para a população indicada
- NICE: em 2021, o NICE encerrou uma demanda de avaliação alegando precisar de mais dados.
- CADTH: há avaliações com parecer de incorporação para outras combinações com pomalidomida (associada a dexametasona e associada bortezomibe + dexametasona)



Evidências adicionais

Duas evidências adicionais de comparação indireta:

1. população não estava de acordo com a PICO

He et al., 2022

População: não é específica para o tratamento de pacientes com uso prévio de lenalidomida.

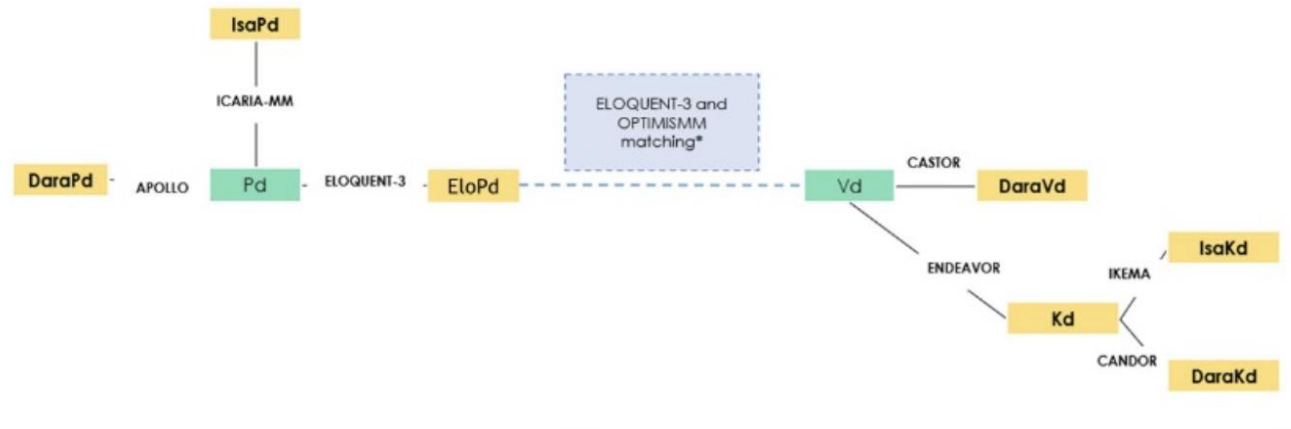
2. publicada como resumo de congresso, mas reportada em detalhes através de dados de relatório interno.



Evidências adicionais

Relatório de revisão sistemática com meta-análise (dados utilizados no modelo)

- Meta-análise em rede complexa: MAIC utilizando escore de propensão para o ajuste populacional.
- Rede complexa.



Evidências adicionais

Relatório de revisão sistemática com meta-análise (dados utilizados no modelo)

- SLP de zero a 24 semanas

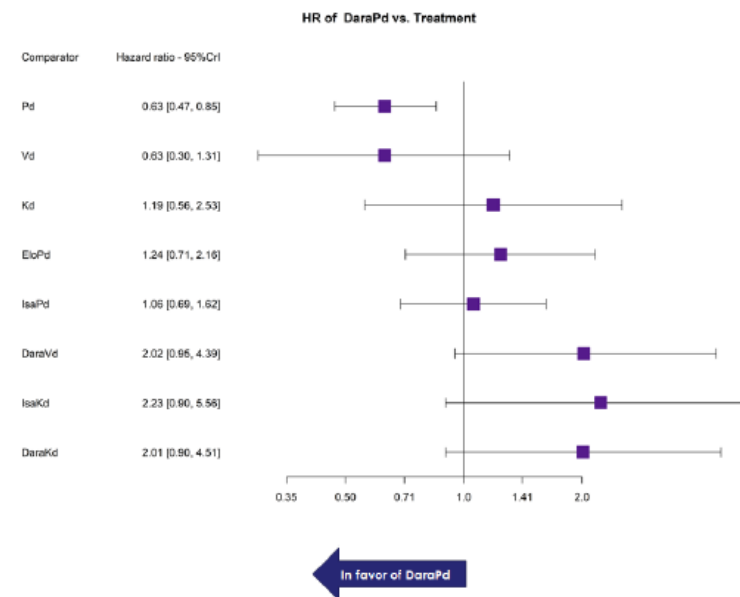


Figura 15: Forest plot da sobrevida livre de progressão (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd) e cada comparador entre as semanas 0 e 24.

Dados são apresentados como hazard ratio (ICr 95%); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem DPd.

Legenda: DaraKd: Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DaraPd: Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; DaraVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; EloPd: Elotuzumabe + pomalidomida + dexametasona; HR: hazard ratio; IsaKd: Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona; IsaPd: Isatuximabe + pomalidomida + dexametasona; Kd: Carfilzomibe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona; 95%CrI: Intervalo de credibilidade.

Fonte: Bristol Myers Squibb, informações internas presentes no relatório final, dezembro de 2022.

Evidências adicionais

Relatório de revisão sistemática com meta-análise (dados utilizados no modelo)

- SLP após 24 semanas

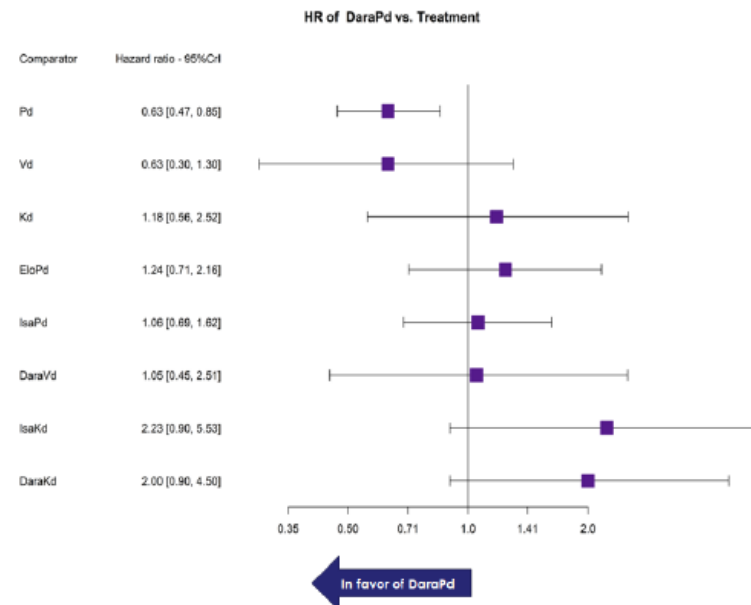


Figura 16: Forest plot da sobrevida livre de progressão (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd) e cada comparador após 24 semanas. Dados são apresentados como hazard ratio (ICr 95%); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem DPd.

Legenda: DaraKd: Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DaraPd: Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; DaraVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; EloPd: Elotuzumabe + pomalidomida + dexametasona; HR: hazard ratio; IsaKd: Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona; IsaPd: Isatuximabe + pomalidomida + dexametasona; Kd: Carfilzomibe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona; 95%CrI: Intervalo de credibilidade.
Fonte: Bristol Myers Squibb, informações internas presentes no relatório final, dezembro de 2022.

Evidências adicionais

Relatório de revisão sistemática com meta-análise (dados utilizados no modelo)

- SG

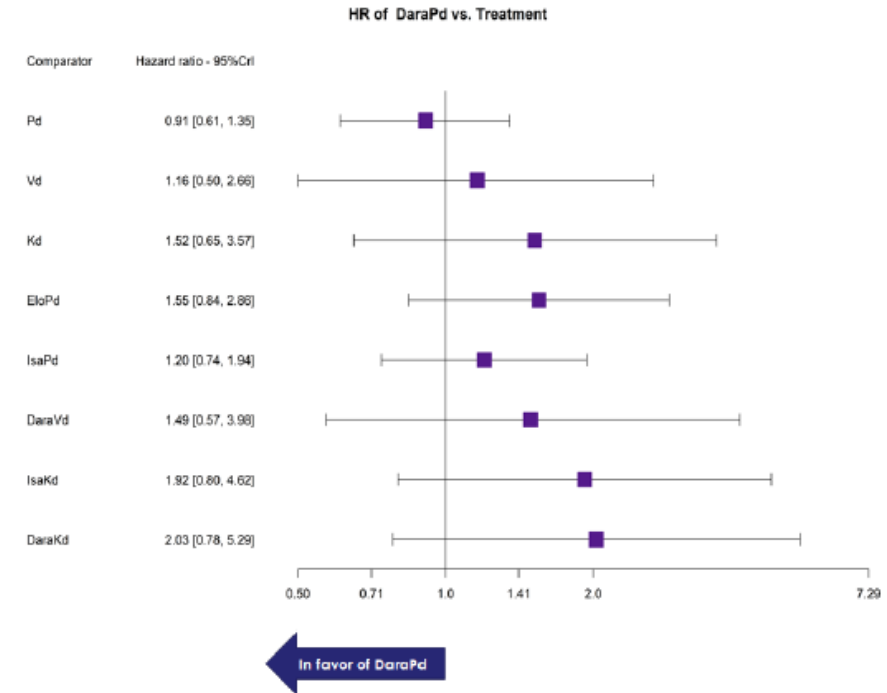


Figura 17: Forest plot da Sobrevida Global (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd).

Dados são apresentados como Hazard Ratio (95%CrI); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem DPd.

Legenda: DaraKd: Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DaraPd: Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; DaraVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; EloPd: Elotuzumabe + pomalidomida + dexametasona; HR: hazard ratio; IsaKd: Isatuximabe + carfilzomibe +

Resumo das principais limitações

- Ausência de estudos de acordo com a pergunta PICO definida.
- Evidência de comparação indireta com dados publicados em congresso.
- Resultados mostram que não existe diferença estatisticamente significativa de DPd versus comparadores de interesse.
- Limitação do desenvolvimento de análise de custo-minimização com base nestes resultados.



AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Resumo

Parâmetro	Especificação	Comentários
1. Tipo de estudo	Análise de custo-minimização (ACM)	Deve ser avaliado com cautela devido a NMA desenvolvida.
2. Tecnologia/intervenção	Combinação de pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd)	Adequado
3. Comparadores	Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd) Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd) Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd) Carfilzomibe (56mg/m ²) + dexametasona (Kd56)	Adequado
4. População alvo	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.	Adequado mas deve ser avaliado com cautela. <i>Guideline</i> mais recente do NCCN e estudo APOLLO: pacientes refratários a lenalidomida e que apresentaram pelo menos um tratamento prévio contendo lenalidomida e inibidor de proteassoma.
5. Desfecho	Redução de custos	Adequado
6. Horizonte temporal	12 meses	Adequado



Resumo

Parâmetro	Especificação	Comentários
7. Duração do ciclo	Não se aplica	Adequado
8. Taxa de desconto	Não foi aplicada, tendo em vista o curto horizonte temporal	Adequado
9. Perspectiva	Sistema suplementar de saúde	Adequado
10. Modelo	Não se aplica	Adequado
11. Tipos de custo	Médicos diretos (medicamentos e administração)	Adequado
12. Análise de sensibilidade	1. Horizontes temporais: 6, 18 e 24 meses. 2. Duração de tratamento: considerando o tempo de mediana de SLP de cada terapia. 3. Custo de tratamento sem desperdício de doses.	Adequado com ressalvas
13. Planilha (transparência e reproducibilidade)	Foi apresentada planilha em Microsoft Excel	Modelo editável e passível de verificação

Considerações sobre a avaliação econômica

- NMA que suporta a argumentação para o desenvolvimento de uma análise de custo-minimização é de alta complexidade, com resultados publicados em congresso e precisam ser avaliados com cautela para suportar uma análise de custo-minimização.
- Análises de sensibilidade:
 - Horizonte temporal de 18 meses e 24 meses de tratamento precisariam ser recalculadas considerando a taxa de desconto.
 - Duração de tratamento: considerando o tempo de mediana de SLP de cada terapia -> contraditório com uma análise de custo-minimização.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Resumo

Parâmetro	Especificação	Comentários
1. Tipo de modelo	Estático	Adequado
2. Perspectiva	Sistema suplementar de saúde brasileiro	Adequado
3. Horizonte temporal	5 anos	Adequado
4. Tecnologia/intervenção	Combinação de pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd)	Adequado
5. Comparadores	Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd) Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd) Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd) Carfilzomibe (56mg/m ²) + dexametasona (Kd56)	Adequado
6. Cenários	<ul style="list-style-type: none">Cenário considerando tempo de tratamento de 18 mesesCenário considerando tempo de tratamento igual a mediana de SLP	O modelo de custo-minimização desenvolvido considera, em cenário base, 12 meses de tratamento. O cenário utilizando a mediana de SLP infere diferenças em eficácia entre os medicamentos.
7. Cálculo da população elegível	Abordagem epidemiológica	Adequado
8. Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e análise de cenários	Adequado
9. Planilha (transparência e reproducibilidade)	Foi apresentada planilha em Microsoft Excel	O modelo é editável e passível de verificação



Considerações sobre a análise de impacto orçamentário

- **Market-share:** Ano 1: 10% / Ano 2: 15% / Ano 3: 20% / Ano 4: 25% / Ano 5: 30% (pode ser muito alto levando em consideração o resultado da análise de comparação indireta).
- **Tempo de tratamento SLP:** Considerar o tempo de tratamento baseado nas medianas de SLP dos tratamentos é contraditório com a análise de custo-minimização proposta.
- **Tempo de tratamento de 18 meses**

Considerações finais

- Ausência de estudos de acordo com a pergunta PICO definida.
- Evidência de comparação indireta com dados publicados em congresso, com rede de alta complexidade.
- Uso desse dado com cautela para suportar uma análise de custo-minimização.

OBRIGADA



ORIGIN
H E A L T H

originhealth.com.br



UAT109 – Pomalidomida combinada com daratumumabe no tratamento de MMRR

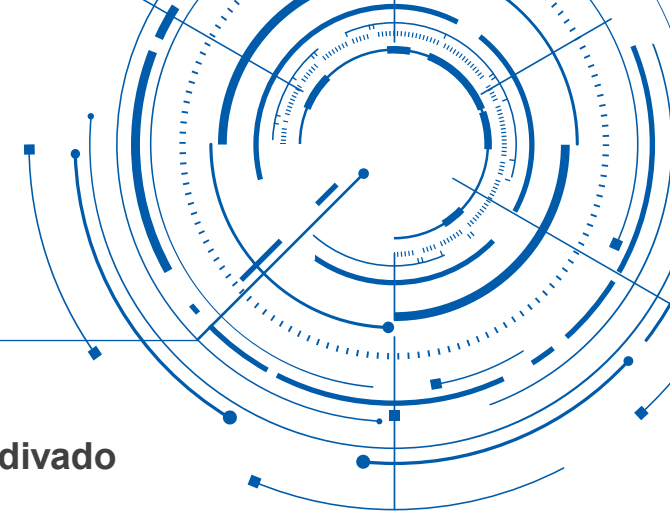
Setembro/2023



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

Análise do PTC



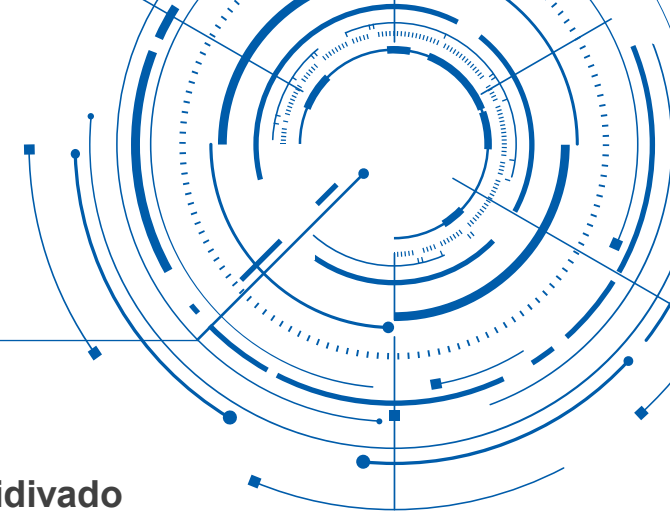
Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Justificativa do proponente

1. As classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM são as drogas imunomoduladoras (como a talidomida, lenalidomida e pomalidomida), inibidores de proteassoma (como bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (daratumumabe, isatuximabe e elotuzumabe).
2. Aprovação da lenalidomida em dezembro/2017 (ANVISA) aumento de pacientes MMRR previamente expostos + refratários crescente.
3. Pacientes refratários e recidivados ao tratamento pós lenalidomida tem sobrevida global pior, difícil de tratar = necessidade médica não atendida;

Proponente justifica sua proposta (item 02) baseado em aumento de MMRR após a aprovação da lenalidomida – não inclui evidência científica para essa afirmação

Análise do PTC

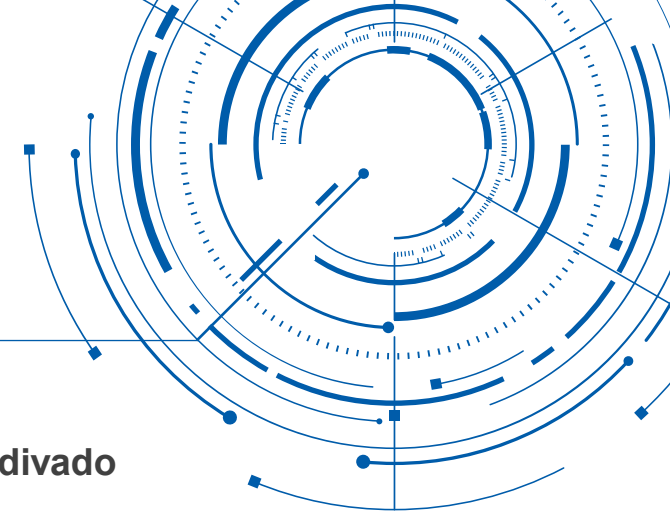


Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Esquemas terapêuticos

1. DPd = pomalidomida + daratumumabe + dexametasona
2. Pomalidomida (Pomalyst) imunomodulador (IMiDs), uso oral, 4 mg via oral 1x/dia nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias, administração continuada e modificada por achados clínicos e laboratoriais, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

Análise do PTC



Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

PICO

P - População	Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.
I - Intervenção	DPd
C - Comparação	Kd, DVd, DKd e IsaKd
O – Desfechos (outcomes)	Desfechos primários: Sobrevida Global e Sobrevida livre de progressão Desfechos secundários: Resposta global, desfechos relatados pelos pacientes (PROs), eventos adversos graves e não graves
Desenho de estudo (study)	Revisões sistemáticas com metanálise; ECRs de fase III.

Comparadores usados no PICO

1. DPd = pomalidomida + daratumumabe + dexametasona
2. Kd = carfilzomibe + dexametasona
3. DVd = daratumumabe + bortezomibe + dexametasona
4. DKd = daratumumame + Kd
5. IsaKd = isatuximabe + Kd

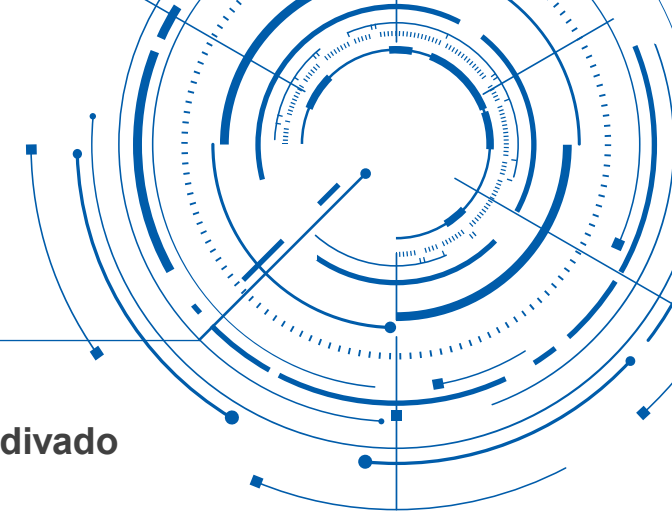
Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Racional do uso de comparadores (resumo PTC)

“Considerando os regimes sugeridos pela Diretriz da ESMO e pela proposta de DDT, ainda não publicada pelo Ministério da Saúde, na linha de tratamento avaliada, os esquemas disponíveis e com cobertura mandatória no ROL ANS seriam: **Kd, DKd, IsaKd e DVd**. Não foram considerados como comparadores VTd ou VCd, por não estarem recomendados em nenhuma das diretrizes para a população de interesse, mas principalmente pois, considerando a exigência de tratamento prévio com lenalidomida para a indicação proposta, os esquemas VTd e VCd não foram estudados nesse contexto. Ou seja, nenhum ensaio clínico avaliou sua eficácia nessa população específica e nem mesmo em subgrupos, não havendo evidências científicas e nem recomendação para seu uso nessa indicação específica” - pág. 40 PTC

1. Lenalidomia não está no SUS mas está na Saúde Suplementar por isso não utilizado no comparador;
2. VTd = bortezomibe + talidomida + dexametasona e VCd = bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona;
3. DDT – diretrizes diagnósticas e terapêutica do Mieloma Múltiplo;
4. ESMO – European Society form Medical Oncology - Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinica Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up – Annals of Oncology



Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

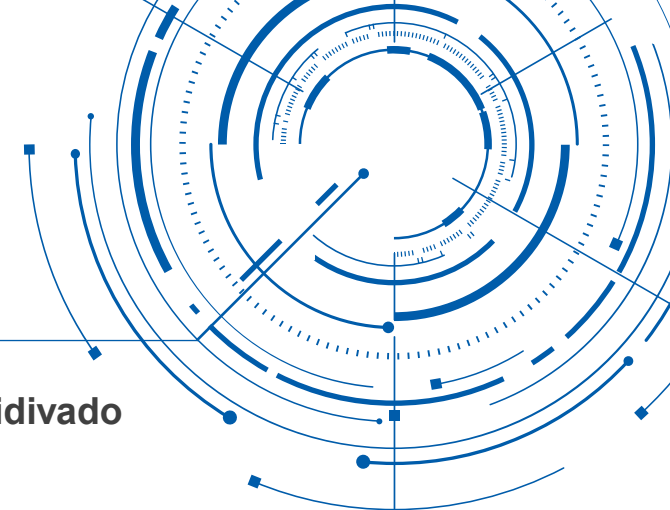
Racional do uso de comparadores (resumo PTC)

RN 555 de 14 de dezembro de 2022 – tecnologia alternativa (comparador) deve ser a principal alternativa já disponível no Sistema de Saúde Suplementar = lenalidomida
Não foi incluída no comparador porque:

“Considerando:

- (i) que a população alvo desta submissão é de pacientes com MMRR que receberam pelo menos uma terapia prévia, incluindo lenalidomida; e
- (ii) que os regimes com lenalidomida incluídos no Rol de Procedimentos da ANS apresentam em suas indicações de bula o tratamento até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (65); e
- (iii) de acordo com as definições vigentes (IMWG), pacientes com progressão durante o tratamento atual ou dentro de 60 dias após o seu término são considerados recidivados e refratários a lenalidomida. “ pág. 39 PTC (sublinhado nosso)

“Assim, entende-se que, neste cenário, os regimes com lenalidomida não seriam elegíveis como possíveis terapias subsequentes para a população de interesse. Desta forma, os regimes contendo lenalidomida não foram considerados como comparadores (por exemplo, IRd - ixazomibe, lenalidomida e dexametasona).” pág. 40 PTC (sublinhado nosso)



Análise do PTC

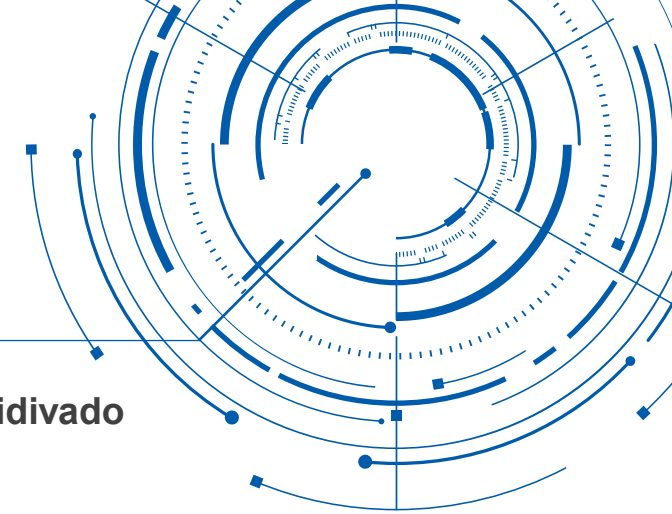
Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Rol atual com lenalidomida

Lenalidomida	Mieloma múltiplo	Em combinação com Dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário recidivado (MMRR) que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.
	Mieloma múltiplo	Em monoterapia para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.
	Mieloma múltiplo	Em terapia combinada*, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante. * Lenalidomida em combinação com Dexametasona (Rd); Lenalidomida em combinação com Melfalano e Prednisona seguida por tratamento de manutenção com Lenalidomida (MPR+R); Lenalidomida em combinação com Bortezomibe e Dexametasona (RVd).

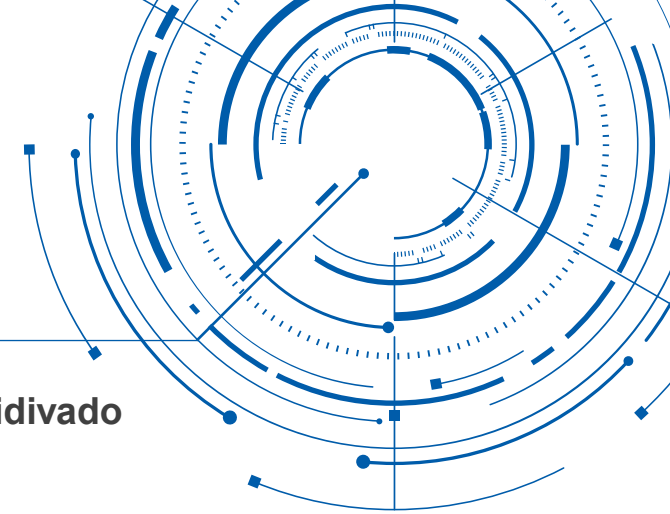
1. O Rol indica esquema com Lenalidomida + dexametasona para tratamento MMRR

O Rol de procedimentos, ao contrário do informado pelo proponente, inclui expressamente a lenalidomida em combinação com dexametasona para tratamento de pacientes com MMRR, portanto, esse esquema terapêutico deveria ter sido incluído nos comparadores



Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

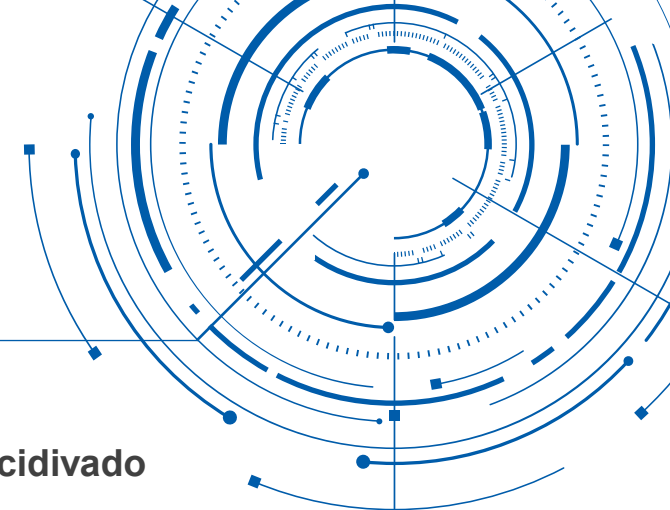


Tratamentos disponíveis para mieloma múltiplo no Rol

Ciclofosfamida	Micose Fungóide	Estágios avançados.
	Mieloma Múltiplo	Sem especificação de fase da doença.
	Neuroblastomas	Em pacientes com disseminação.
Citrato de ixazomibe	Mieloma Múltiplo	Em combinação com Lenalidomida e Dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento anterior.
Melfalano	Mieloma Múltiplo	Sem especificação de fase da doença.

1. Existem vários esquema terapêuticos para tratamento do Mieloma Múltiplo no rol de procedimentos

Análise do PTC



Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Busca de evidencias

1. Revisão sistemática (+ metanálise em rede) dada inexistência de estudo com comparação direta entre as terapias propostas;
2. Não foram encontrados estudos de comparação direta entre DPd e os comparadores de interesse (Pag 46 do PTC)
3. “As duas referências identificadas foram relacionadas ao estudo pivotal desta terapia (92,93). Embora apresente Pd como comparador, o qual não é um dos tratamentos de interesse para esta submissão, é o único ECR que avalia a eficácia e segurança do DPd na população de pacientes com MMRR após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida” – pág. 46 do PTC
4. Estudo APOLLO – ECR fase III – comparação DPd x Pd

Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Estudo APOLLO

Tabela 2: Características gerais do estudo pivotal da terapia DPd.

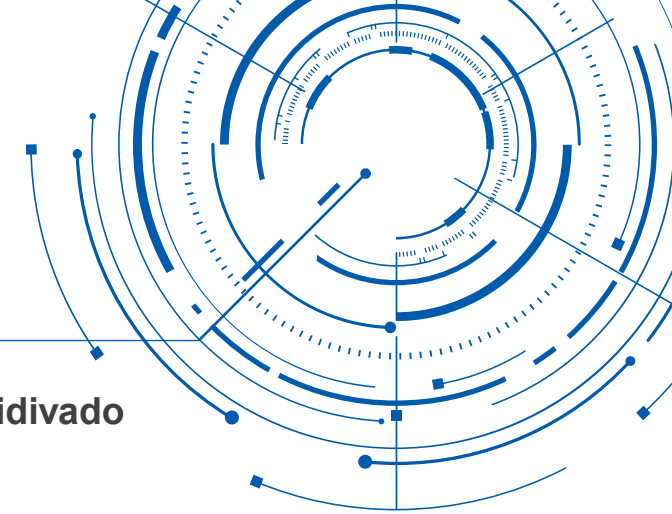
Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Intervenção e comparadores	Principais resultados
Dimopoulos, 2021 (73) (Estudo APOLLO; NCT03180736)	ECR fase III	Pacientes adultos com pelo menos uma linha anterior de terapia com lenalidomida e um IP com resposta parcial ou melhor a uma ou mais linhas anteriores de terapia antimieloma ou refratários à lenalidomida em caso de apenas uma linha anterior de tratamento.	DPd vs. Pd	<u>Desfecho SLP:</u> DPd vs. Pd: HR: 0,63 (IC95% 0,47 a 0,85)

Legenda: DPd: daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; Pd: pomalidomida + dexametasona; DKd: carfilzomibe + daratumumabe + dexametasona; SLP: Sobrevida livre de progressão; ECR: ensaio clínico randomizado; IP: inibidor de proteassoma.

Fonte: Elaboração própria

- .. Eligible patients were aged 18 years or older, had relapsed or refractory multiple myeloma with measurable disease, had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–2, had received at least one previous line of therapy with both lenalidomide and a proteasome inhibitor, had a partial response or better to one or more previous lines of antimyeloma therapy, and were refractory to lenalidomide if they had received only one previous line of treatment

Como informado pelo próprio proponente, o estudo APOLLO, não corresponde ao PICO utilizado na submissão da tecnologia.



Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Estudo APOLLO

Tabela 3: Características dos participantes na linha de base do estudo (população ITT).

Características	DPd (n = 151)	Pd (n= 153)
Linhas de terapias prévias		
1	16 (11%)	18 (12%)
2-3	114 (75%)	113 (74%)
≥4	21 (14%)	22 (14%)
Número de linhas de terapia anteriores	2 (2-3; 1-5)	2 (2-3; 1-5)
Doença refratária à última linha de terapia	122 (81%)	123 (80%)
Doença refratária à lenalidomida	120 (79%)	122 (80%)
Doença refratária ao IP	71 (47%)	75 (49%)
Doença refratária ao agente imunomodulador	119 (79%)	122 (80%)
Doença refratária ao IP e agente imunomodulador	64 (42%)	65 (42%)
Doença refratária ao IP e lenalidomida	64 (42%)	65 (42%)
Doença refratária à lenalidomida como última linha de terapia anterior	94 (62%)	90 (59%)

Dados são apresentados como mediana (IQR; intervalo), n (%) ou n/N (%). As porcentagens podem não somar 100 devido ao arredondamento.

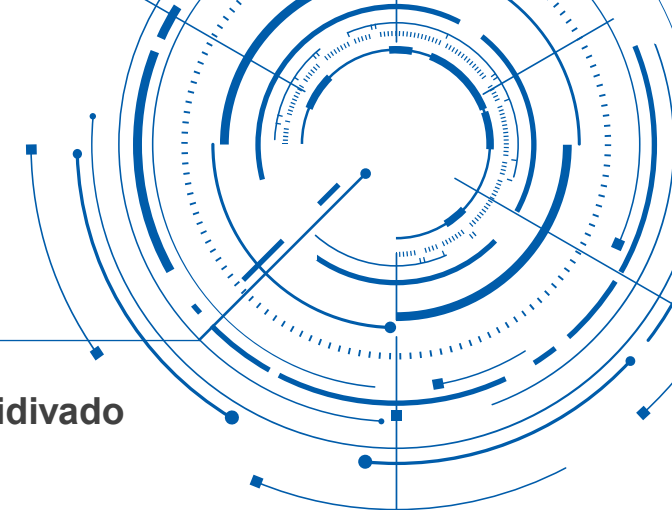
Legenda: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance; IP: inibidor de proteassoma; MM: mieloma múltiplo; TACT: Transplante autólogo de células-tronco; n: número de indivíduos.

Fonte: Adaptado de Dimopoulos et al., 2021 (73)

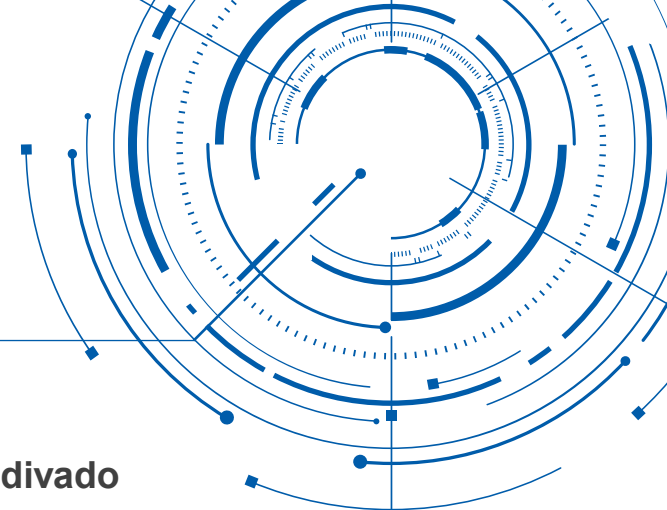
89% dos pacientes selecionados para o tratamento DPd realizaram duas ou mais terapias prévias, dos quais 81% eram refratários a última linha de terapia – poderia ser a primeira – e refratários a lenalidomida (79%).

O estudo não deixa claro qual a sequência de tratamento dos esquemas terapêuticos consideraram a lenalidomida – se na primeira ou na quarta linha de terapia prévia.

O pedido de inclusão do proponente baseia-se neste estudo (além da revisão em rede) após o tratamento incluindo lenalidomida, contudo não apresentou evidências comparativas se a pomalidomida é superior ao tratamento com lenalidomida em pacientes refratários



Análise do PTC



Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Estudo Terpos

“Esta publicação destaca as análises dos desfechos relatados pelo paciente (PROs) e de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) do estudo APOLLO, cuja metodologia completa foi descrita de forma detalhada na seção anterior.” Pag 52 PTC

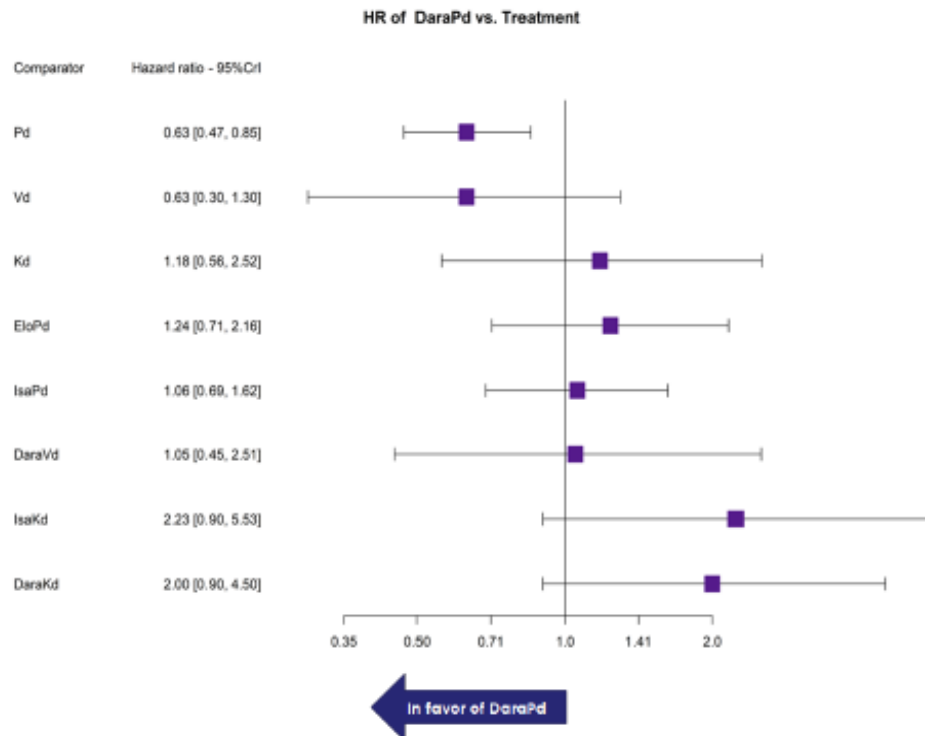
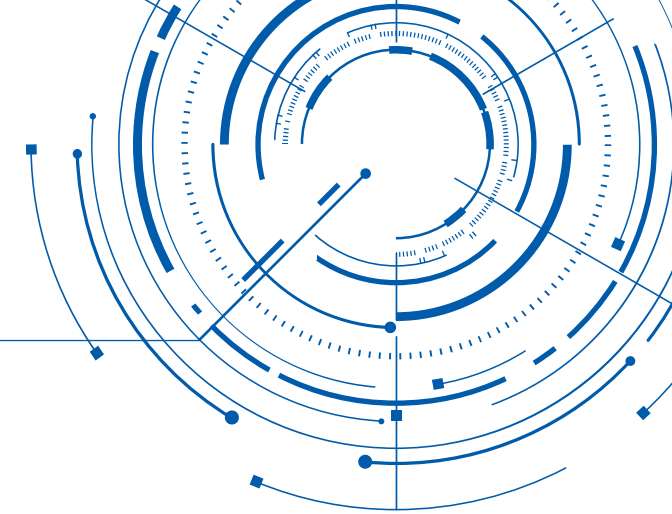
“Ao todo, 304 pacientes foram incluídos nesta análise (DPd: 151; Pd: 153) com duração mediana de tratamento de 11,5 meses para o grupo tratado com DPd e de 6,6 meses com Pd.” Pag. 53 PTC

Evidência para qualidade dos desfechos não corresponde ao PICO

Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Evidências adicionais – comparação DPd e outros tratamentos, SLP

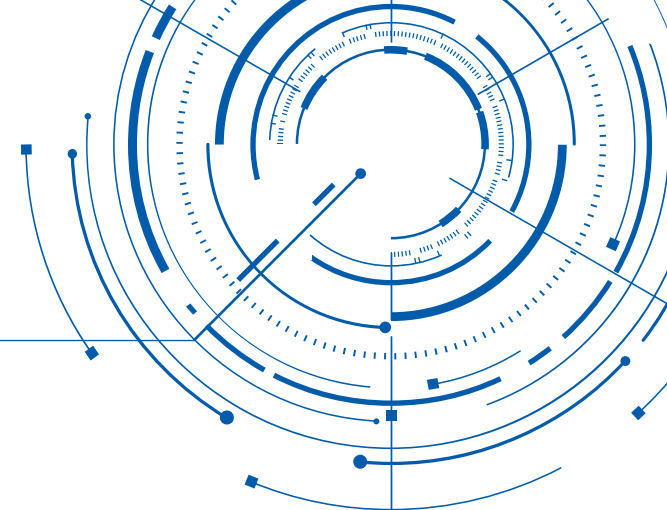


Comparador Pd = pomalidomida + dexametasona e DaraPd = Daratumumabe + polimadomida + dexametasona

Não corresponde aos comparadores PICO

Somente um estudo foi favorável a tecnologia proposta pelo proponente

Análise do PTC



Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Avaliação econômica em saúde

Estudo de custo-minimização

“Conforme previamente exposto no PTC, não foi observada diferença significativa entre PVd e os comparadores disponíveis no sistema de saúde suplementar brasileiro, na população MM recidivado e refratário após pelo menos um tratamento anterior, incluindo lenalidomida, o que embasou a seleção da análise de custo-minimização como tipo de avaliação econômica completa no presente dossiê” pag 04 do AES

O proponente, no PTC, não apresentou os esquemas terapêuticos utilizados no sistema de saúde suplementar brasileiro – não incluiu entre outros esquemas a lenalidomida, portanto não há como afirmar que não há diferença significativa nos desfechos para justificar um estudo de custo-minimização.

Análise do PTC

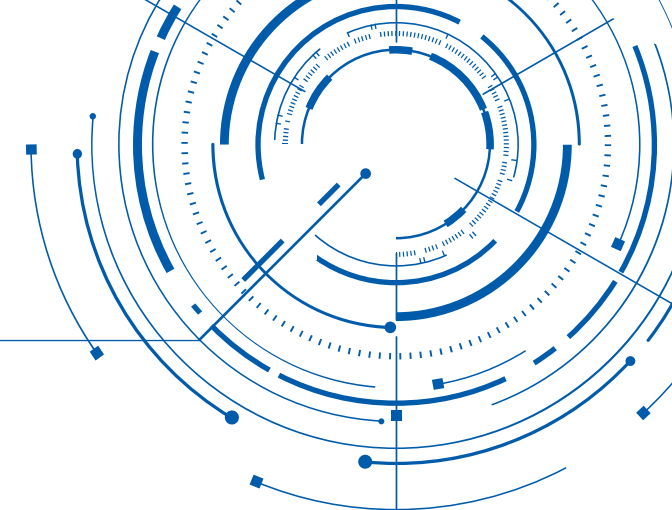
Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário (MMRR), após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

Avaliação econômica em saúde

Tabela 5. Resultado da análise de custo-minimização, em horizonte de tempo de tratamento de 12 meses.

Estratégia terapêutica	Custo em 12 meses	Diferença versus DPd
DPd	R\$ 812.465	-
DKd	R\$ 1.506.316	R\$ 693.851
DVd	R\$ 670.892	-R\$ 141.574
IsaKd	R\$ 1.618.186	R\$ 805.720
Kd56	R\$ 986.812	R\$ 174.347

Legenda: DKd = daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona, DPd = daratumumabe + pomalidomida + dexametasona, DVd = daratumumabe + bortezomibe + dexametasona, IsaKd = isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona, Kd56 = carfilzomibe (na dosagem de 56mg/m²) + dexametasona, mSLP = mediana de sobrevida livre de progressão. Valores em vermelho na coluna de "Diferença versus DPd" indicam custo adicional.



Análise do PTC

Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida.

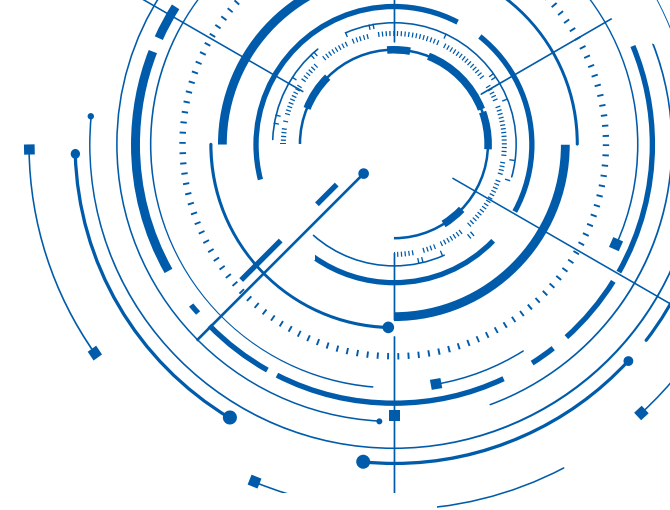


Tabela 10. Resultados da análise de impacto orçamentário, horizonte de tratamento da mediana de sobrevida livre de progressão dos estudos.

Cenário pré-incorporação de DPd						
Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
DPd	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
DKd	R\$ 155.150.565	R\$ 227.709.294	R\$ 219.611.055	R\$ 245.567.293	R\$ 271.151.610	R\$ 1.119.189.817
DVd	R\$ 217.471.523	R\$ 78.531.383	R\$ 65.845.544	R\$ 60.408.756	R\$ 56.784.231	R\$ 479.041.437
IsaKd	R\$ 118.127.544	R\$ 190.148.189	R\$ 191.562.708	R\$ 226.329.758	R\$ 257.523.532	R\$ 983.691.731
Kd56	R\$ 195.388.871	R\$ 84.899.688	R\$ 66.502.354	R\$ 56.946.678	R\$ 50.351.440	R\$ 454.089.030
Total	R\$ 686.138.502	R\$ 581.288.555	R\$ 543.521.662	R\$ 589.252.485	R\$ 635.810.812	R\$ 3.036.012.016
Cenário pós-incorporação de DPd						
Tecnologia	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
DPd	R\$ 59.309.958	R\$ 38.765.879	R\$ 51.250.294	R\$ 64.554.938	R\$ 77.859.582	R\$ 291.740.651
DKd	R\$ 132.555.823	R\$ 188.566.355	R\$ 179.979.095	R\$ 207.854.600	R\$ 239.261.921	R\$ 948.217.794
DVd	R\$ 195.120.283	R\$ 68.865.982	R\$ 52.555.618	R\$ 37.453.429	R\$ 26.579.853	R\$ 380.575.165
IsaKd	R\$ 95.472.946	R\$ 148.538.687	R\$ 149.609.769	R\$ 183.260.578	R\$ 217.723.819	R\$ 794.605.799
Kd56	R\$ 188.481.183	R\$ 78.454.308	R\$ 51.250.591	R\$ 40.033.739	R\$ 24.482.259	R\$ 382.702.080
Total	R\$ 670.940.192	R\$ 523.191.211	R\$ 484.645.368	R\$ 533.157.284	R\$ 585.907.433	R\$ 2.797.841.488
Impacto orçamentário em 5 anos						
	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Impacto	-R\$ 15.198.310	-R\$ 58.097.344	-R\$ 58.876.294	-R\$ 56.095.200	-R\$ 49.903.379	-R\$ 238.170.527



Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde (NATS)

Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes
Coordenador

Prof. Dr. Antonio Pazin-Filho

Dr. Rildo Pinto da Silva

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

UAT 109

**POMALIDOMIDA ASSOCIADA A DARATUMUMABE E DEXAMETASONA NO TRATAMENTO DO MIELOMA
MÚLTIPLO RECIDIVADO REFRATÁRIO, APÓS PELO MENOS UMA TERAPIA ANTERIOR INCLUINDO
LENALIDOMIDA**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

20ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

20/09/2023

- **Protocolo:** 2023.2.000141.
- **Proponente:** Bristol Myers Squibb.
- **Nº UAT:** 109.
- **Tipo de PAR:** Incorporação.
- **Tecnologia:** Pomalidomida.
- **Indicação de uso:** em combinação com daratumumabe e dexametasona para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** bortezomibe + dexametasona (Vd); carfilzomibe + dexametasona (Kd); daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd); daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd); isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd).

A combinação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd) é eficaz e segura no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado refratário após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida, quando comparado às terapias com bortezomibe + dexametasona (Vd), carfilzomibe + dexametasona (Kd), daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd), isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd) ou daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)?

P (população)	Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.
I (intervenção)	Pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd)
C (comparadores)	Bortezomibe + dexametasona (Vd); carfilzomibe + dexametasona (Kd); daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVd); daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd); isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd).
O (desfecho)	Primários: sobrevida global (SG); sobrevida livre de progressão (SLP); eventos adversos graves. Secundários: quaisquer eventos adversos; resposta completa; qualidade de vida.
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados e estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- ❑ PARECERISTAS: Sobre a eficácia do DPd *versus* Vd, Kd, DKd, IsaKd ou DVd: não foram identificados estudos comparativos. Foi identificado um ECR (estudo APOLLO), porém o estudo apresentou Pd como comparador, não sendo este de interesse do relatório. Não foram avaliadas certeza da evidência e qualidade metodológica.

- ❑ PROPONENTE:
 - 1) Inclusão de duas publicações relacionadas a um ECR (estudo APOLLO). A escolha por descrevê-lo foi por ser “o único ECR que avalia a eficácia e segurança do DPd na população de pacientes com MMRR após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida”.
 - 2) Diante da ausência de comparações diretas entre as intervenções de interesse, realizou uma metanálise em rede (network metanalysis - NMA) seguida de comparação indireta ajustada, usando resultados de ECRs identificados em duas revisões sistemáticas da literatura.

Tabela 2: Características gerais do estudo pivotal da terapia DPd.

Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Intervenção e comparadores	Principais resultados
Dimopoulos, 2021 (73) (Estudo APOLLO; NCT03180736)	ECR fase III	Pacientes adultos com pelo menos uma linha anterior de terapia com lenalidomida e um IP com resposta parcial ou melhor a uma ou mais linhas anteriores de terapia antimieloma ou refratários à lenalidomida em caso de apenas uma linha anterior de tratamento.	DPd vs. Pd	<u>Desfecho</u> <u>SLP:</u> DPd vs. Pd: HR: 0,63 (IC95% 0,47 a 0,85)

Legenda: DPd: daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; Pd: pomalidomida + dexametasona; DKd: carfilzomibe + daratumumabe + dexametasona; SLP: Sobrevida livre de progressão; ECR: ensaio clínico randomizado; IP: inibidor de proteassoma.

Fonte: Elaboração própria

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – METANÁLISE EM REDE

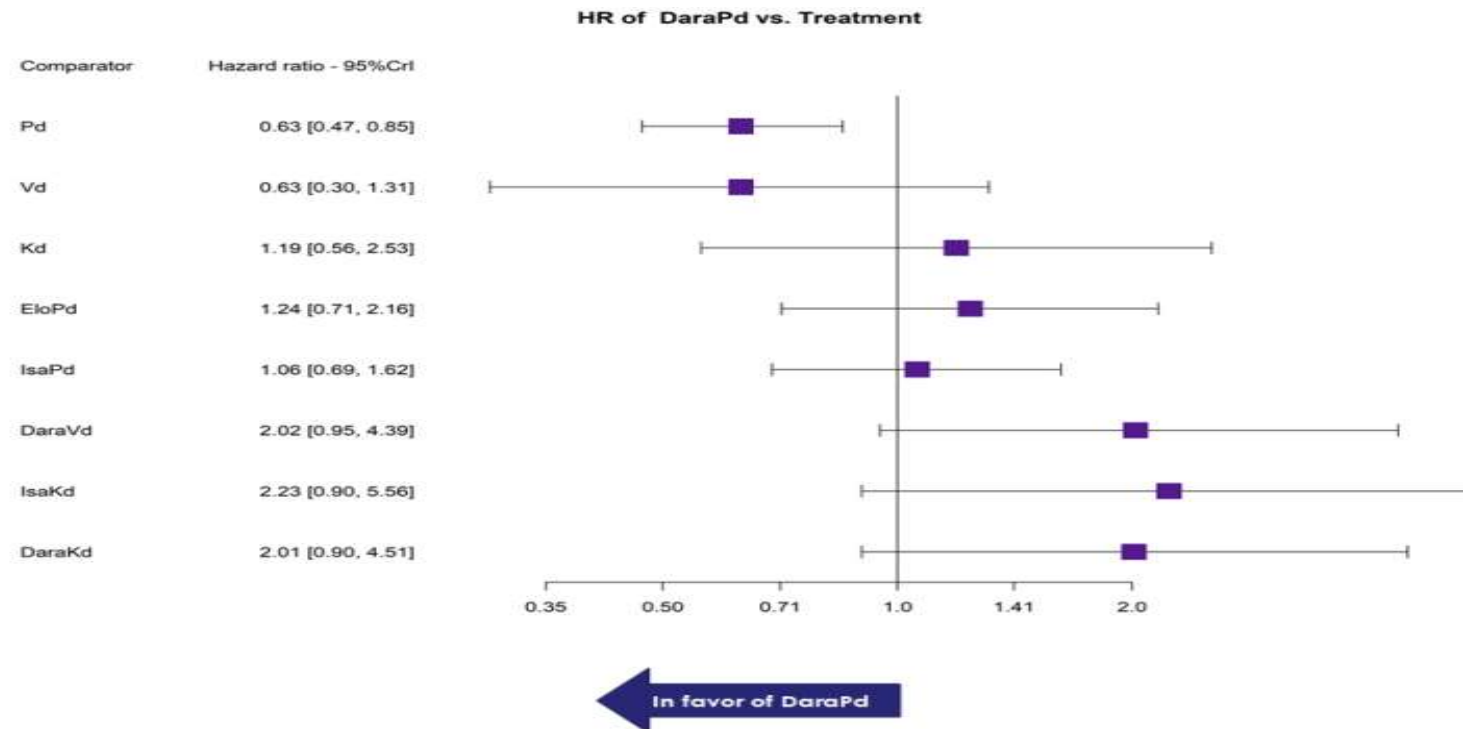


Figura 15: Forest plot da sobrevida livre de progressão (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd) e cada comparador entre as semanas 0 e 24.

Dados são apresentados como hazard ratio (ICr 95%); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem DPd.

Legenda: DaraKd: Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DaraPd: Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; DaraVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; EloPd: Elotuzumabe + pomalidomida + dexametasona; HR: hazard ratio; IsaKd: Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona; IsaPd: Isatuximabe + pomalidomida + dexametasona; Kd: Carfilzomibe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona; 95%CrI: Intervalo de credibilidade.

Fonte: Bristol Myers Squibb, informações internas presentes no relatório final, dezembro de 2022.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – METANÁLISE EM REDE

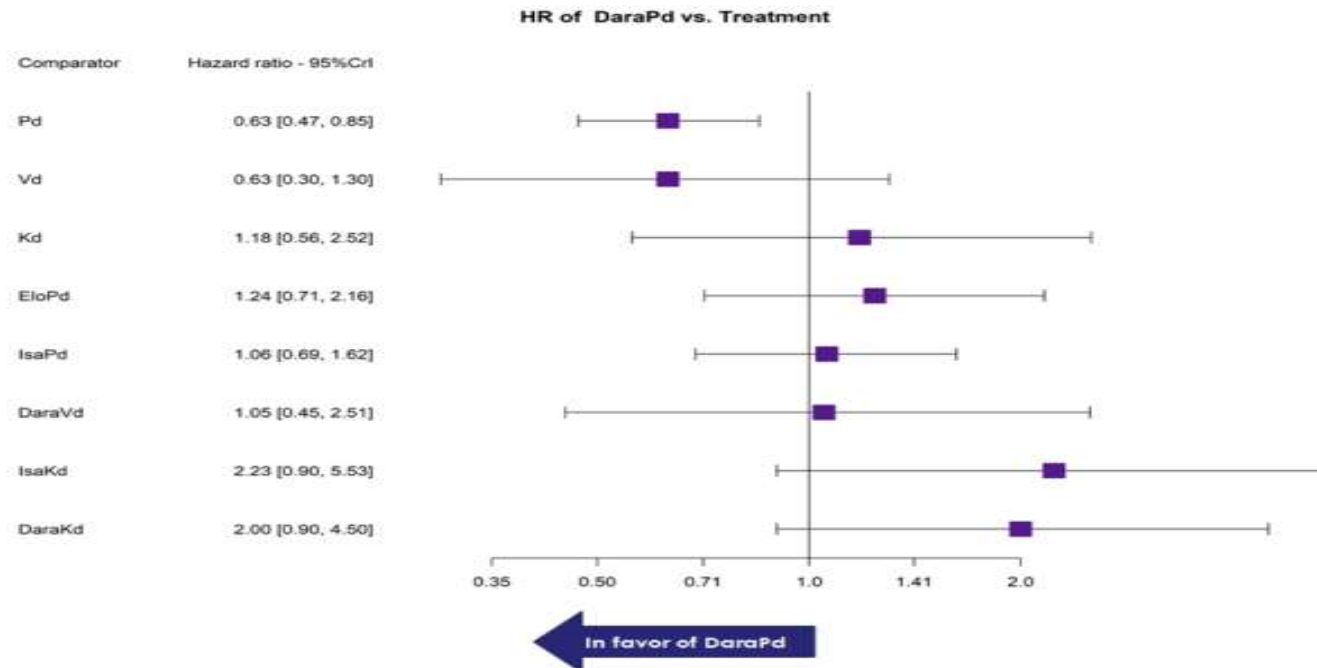


Figura 16: Forest plot da sobrevivida livre de progressão (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd) e cada comparador após 24 semanas. Dados são apresentados como hazard ratio (ICr 95%); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem DPd.

Legenda: DaraKd: Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DaraPd: Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; DaraVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; EloPd: Elotuzumabe + pomalidomida + dexametasona; HR: hazard ratio; IsaKd: Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona; IsaPd: Isatuximabe + pomalidomida + dexametasona; Kd: Carfilzomibe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona; 95%CrI: Intervalo de credibilidade.

Fonte: Bristol Myers Squibb, informações internas presentes no relatório final, dezembro de 2022.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – METANÁLISE EM REDE

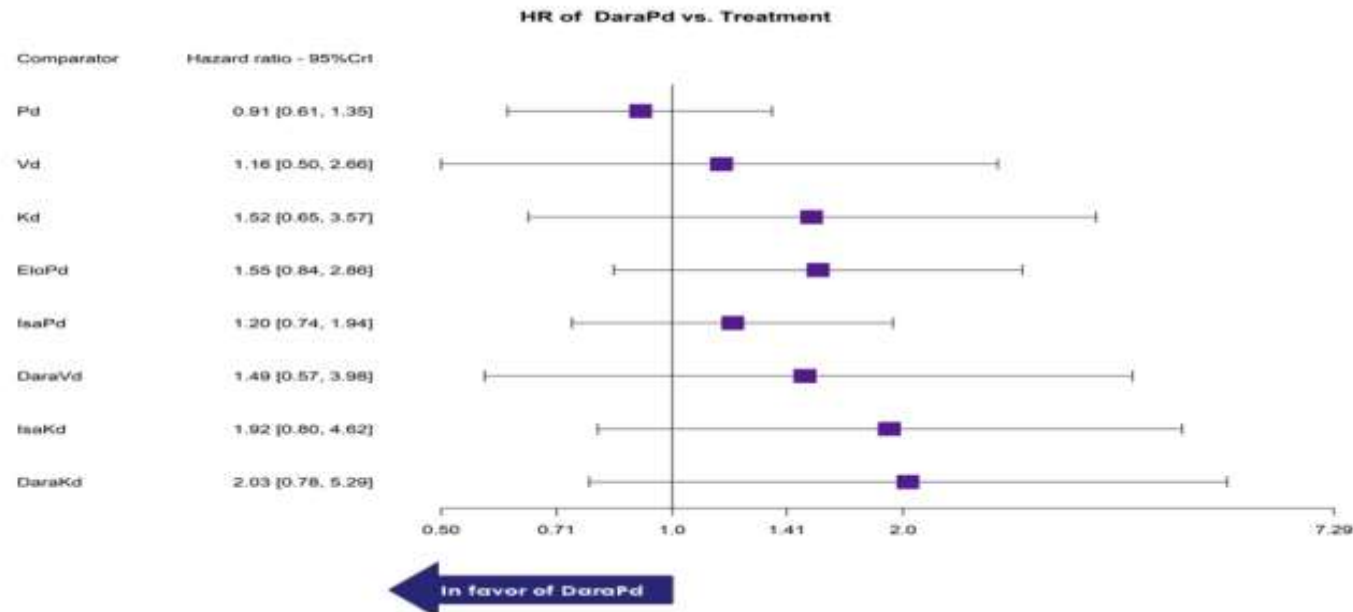


Figura 17: Forest plot da Sobrevida Global (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd).

Dados são apresentados como Hazard Ratio (95%CrI); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem DPd.

Legenda: DaraKd: Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona; DaraPd: Daratumumabe + pomalidomida + dexametasona; DaraVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; EloPd: Elotuzumabe + pomalidomida + dexametasona; HR: hazard ratio; IsaKd: Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona; IsaPd: Isatuximabe + pomalidomida + dexametasona; Kd: Carfilzomibe + dexametasona; Pd: Pomalidomida + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona; 95%CrI: Intervalo de credibilidade.

Fonte: Bristol Myers Squibb, informações internas presentes no relatório final, dezembro de 2022.

- O NICE (Reino Unido), SMC (Escócia), PBAC (Austrália), CADTH (Canadá) e Conitec (Brasil) não avaliaram a tecnologia até o momento.

Eficácia e segurança

- ❑ Sobre a eficácia da associação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd) *versus* Vd, Kd, DVd, DKd, IsaKd: não foram identificados estudos de comparação direta ou indireta que atendessem a pergunta de interesse.
- ❑ O PROPONENTE apresentou o resultado de uma revisão sistemática em rede que só foi possível de ser elaborada após a utilização de um método de comparação indireta (matching-adjusted indirect comparisons - MAIC) entre dois ensaios clínicos randomizados.
- ❑ A comparação indireta apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê, não podendo ser replicada (ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como dos métodos aplicados), impossibilitando a análise crítica dos resultados apresentados.

- **Tipo de estudo conduzido pelo proponente:** custo-minimização
- **Comparadores e Resultados:**

Item	Custo anual	Diferença de custo anual
DPd	R\$ 812.465	-
DVd	R\$ 670.892	+R\$ 141.574
Kd	R\$ 986.812	-R\$ 174.347
DKd	R\$ 1.506.316	-R\$ 693.851
IsaKd	R\$ 1.618.186	-R\$ 805.720

- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** O modelo de custo-minimização foi considerado inadequado pelos pareceristas, pois analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-*utility*, contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

- **População-alvo:** calculada pelo método epidemiológico, chegando a uma média de 397 pacientes por ano
- **Comparadores:** Kd; DVd; DKd; IsaKd; **Bortezomibe + dexametasona (Vd)**
- **Difusão:** 5% a 24% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 43,3 milhões em 5 anos (Média anual de R\$ 8,7 milhões)

AIO recalculada pelo parecerista na hipótese de uma incorporação conjunta


Pomalidomida + Daratumumabe + Dexametasona (DPd) - UAT 109


Pomalidomida + Bortezomibe + Dexametasona (PVd) - UAT 105


§ **População-alvo:** mesma população para DPd e PVd - média anual de 397 pacientes

- **Comparadores:** Kd; DVd; DKd; IsaKd; **Bortezomibe + dexametasona (Vd)**
- **Difusão:** 5% a 24% em 5 anos (2,5% a 12% para cada, DPd e PVd, em 5 anos)
- **Impacto orçamentário incremental:** economia de -R\$ 41,8 milhões em 5 anos
(Média anual de -R\$ 8,4 milhões)


- **Impacto orçamentário incremental Pomalidomida + Daratumumabe + Dexametasona (DPd):** gasto de R\$ 43,3 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 8,7 milhões)
- **Impacto orçamentário incremental Pomalidomida + Bortezomibe + Dexametasona (PVd):** economia de -R\$ 126,9 milhões em 5 anos (média anual de -R\$ 25,4 milhões)
- **Impacto orçamentário incremental conjunto(DPd + PVd):** economia de -R\$ 41,8 milhões em 5 anos (média anual de -R\$ 8,4 milhões)




 DISQUE ANS
0800 701 9656


 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS


 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105


 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)

 [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)

 [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)

 [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)

 [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



20ª Reunião Técnica da COSAÚDE

20/09/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANGELO MAIOLINO	ABHH
4	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
12	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
13	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
14	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
15	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
16	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
17	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
18	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
19	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEIMA - ABRALE
20	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
21	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	ANS
22	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
23	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH

24	MARTA SUNDFELD	ANS
25	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
26	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA
27	PAOLA DE SOUZA MARINHEIRO	BRISTOL MYERS SQUIBB
28	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
29	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
30	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA
31	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
32	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
33	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
34	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS