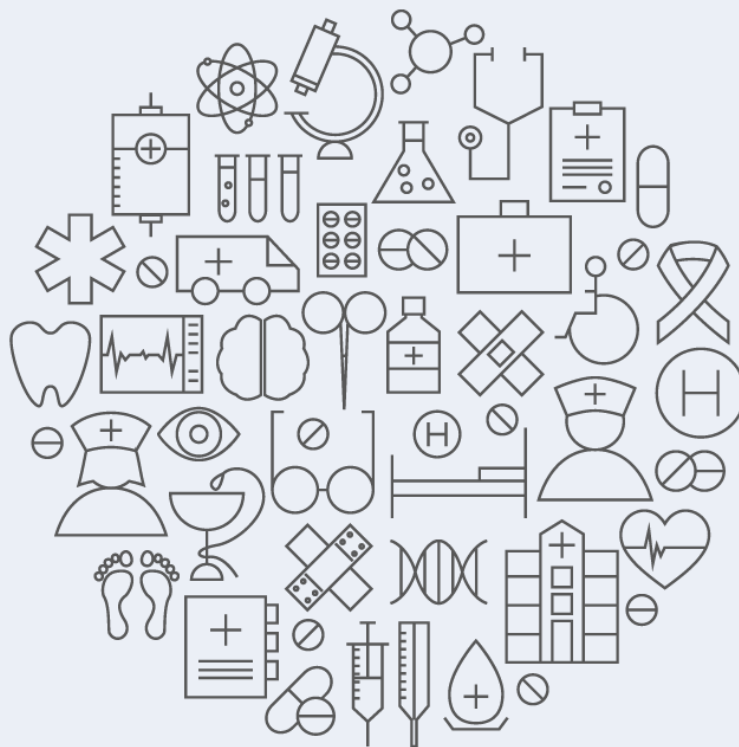


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

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



A versão original deste *template* foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. Para sua elaboração, foram consideradas as edições mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Este *template* é um produto dinâmico, que deve estar alinhado aos métodos científicos atuais e às determinações vigentes que regem o processo de atualização do Rol da ANS. Para manter esta característica, a ANS encontra-se no direito de incorporar conteúdo e realizar ajustes relevantes ao longo do tempo. Desta forma, é possível que a versão em uso não seja totalmente consistente com a versão original, mas ainda assim mantenha o rigor metodológico, a sistematização do processo e a transparência do relato.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

São Paulo - SP

Agosto/2023

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO .....	14
2. RESUMO EXECUTIVO .....	14
3. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	20
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	20
3.2. Tratamento recomendado .....	22
4. TECNOLOGIA .....	24
4.1. Descrição .....	24
4.2. Ficha técnica .....	25
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	29
5.1. Pergunta estruturada .....	30
5.2. Critérios de elegibilidade .....	31
5.3. Busca por evidências .....	34
5.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	43
5.5. Resultados .....	49
5.6. Discussão e conclusões .....	58
5.7. Elementos pós-texto .....	60
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	62
6.1. Métodos .....	62
6.2. Resultados .....	65
6.3. Discussão e conclusões .....	66
6.4. Elementos pós-texto .....	68
7. Análise de impacto orçamentário .....	70
7.1. Métodos .....	70
7.2. Resultados .....	75
7.3. Discussão e conclusões .....	79
7.4. Elementos pós-texto .....	81
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	81
8.1. Avaliação por outras agências de ATS .....	81

8.2 Considerações sobre a implementação .....	82
8.3. Conclusões .....	83
9. REFERÊNCIAS .....	84
10. ANEXOS .....	88

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 3.** Sumário da avaliação do risco de viés.

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído pelo PROPONENTE.

**Quadro 17.** Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PROPONENTE

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 24.** Principais parâmetros da avaliação econômica apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 25.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

**Quadro 26.** Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica.

**Quadro 27.** Elementos pós-texto da avaliação econômica.

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 32.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 33.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 34.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 35.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 36.** Componentes da discussão e das conclusões da AIO.

**Quadro 37.** Elementos pós-texto da AIO.

**Quadro 38.** Avaliação de outras agências de ATS.



## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilhas de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Pomalidomida Associada a Daratumumabe e Dexametasona no Tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário, após pelo menos uma terapia anterior incluindo lenalidomida visando avaliar sua INCORPORAÇÃO NO ROL.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	PROPONENTE
2023.2.000151	109	Bristol Myers Squibb

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

TECNOLOGIA
Pomalidomida (Pomalyst®)
INDICAÇÃO
Tratamento de pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado refratário (MMRR) após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.
INTRODUÇÃO
O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença progressiva incurável e, em última análise, fatal. Mesmo com a disponibilidade de novos tratamentos, a maioria dos pacientes têm recidiva após aproximadamente 2 anos de tratamento, evoluindo, portanto, para MMRR (mieloma múltiplo recidivado refratário). 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). A lenalidomida, droga com eficácia

comprovada no cenário de tratamento de primeira linha, obteve sua aprovação na ANVISA em dezembro de 2017 e desde então, a projeção de pacientes MMRR previamente expostos, e inclusive refratários, à lenalidomida, é crescente, tornando-se ainda mais representativa após sua inclusão no ROL de procedimentos da ANS em abril de 2021. Este subgrupo de pacientes foi pouco representado em boa parte dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo pacientes MMRR, à exceção dos estudos com pomalidomida, que foram desenhados objetivando especificamente esta população.

#### PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p><b>P (população):</b> Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida</p> <p><b>I (intervenção):</b> pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd)</p> <p><b>C (comparadores):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul> <p><b>O (desfechos):</b></p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Resposta global</li> </ul>	<p><b>P (população):</b> Adultos com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida</p> <p><b>I (intervenção):</b> pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd)</p> <p><b>C (comparadores):</b> medicamentos disponíveis no Rol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd)</li> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>▫ Eventos adversos graves.</li> </ul> <p>Secundários</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Desfechos relatados pelos pacientes (PROs)</li> <li>Eventos adversos graves e não graves.</li> </ul> <p><b>T (tipos de estudos):</b> Revisões sistemáticas com metanálise; ECRs de fase III.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quaisquer eventos adversos</li> <li>Taxa de resposta completa (TRC)</li> <li>Qualidade de vida.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados e estudos de braço único (experimentais).</p>
EFICÁCIA/SEGURANÇA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>Foram buscados ECRs e revisões sistemáticas para localizar evidências diretas e indiretas entre DPd e os comparadores de interesse. Não foram identificados estudos comparando-se as terapias de interesse. No estudo pivotal que avaliou a combinação DPd, denominado estudo APOLLO, em um acompanhamento médio de 16,9 meses (IQR 14,4 a 20,6), o grupo DPd mostrou maior sobrevida livre de progressão em comparação com o grupo Pd (mediana de 12,4 meses [IC95% 8,3 a 19,3] vs. 6,9 meses [IC95% 5,5 a 9,3]; HR: 0,63; IC95% 0,47 a 0,85) (...) Diante da ausência de comparações diretas entre as intervenções de interesse e com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da terapia com DPd no tratamento de pacientes com MMRR submetidos a uma segunda linha de tratamento ou subsequente vs. outras opções de tratamento recomendados no Brasil, realizou-se uma metanálise em rede (network meta-analysis - NMA) que abrangesse todos os tratamentos de interesse. Importante</p>	<p>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 atendem a pergunta de interesse desse relatório.</p> <p>O PROPONENTE apresenta o resultado de uma revisão sistemática em rede que só foi possível de ser realizada após a realização de uma matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) entre dois ensaios clínicos randomizados. A MAIC apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê, não podendo ser replicada visto esta ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como dos métodos aplicados. Por consequência, as metanálises em rede apresentadas pelo PROPONENTE não podem ser replicadas, impossibilitando a análise crítica dos resultados apresentados.</p>

<p>notar, porém, que os dados dos concorrentes foram obtidos de análises de subgrupo, uma vez que os estudos pivotais dos mesmos não foram centrados apenas em pacientes previamente expostos à lenalidomida, sendo o estudo APOLLO o único com esse perfil (...) a comparação de DPd vs. outros tratamentos, obtida através da NMA para os desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global, revelou que não houve diferença significativa entre DPd e os tratamentos DKd, DVd, IsaKd e Kd.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 6]</i></p>	<p>Além disso, o uso de revisões sistemáticas com metanálises de comparações indiretas ou de estudos individuais com método de comparação indireta, como o MAIC, apresenta limitações metodológicas importantes que podem impactar os resultados. Estes pontos são inerentes a este tipo de análise, e podem ser evidenciados na revisão apresentada pelo PROPONENTE. Entre eles podemos citar: inconsistência nas definições de desfechos entre os ECR, desequilíbrios nas características basais como número de pacientes refratários a lenalidomida, tratamentos prévios realizados, período de tempo durante o qual os estudos foram realizados e duração do acompanhamento. A incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (<i>head to head</i>) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.</p>
<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>	
<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando apenas desfechos econômicos. Com relação à diferença de custo ao ano, houve incremento de R\$141.574,00 com o uso do DPd comparado ao DVd. Quanto aos outros comparadores Kd, DKd e IsaKd, a economia foi de -R\$174.347,00, -R\$693.851,00 e -R\$805.720,00, respectivamente. O modelo de custo-minimização analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade, sendo considerado inadequado para esta análise. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse.</p>	

Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.

#### IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de 5 anos.</p> <p>A estimativa epidemiológica da população teve média anual de 396 pacientes e participação no mercado projetada de 10%-35%.</p> <p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de -R\$123.713.244,00 com média anual no período de -R\$24.742.649,00.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A AIO foi recalculada utilizando a planilha padrão da ANS.</li> <li>• A estimativa epidemiológica considerada para a média anual da população em tratamento no horizonte de 5 anos foi de 397 pacientes.</li> <li>• O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da DPd foi de R\$ 43.257.018,25 (média anual de R\$ 8.651.403,65) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um <i>market share</i> alvo de 24% no quinto ano.</li> <li>• Vale ressaltar que o cenário de evidências incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise de impacto orçamentário.</li> <li>• O impacto incremental estimado neste RAC é maior ao apresentado pelo PROPONENTE, principalmente devido a divergências no tempo de administração das terapias e do <i>market share</i> adotado.</li> <li>• A incorporação exclusiva do PVd projetou economia de -R\$126.856.220,88 e a incorporação exclusiva do DPd projetou</li> </ul>

	<p>incremento de R\$ 43.257.018,25 acumulado em 5 anos. Desta forma, o cenário que considerou a incorporação concomitante das duas tecnologias estimou uma economia de - R\$41.799.602,58.</p>
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>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).</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 67 e 68].</i></p>	<p>Nenhuma das agências CADTH (Canadá), PBS (Austrália), NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) e Conitec (Brasil) avaliou a tecnologia até o momento</p>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>Com o uso extensivo de lenalidomida nas linhas mais precoces de tratamento do MM, geralmente até a progressão da doença, há uma necessidade não atendida de esquemas comprovados e eficazes em caso de recidiva nessa população específica. Dentre as opções</p>	<p>Não há evidências de eficácia e segurança suficientes para apoiar a recomendação de incorporação do DPd para o tratamento de com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.</p>

<p>terapêuticas para MMRR, incluindo as atualmente incorporadas na saúde suplementar, as únicas a terem sido estudadas em ensaios clínicos avaliando exclusivamente pacientes com exposição prévia à lenalidomida foram os esquemas contendo pomalidomida. Nesse contexto, em comparação aos tratamentos atualmente disponíveis na saúde suplementar, DPd é o único regime estudado de forma robusta e extensiva no cenário pós- lenalidomida além de proporcionar manutenção da imunomodulação e perfil de segurança bem estabelecido e manejável com ajuste de dose e com baixas taxas de descontinuação (...)</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 6]</i></p>	<p>O impacto incremental estimado neste RAC é maior do que o apresentado pelo PROPONENTE, principalmente devido a divergências no tempo de administração das terapias e do <i>market share</i> adotado.</p>
---	---

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O MM é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (plasmócitos). Os plasmócitos neoplásicos acumulam-se na medula óssea, formam colônias e interagem com células estromais (1), levando ao aumento na expressão de citocinas (IL-10, VEGF e TGF- $\beta$ ), que suprimem o sistema imune (2) e levam à queda expressiva da produção de imunoglobulinas normais, o que eleva a suscetibilidade do paciente a infecções recorrentes (3).

O MM corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas (26). Em 2018, a incidência mundial de MM foi de 160.000 novos casos, com mortalidade global de 106.000 pacientes (26). Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, a taxa de mortalidade por mieloma múltiplo ajustada por idade pela população brasileira é de 0,91 mortes a cada 100.000



habitantes em 2020 (38). A incidência de MM é ligeiramente mais comum em homens, sendo duas vezes maior em afrodescendentes que em caucasianos e significativamente menor em asiáticos (33,34). A causa do MM ainda permanece obscura, mas sabe-se que a idade é um dos fatores de risco mais significativos (14).

A doença recidivada, também conhecida como MM progressivo, é definida por alterações nos níveis de proteína M no sangue e na urina, alterações na porcentagem de células da medula óssea ou outros critérios clínicos. A recidiva do MM pode, portanto, manifestar-se como progressão bioquímica sem sintomas ou disfunções orgânicas relacionadas ao MM, ou pode se desenvolver com sintomas proeminentes e comprometimento significativo de órgãos (12). A recidiva pode ocorrer durante a terapia, logo após a terapia ou após um longo período sem tratamento; quando ocorre durante a terapia ou dentro de 60 dias do final do último tratamento em pacientes que obtiveram pelo menos uma resposta mínima à terapia é conhecida como doença recidivada e refratária. Neste caso, o MM foi inicialmente responsivo ao tratamento (ao contrário da doença refratária primária), mas desenvolve resistência. Pacientes que respondem à terapia inicial, mas posteriormente desenvolvem doença progressiva no tratamento (ou seja, a recaída ocorre  $\geq 60$  dias após o último tratamento) são considerados como tendo MM recidivado. Essas distinções são clinicamente relevantes, pois os pacientes com doença refratária (MM primário refratário ou recidivado e refratário) provavelmente terão uma resposta pior a outras linhas de terapia.

Em 2014, o *International Myeloma Working Group* (IMWG) revisou os critérios diagnósticos e mudaram a definição de MM de uma doença definida por sintomas para uma doença definida por biomarcadores (16). Especificamente, três biomarcadores foram adicionados aos antigos critérios “CRAB” totalizando sete requisitos para o diagnóstico desta doença (16). Em relação aos critérios para determinação do MM recidivado e refratário, o IMWG o define como doença que se torna não responsiva ou progressiva na terapia ou até 60 dias após o último tratamento em pacientes que obtiveram uma resposta mínima ou melhor em terapia prévia. A recidiva é considerada como uma recorrência da doença após resposta prévia e é definida com base em critérios laboratoriais e radiológicos objetivos (17):  $\geq 25\%$  da proteína monoclonal sérica ou urinária (proteína M); ou  $\geq 25\%$  de diferença entre as cadeias leves livres séricas envolvidas e não envolvidas de seu nadir, respectivamente; ou desenvolvimento de novos plasmocitomas ou hipercalemia.

A doença pode apresentar duas fases, uma assintomática (chamada *smoldering*), na qual os pacientes não necessitam de tratamento e podem permanecer nesse estado por muitos anos; e outra

sintomática, na qual os pacientes devem ser tratados imediatamente. (19). A tétrede típica dos sinais e sintomas mais comuns do MM (critérios CRAB) incluem insuficiência renal, anemia, lesões ósseas e cálcio elevado (20). Os pacientes com MMRR vivem com sintomas de longo prazo, como dor nas costas, neuropatia e efeitos colaterais muitas vezes induzidos por esteroides, como edema (21). Além disso, há sempre o potencial de declínio rápido levando à morte devido a complicações relacionadas à doença e/ou ao tratamento de pacientes em estágio da doença avançada (12).

A avaliação laboratorial inicial para o MM deve incluir um hemograma completo; perfil bioquímico como medição de creatinina, cálcio, albumina, lactato desidrogenase, cadeias leves livres e níveis de  $\beta 2$  microglobulina; e eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação (14). A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) devem ser realizadas em todos os novos diagnósticos de MM, considerando-se imagens do corpo inteiro. As imagens podem documentar fraturas por compressão, lesões líticas ou fraturas patológicas. Em configurações com recursos limitados, sem acesso a modalidades avançadas de imagem, uma pesquisa óssea pode ser realizada (14).

*[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 12 a 22].*

### **3.2. Tratamento recomendado**

Conforme já mencionado, o MM é caracterizado por sucessivas recidivas, remissão reduzida e sensível a uma variedade de agentes citotóxicos. (60). O tratamento do MM está cada vez mais individualizado, de acordo com o prognóstico e histórico de cada paciente. O manejo do MM recém-diagnosticado é dominado pela decisão de oferecer ou não transplante autólogo de células-tronco (TACT), sendo este o tratamento de escolha para pacientes mais jovens (<65 anos) ou pacientes aptos (<70 anos em boas condições clínicas).

Pacientes recém-diagnosticados que são elegíveis para terapias de altas doses e transplante autólogo recebem quimioterapia de indução seguida de quimioterapia de alta dose com TACT. A Diretriz da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda nesse contexto os esquemas bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (RVd) e daratumumabe + bortezomibe + talidomida + dexametasona (DVTd) como primeiras opções e em sua ausência, VTd e bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (VCd). Atualmente esquemas contendo lenalidomida não constam ROL da ANS para tais pacientes. Enquanto a terapia de manutenção com lenalidomida, incorporada do ROL da ANS em abril de 2021, após o TACT e até a progressão da doença também é recomendada pela diretriz. Para

pacientes idosos e aqueles inelegíveis para receber TACT, daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (DRd), daratumumabe + bortezomibe + melfalano + prednisona (DVMP) e RVd são as opções de primeira linha preferidas de acordo com as diretrizes da ESMO, sendo opções também VMP e Rd.

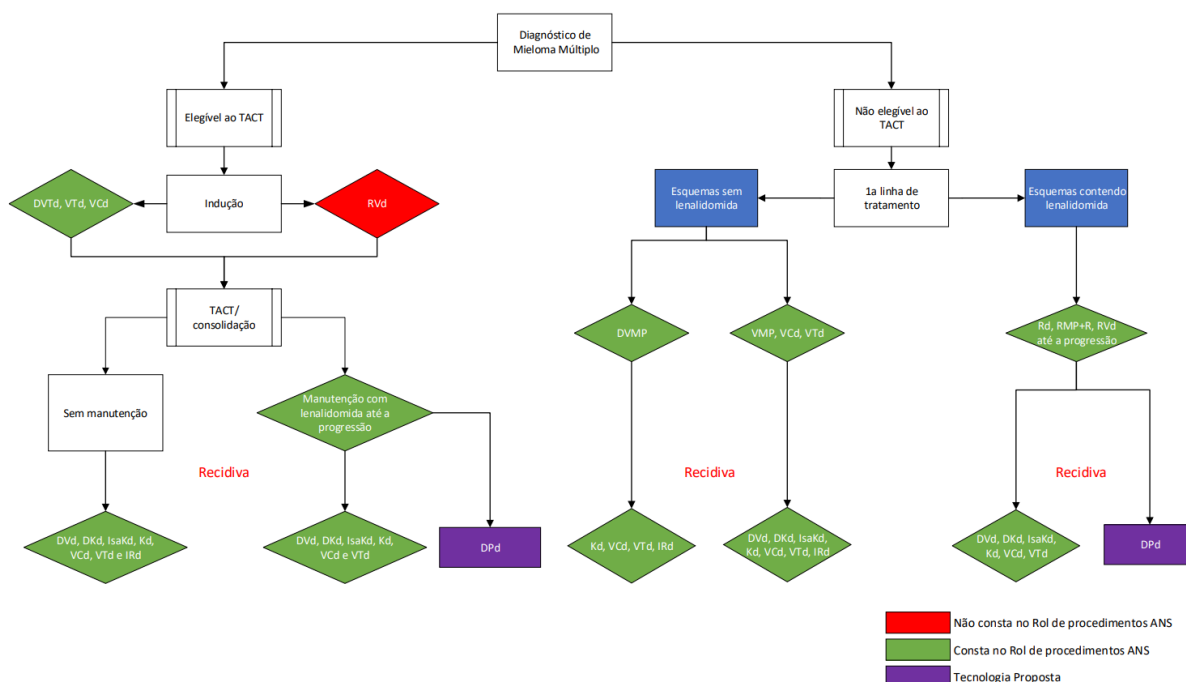
O tratamento anterior e a resposta a esse tratamento são fatores importantes para as decisões relativas ao tratamento do MMRR, como a compreensão da patogênese do MM sugere. Embora a maioria dos pacientes responda bem à terapia inicial e os níveis da doença sejam bastante reduzidos, o tratamento geralmente não é curativo e a maioria dos pacientes terá recaídas em algum momento (64). As principais classes de medicamentos que compõem a terapia medicamentosa do MM são as drogas imunomoduladoras (IMiD® – talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inibidores de proteassoma (IP – bortezomibe, carfilzomibe, ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (MAbs – daratumumabe, elotuzumabe e isatuximabe). Destes, os IMiDs e IPs têm atividade clínica tanto sozinhos quanto quando combinados entre si ou com as outras duas classes de terapia, enquanto as terapias de MAbs só têm atividade clínica significativa quando combinados com um IMiD ou IP.

No cenário do MMRR a escolha da terapia depende de vários parâmetros como idade, estado de performance, comorbidades, tipo, eficácia e tolerabilidade do tratamento anterior, número de linhas de tratamento anteriores, opções de tratamento restantes disponíveis, intervalo desde a última terapia e o tipo de recidiva. Dado o papel dos regimes à base de lenalidomida no cenário de primeira e segunda linha, pode-se esperar que uma proporção significativa de pacientes que necessitam de terapia em linhas subsequentes já tenha sido exposta à lenalidomida e sejam eventualmente refratários à droga. Esse aumento de pacientes tratados com lenalidomida em linhas iniciais dá-se, também, pela sua inclusão no Rol de Procedimentos da ANS, a partir de abril de 2021 (65).

*[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 23 a 24].*

O PROPONENTE apresentou o fluxograma para o tratamento do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário e onde a terapia seria indicada.

Inclusão da combinação PVD na linha de cuidado do Mieloma Múltiplo Recidivado Refratário que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.



## 4. TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

Os efeitos antitumorais da pomalidomida são mediados pela ligação à proteína cereblon, um componente do complexo ubiquitina-ligase (E3) (85,86). Isso resulta em maior ubiquinização e degradação de dois fatores de transcrição, Aiolos e Ikaros. A degradação do complexo Ikaros/Aiolos, por sua vez, inibe a transcrição de c-Myc e IRF4, dois oncogenes envolvidos no crescimento e sobrevivência das células do mieloma. A pomalidomida inibe a proliferação de células tumorais e induz a apoptose. Assim como a lenalidomida, a pomalidomida atua através da ligação ao cereblon. No entanto, foram observadas diferenças notáveis entre os efeitos dos dois IMiDs, que resultam em pomalidomida sendo ativa em células que são resistentes à lenalidomida (87). A pomalidomida liga-se ao cereblon com uma afinidade maior do que a observada para a lenalidomida. Como possível consequência disso, a pomalidomida retém a atividade antiproliferativa em células resistentes à lenalidomida que têm um nível mais baixo de expressão de cereblon (88). Além disso, a pomalidomida produz uma degradação mais rápida de Ikaros/Aiolos e a taxa de degradação demonstrou estar correlacionada com anti-atividade proliferativa (86). Adicionalmente, além de ter atividade

antitumoral direta, a pomalidomida tem efeitos imunomoduladores. Os efeitos imunomoduladores incluem aumento na atividade das células NK e células T e inibição da proliferação e da atividade imunossupressora das células Treg, levando a melhora na função imune e na atividade tumoricida (74). Estes efeitos imunomoduladores aumentam muitos dos passos na via complexa que constitui a resposta imune do organismo aos tumores (89). Para alguns destes passos, a pomalidomida tem efeitos mais potentes do que a lenalidomida, contribuindo também para a capacidade da pomalidomida superar a resistência à lenalidomida.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 32 e 33].

## 4.2. Ficha técnica

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	MEDICAMENTO
2	<b>Princípio ativo</b>	POMALIDOMIDA
3	<b>Nome comercial</b>	Pomalyst®
4	<b>Fabricantes</b>	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
5	<b>Detentor do registro</b>	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
6	<b>Apresentação</b>	<p>Pomalyst® 1 mg: Cada cápsula dura contém 1 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, indigotina.</p> <p>Pomalyst® 2 mg: Cada cápsula dura contém 2 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, vermelho de eritrosina, indigotina.</p> <p>Pomalyst® 3 mg: Cada cápsula dura contém 3 mg de pomalidomida. Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, azul de indigotina, indigotina.</p>

		<p>Pomalyst® 4 mg: Cada cápsula dura contém 4 mg de pomalidomida.</p> <p>Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, estearil fumarato de sódio, gelatina, dióxido de titânio, FCF azul brilhante, indigotina.</p>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p>Pomalyst® em combinação com bortezomibe e dexametasona (PVd) é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.</p> <p>Pomalyst® em combinação com dexametasona (Pd) é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário que receberam pelo menos dois regimes de tratamento anteriores, incluindo lenalidomida e bortezomibe, e demonstraram progressão da doença na última terapia.</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)</a>)</p>
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	<p>Daratumumabe em combinação com pomalidomida e dexametasona é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio incluindo lenalidomida.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20222000134_PTC - Revisão Sistemática – página 35].</i></p>
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>Pomalyst® deve ser administrado por via oral, aproximadamente no mesmo horário, todos os dias. As cápsulas de pomalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.</p> <p>Em combinação com dexametasona (Pd) – pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado e refratário após pelo menos duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor de proteassoma: a dose inicial recomendada Pomalyst® é de 4 mg/dia administrada por via oral nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias (21/28 dias) até a progressão da doença. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A administração é continuada ou modificada com base em achados clínicos e laboratoriais.</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)</a>)</p>

10	<b>Patente</b>	Não identificado.
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Não há.
12	<b>Contraindicações</b>	<p>Gravidez; mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; pacientes do sexo masculino incapazes de seguir ou cumprir as medidas contraceptivas necessárias; e hipersensibilidade à pomalidomida ou a qualquer um dos excipientes.</p> <p>Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com pomalidomida, consultar a bula do respectivo produto.</p>
13	<b>Precauções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertência de Gravidez: pomalidomida é um análogo da talidomida. A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que provoca defeitos congênitos severos potencialmente fatais. A pomalidomida demonstrou ser teratogênica em ratos e coelhos, quando administrada durante o período de organogênese importante. Caso Pomalyst® seja administrado durante a gestação, um efeito teratogênico em humanos não pode ser descartado.</li> <li>• Eventos Tromboembólicos: pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo - incluindo trombose prévia - devem ser monitorados cuidadosamente. Ações devem ser tomadas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis.</li> <li>• Distúrbios da tireoide: foram descritos casos de hipotireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controle otimizado de comorbidades que influenciem a função tireoidiana. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.</li> <li>• Neuropatia periférica: pacientes com neuropatia periférica de Grau <math>\geq 2</math> foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida. Devem ser tomadas as devidas precauções quando se considerar o tratamento destes pacientes com pomalidomida.</li> <li>• Disfunção cardíaca significativa: pacientes com disfunção cardíaca significativa [insuficiência cardíaca congestiva (Classe III ou IV da NY Heart Association); enfarte do miocárdio no prazo de 12 meses do início</li> </ul>

		<p>do tratamento; angina de peito instável ou pouco controlada] foram excluídos dos ensaios clínicos com a pomalidomida.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações Alérgicas e Reações Cutâneas Graves: angioedema, anafilaxia e reações dermatológicas severas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram reportados.</li> <li>• Tontura e Confusão: Tontura e confusão foram reportadas.</li> <li>• Doença pulmonar intersticial (DPI): foi observada DPI e casos relacionados, incluindo casos de pneumonite, com a pomalidomida.</li> <li>• Segunda Neoplasia Primária: foram reportadas em pacientes que receberam pomalidomida.</li> <li>• Distúrbios Hepáticos: níveis acentuadamente elevados de alanina aminotransferase e bilirrubina foram observados em pacientes tratados com pomalidomida. Também houve casos de hepatite que resultaram na descontinuação de Pomalyst®.</li> <li>• Infecção: reativação de hepatite B foi raramente reportada em pacientes que receberam pomalidomida em combinação com dexametasona que foram previamente infectados com o vírus da Hepatite B (HBV).</li> <li>• Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP): foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, incluindo casos fatais, com pomalidomida.</li> <li>• Doação de Sangue ou Esperma: Todos os indivíduos (homens e mulheres férteis ou não) devem concordar em abster-se de doar sangue ou esperma enquanto estiverem em tratamento com Pomalyst® (incluindo interrupções da dose) e por pelo menos 30 dias após a última dose de Pomalyst®.</li> <li>• Síndrome de Lise Tumoral Síndrome de lise tumoral (SLT) pode ocorrer em pacientes tratados com Pomalyst®.</li> <li>• Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário Hematopoiético: neutropenia foi a reação adversa (RA) hematológica Grau 3/4 reportada mais</li> </ul>
--	--	---



		frequentemente em pacientes que apresentam mieloma múltiplo recidivado/refratário, seguida por anemia e trombocitopenia. Monitore os pacientes quanto a toxicidades hematológicas, especialmente neutropenia. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar episódios febris imediatamente. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais de hemorragia, incluindo epistaxe, especialmente com a utilização de medicamentos concomitantes que aumentam o risco de hemorragia. Monitore os hemogramas completos semanalmente durante as primeiras 8 semanas e mensalmente depois disso. Uma modificação da dose pode ser necessária. Os pacientes podem precisar usar suporte de hemoderivados e/ou fatores de crescimento.
14	<b>Eventos adversos</b>	As reações adversas muito frequentes são: infecção de vias respiratórias superiores, pneumonia, bronquite, infecção viral de vias respiratórias superiores, carcinoma de células basais, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipocalemia, hiperglicemia, insônia, depressão, neuropatia sensorial periférica, tontura, tremor, catarata, fibrilação atrial, hipotensão, hipertensão, trombose venosa profunda, tosse, dispneia, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, erupção cutânea, dorralgia, fraqueza muscular, lesão renal aguda, doença renal crônica, retenção urinária, fadiga, edema periférico, febre.  (Bula Anvisa - <a href="http://consultas-agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria-anvisa.gov.br">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)</a> )

<b>Comentários gerais sobre a ficha técnica</b>
Não há comentários adicionais.

## 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

( x ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outros.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há comentários adicionais.

### 5.1. Pergunta estruturada

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)?

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROponente	PARECERISTAS
<b>População</b>	Pacientes com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida.	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Combinação pomalidomida (Pomalyst®) + daratumumabe + dexametasona (DPd)	Idem
<b>Comparador</b>	As combinações: <ul style="list-style-type: none"> <li>Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>Daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul>	As combinações: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bortezomibe + dexametasona (Vd)</li> <li>Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>Daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVd)</li> <li>Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul>
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<b>Primários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global</li> <li>Sobrevida livre de progressão</li> </ul> <b>Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resposta global</li> <li>Desfechos relatados pelos pacientes (PROs)</li> <li>Eventos adversos graves e não graves.</li> </ul>	<b>Primários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global</li> <li>Sobrevida livre de progressão</li> <li>Eventos adversos graves</li> </ul> <b>Secundários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quaisquer eventos adversos</li> <li>Resposta tumoral</li> <li>Qualidade de vida</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados de fase III.	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICOS**

Nenhum comentário adicional.

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>Critérios</b>	<b>PROponente</b>	<b>PARECERISTAS</b>
<b>Inclusão (PICOS)</b>	Adultos com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida. A intervenção seria a combinação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd). A fim de alcançar	<b>P (população):</b> Adultos com MMRR, que receberam pelo menos um esquema de tratamento anterior, incluindo lenalidomida

<p>maior sensibilidade no resultado das buscas, não foram definidos comparadores para as estratégias de busca.</p> <p>Para a definição dos comparadores de interesse, seguiu-se o racional abaixo: a) Como exposição prévia a lenalidomida é mandatória para a indicação da tecnologia proposta, foram avaliados os esquemas com lenalidomida atualmente incluídos no ROL ANS para 1ª linha de tratamento: a) Pacientes não elegíveis ao TACT (1ª linha): Rd, RMPR, RVd todas indicadas para uso até a progressão; b) Pacientes elegíveis ao TACT (1ª linha): lenalidomida monoterapia até a progressão para a fase de manutenção pós transplante.</p> <p>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 (64); 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. Assim, entende-se que, neste cenário, os regimes com lenalidomida não seriam elegíveis como possíveis terapias subsequentes para a população de interesse. Os desfechos avaliados foram a SG, a SLP, a resposta global, desfechos relatados pelos pacientes e os eventos adversos graves e não</p>	<p><b>I (intervenção):</b> pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd)</p> <p><b>C (comparadores):</b> medicamentos disponíveis no Rol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd)</li> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd)</li> <li>▫ Daratumumabe +bortezomibe + dexametasona (DVD)</li> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd)</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd)</li> </ul> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG)</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>▫ Eventos adversos graves</li> </ul> <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quaisquer eventos adversos</li> <li>▫ Taxa de resposta completa (TRC)</li> <li>▫ Qualidade de vida</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).</p>
--	---

	<p>graves relacionados a cada uma das tecnologias avaliadas. As definições dos desfechos não foram restritas e nem consideradas como critério de exclusão. Foram considerados para inclusão nesta pesquisa revisões sistemáticas com metanálises em rede e ECRs de fase III.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - páginas 39 a 41].</i></p>	
<b>Exclusão (PICOS)</b>	<p>Os regimes contendo lenalidomida não foram considerados como comparadores (por exemplo, IRd - ixazomibe, lenalidomida e dexametasona). 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. Foram excluídos os seguintes estudos: estudos reportados apenas como resumo de congresso; análise de impacto orçamentário e modelos econômicos; revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário; revisões narrativas e integrativas; artigos de opinião; protocolos de pesquisa; guidelines médicos; estudos incompletos ou parciais (brief report), e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - páginas 39 a 41].</i></p>	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
<b>Outros critérios</b>	Não foi feita nenhuma restrição para data e idioma de publicação.	Idem

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

### 5.3. Busca por evidências

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE via Pubmed	<b>PROponente</b>	58 referências [11/11/2022]
	<p>#1: Pacientes (Multiple Myeloma) OR (Multiple Myelomas) OR Myelomas, Multiple) OR (Myeloma, Plasma-Cell) OR (Myeloma, Plasma Cell) OR (Myelomas, Plasma-Cell) OR (Plasma-Cell Myeloma) OR (Plasma-Cell Myelomas) OR (Myeloma-Multiple) OR (Myeloma Multiple) OR (Myeloma-Multiples) OR (Kahler Disease) OR (Disease, Kahler) OR (Plasma Cell Myeloma) OR (Cell Myeloma, Plasma) OR (Cell Myelomas, Plasma) OR (Myelomas, Plasma Cell) OR (Plasma Cell Myelomas) OR (Myeloma, Multiple) OR (Myelomatosis) OR (Myelomatoses)</p> <p>#2: Intervenção (((daratumumab [Supplementary Concept]) OR (humax-CD38) OR (humax-CD 38) OR (Darzalex)) AND ((pomalidomide [Supplementary Concept]) OR (CC-4047) OR (CC 4047) OR (CC4047) OR (Imnovid) OR (Pomalyst) OR (actimid))) AND ((Dexamethasone) OR (Methylfluorprednisolone) OR (Hexadecadrol) OR (Decameth) OR (Decaspray) OR (Dexasone) OR (Dexpak) OR (Maxidex) OR (Millicorten) OR (Oradexon) OR (Decaject) OR (Decaject-L.A.) OR (Decaject L.A.) OR (Hexadrol))</p> <p>#3: Desenho do estudo (("Clinical Trial"[PT] OR "Comparative Study"[PT] OR "Evaluation study"[PT] OR "Cross-Over Studies"[MeSH] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH] OR random*[TIAB] OR controll*[TIAB] OR "intervention study"[TIAB] OR "experimental study"[TIAB] OR trial[TIAB] OR trials[TIAB] OR evaluat*[TIAB] OR repeat*[TIAB] OR compar*[TIAB] OR versus[TIAB] OR "before and after"[TIAB] OR "interrupted time series"[TIAB]) NOT ("Animals"[MeSH] NOT (Animals[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))</p>	

	#1 AND #2 AND #3 <i>Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 108 a 110]</i>	
	<b>PARECERISTAS</b>	596
	<p>#1 ("Multiple Myeloma"[Mesh]) 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))</p> <p>#2 ("pomalidomide" [Supplementary Concept]) OR ((CC-4047) OR (CC 4047) OR (CC4047) OR (Imnovid) OR (Pomalyst) OR (actimid))) OR (pomalidomide)</p> <p>#3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	referências [07/08/2023]
<b>Biblioteca Cochrane</b>	<b>PROponente</b>	916
	<p>#1: Pacientes "multiple myeloma" OR MeSH descriptor: [multiple myeloma] explode all trees</p> <p>#2: Intervenção ("daratumumab" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) AND ("pomalidomide" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) AND "dexamethasone" OR MeSH descriptor: [dexamethasone] explode all trees)</p> <p>#1 AND #2 (Trials)</p>	referências [11/11/2022]

	Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 108 a 110]	
	<b>PARECERISTAS</b> #1 MeSH descriptor: MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees #2 (Cell Myeloma, Plasma) OR (Disease, Kahler) OR (Myeloma, Multiple) OR (Multiple Myelomas) OR (Myelomatoses) OR (Plasma-Cell Myeloma) OR (Myeloma Multiple) OR (Plasma-Cell Myelomas) OR (Cell Myelomas, Plasma) OR (Myelomas, Multiple) OR (Myelomas, Plasma-Cell) OR (Myeloma-Multiple) OR (Plasma Cell Myeloma) OR (Myeloma, Plasma Cell) OR (Myeloma-Multiples) OR (Kahler Disease) OR (Myelomatosis) OR (Myelomas, Plasma Cell) OR (Plasma Cell Myelomas) OR (Myeloma, Plasma-Cell) #3 #1 OR #2 #4 (pomalidomide) OR (CC-4047) OR (CC 4047) OR (CC4047) OR (Imnovid) OR (Pomalyst) OR (actimid) #5 #3 AND #4	428 referências [07/08/2023]
<b>Biblioteca Virtual em Saúde</b>	<b>PROponente</b>	-
	Não realizada.	
	<b>PARECERISTAS</b>	1 referência
	((multiple myeloma) OR (multiple myeloma) OR (mieloma multiplo) OR (myélome multiple) OR (mieloma múltiple)) AND ((pomalidomide) OR (cc-4047) OR (cc 4047) OR (cc4047) OR (imnovid)) AND ( db:("LILACS"))	[07/08/2023]
<b>EMBASE via Elsevier</b>	<b>PROponente</b>	785 referências
	#1: Pacientes 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler'/exp OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex'/exp OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple'/exp OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis'/exp OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma'/exp OR 'plasma cell myeloma' #2: Intervenção ('daratumumab'/exp OR 'daratumumab' OR 'dalinv' OR 'dalinv' OR 'darasarex'/exp OR 'darasarex' OR 'darzalex'/exp OR 'darzalex' OR 'hlx 15'/exp OR 'hlx 15' OR 'hlx15'/exp OR 'hlx15' OR 'humax cd38'/exp OR 'humax cd38' OR 'jnj 54767414'/exp OR 'jnj 54767414' OR 'jnj54767414'/exp OR 'jnj54767414' OR 'monoclonal antibody humax cd38'/exp OR 'monoclonal antibody humax cd38')	[11/11/2022]



	<p>AND ('pomalidomide'/exp OR 'pomalidomide' OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide'/exp OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide' OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione'/exp OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione' OR '4 aminothalidomide'/exp OR '4 aminothalidomide' OR 'actimid'/exp OR 'actimid' OR 'cc 4047'/exp OR 'cc 4047' OR 'cc4047'/exp OR 'cc4047' OR 'cdc 394'/exp OR 'cdc 394' OR 'cdc394'/exp OR 'cdc394' OR 'imnovid'/exp OR 'imnovid' OR 'pomalyst'/exp OR 'pomalyst') AND ('dexamethasone' OR '1 fluoro 14, 17 dihydroxy 14 (2 hydroxyacetyl) 2, 13, 15 trimethyltetracyclo [8.7.0.0 (2, 7) .0 (11, 15)] heptadeca 3, 6 dien 5 one' OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone' OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone' OR '9 fluoro 11, 17 dihydroxy 17 (2 hydroxyacetyl) 10, 13, 16 trimethyl 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16 octahydrocyclopenta [a] phenanthren 3 one' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone' OR 'adrecort' OR 'adrenocot' OR 'aeroseb dex' OR 'aeroseb-d' OR 'aeroseb-dex' OR 'aflucoson' OR 'aflucosone' OR 'alfaly' OR 'anaflogistico' OR 'anaflogistico novobios' OR 'aphtasolon' OR 'arcodexan' OR 'arcodexane' OR 'artrosone' OR 'auxiron' OR 'azium' OR 'baycadron' OR 'bidexol' OR 'bisu ds' OR 'calonat' OR 'cebedex' OR 'cetadexon' OR 'colofoam' OR 'corsona' OR 'corsone' OR 'cortastat' OR 'cortastat 10' OR 'cortastat la' OR 'cortidex' OR 'cortidexason' OR 'cortidrona' OR 'cortidrone' OR 'cortisumman' OR 'dacortina fuerte' OR 'dacortine fuerte' OR 'dalalone' OR 'dalalone d.p.' OR 'dalalone l.a.' OR 'danasone' OR 'de-sone la' OR 'decacortin' OR 'decadeltosona' OR 'decadeltosone' OR 'decaderm' OR 'decadion' OR 'decadran' OR 'decadron' OR 'decadron 5-12 pak' OR 'decadron la' OR 'decadronal' OR 'decadrone' OR 'decaesadriil' OR 'decagel' OR 'decaject' OR 'decalix' OR 'decamethasone' OR 'decasone' OR 'decaspray' OR 'decasterolone' OR 'decdan' OR 'decilone' OR 'decilone forte' OR 'decofluor' OR 'dectancyl' OR 'dekacort' OR 'delladec' OR 'deltafluoren' OR 'deltafluorene' OR 'dergramin' OR 'deronil' OR 'desacort' OR 'desacortone' OR 'desadrene' OR 'desalark' OR 'desameton' OR 'desametone' OR 'desigdron' OR 'dexa cortisyl' OR 'dexa dabrosan' OR 'dexa korti' OR 'dexa</p>	
--	--	--

	<p> scherosan' OR 'dexa scherozon' OR 'dexa scherozone' OR 'dexa-p' OR 'dexacen  4' OR 'dexacen-4' OR 'dexachel' OR 'dexacort' OR 'dexacortal' OR 'dexacorten'  OR 'dexacortin' OR 'dexacortisyl' OR 'dexadabrosan' OR 'dexadecadrol' OR  'dexadrol' OR 'dexagel' OR 'dexagen' OR 'dexahelvacort' OR 'dexakorti' OR  'dexalien' OR 'dexalocal' OR 'dexame' OR 'dexamecortin' OR 'dexameson' OR  'dexamesone' OR 'dexametason' OR 'dexametasone' OR 'dexameth' OR  'dexamethason' OR 'dexamethasone alcohol' OR 'dexamethasone intensol' OR  'dexamethazon' OR 'dexamethazone' OR 'dexamethonium' OR 'dexamonozon'  OR 'dexan' OR 'dexane' OR 'dexano' OR 'dexapot' OR 'dexascherosan' OR  'dexascherozon' OR 'dexascherozone' OR 'dexason' OR 'dexasone' OR 'dexasone  la' OR 'dexasone s' OR 'dexinoral' OR 'dexionil' OR 'dexmethsone' OR 'dexona'  OR 'dexone' OR 'dexone 0.5' OR 'dexone 0.75' OR 'dexone 1.5' OR 'dexone 4' OR  'dexpak taperpak' OR 'dextelan' OR 'dextenza' OR 'dextrasone' OR 'dexycu' OR  'dexycu kit' OR 'dezone' OR 'dibasona' OR 'doxamethasone' OR 'esacortene' OR  'ex s1' OR 'exadion' OR 'exadione' OR 'firmalone' OR 'fluormethyl prednisolone'  OR 'fluormethylprednisolon' OR 'fluormethylprednisolone' OR 'fluormone' OR  'fluorocort' OR 'fluorodelta' OR 'fluoromethylprednisolone' OR 'fortecortin' OR  'gammacorten' OR 'gammacortene' OR 'grosodexon' OR 'grosodexone' OR  'hemady' OR 'hexadecadiol' OR 'hexadecadrol' OR 'hexadiol' OR 'hexadrol' OR  'isnacort' OR 'isopto dex' OR 'isopto maxidex' OR 'isopto-dex' OR 'isopto-  maxidex' OR 'isoptodex' OR 'isoptomaxidex' OR 'isv 305' OR 'isv305' OR  'lokalison f' OR 'loverine' OR 'luxazone' OR 'marvidione' OR 'maxidex' OR  'mediamethasone' OR 'megacortin' OR 'mephameson' OR 'mephamesone' OR  'metasolon' OR 'metasolone' OR 'methazon ion' OR 'methazone ion' OR  'methazonion' OR 'methazonione' OR 'metisone lafi' OR 'mexasone' OR  'millicorten' OR 'millicortinol' OR 'mk 125' OR 'mk125' OR 'mymethasone' OR  'neoforderx' OR 'neofordex' OR 'nisomethasone' OR 'novocort' OR 'nsc 34521'  OR 'nsc34521' OR 'oftan-dexa' OR 'optiocorten' OR 'optiocortinol' OR 'oradexan'  OR 'oradexon' OR 'oradexone' OR 'orgadrone' OR 'oto 104' OR 'oto104' OR  'ozurdex' OR 'pidexon' OR 'policort' OR 'posurdex' OR 'predni f tablinen' OR  'predni-f' OR 'prednisolone f' OR 'prodexona' OR 'prodexone' OR  'sanamethasone' OR 'santenson' OR 'santeson' OR 'sawasone' OR 'sk 0503' OR  'sk0503' OR 'solurex' OR 'solurex la' OR 'spoloven' OR 'spt 2101' OR 'spt2101' OR  'sterason' OR 'thilodexine' OR 'triamcimetil' OR 'vexamet' OR 'visumetazone'  OR 'visumethazone') </p> <p>#3: Desenho do estudo</p>	
--	---	--

	<p>(‘randomized controlled trial’/exp OR ‘clinical trial’/exp OR ‘comparative study’/exp OR ‘controlled study’/de OR ‘evaluation study’/de OR ‘human experiment’/exp OR random*:ab,ti OR control*:ab,ti OR ‘intervention study’:ab,ti OR ‘experimental study’:ab,ti OR trial:ab,ti OR trials:ab,ti OR compar*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR ‘double blind’:ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR ‘before and after’:ab,ti OR ‘interrupted time series’:ab,ti) NOT (‘animal’/exp NOT ‘human’/exp)</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p> <p><i>Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 108 a 110]</i></p>	
	<p><b>PARECERISTAS</b></p> <p>#1 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler'/exp OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex'/exp OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple'/exp OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis'/exp OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma'/exp OR 'plasma cell myeloma' OR 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'</p> <p>#2 '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide'/exp OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide' OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione'/exp OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione' OR '4 aminothalidomide'/exp OR '4 aminothalidomide' OR 'actimid'/exp OR 'actimid' OR 'cc 4047'/exp OR 'cc 4047' OR 'cc4047'/exp OR 'cc4047' OR 'cdc 394'/exp OR 'cdc 394' OR 'cdc394'/exp OR 'cdc394' OR 'imnovid'/exp OR 'imnovid' OR 'pomalyst'/exp OR 'pomalyst' OR 'pomalidomide'/exp OR 'pomalidomide'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross</p>	<p>954</p> <p>referências</p> <p>[07/08/2023]</p>

	<p>over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 ('systematic review' OR 'meta-analysis') AND [review]/lim OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'biomedical technology assessment'/exp OR 'biomedical technology assessment' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analysis' OR ((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR</p>	
--	--	--

	<p>overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*)):ti,ab,kw) OR 'data synthes*':ti,ab,kw OR 'data extraction*':ti,ab,kw OR 'data abstraction*':ti,ab,kw OR 'handsearch*':ti,ab,kw OR 'hand search*':ti,ab,kw OR 'mantel haenszel':ti,ab,kw OR 'peto':ti,ab,kw OR 'der simonian':ti,ab,kw OR 'dersimonian':ti,ab,kw OR 'fixed effect*':ti,ab,kw OR 'latin square*':ti,ab,kw OR 'met analy*':ti,ab,kw OR 'metanaly*':ti,ab,kw OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR 'hta':ti,ab,kw OR 'htas':ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw OR 'meta regression*':ti,ab,kw OR 'metaregression*':ti,ab,kw OR 'meta- analy*':ti,ab,kw,ok OR 'metaanaly*':ti,ab,kw,ok OR 'systematic review*':ti,ab,kw,ok OR 'biomedical technology assessment*':ti,ab,kw,ok OR 'bio-medical technology assessment*':ti,ab,kw,ok OR medline:ti,ab,ok OR cochrane:ti,ab,ok OR pubmed:ti,ab,ok OR medlars:ti,ab,ok OR embase:ti,ab,ok OR cinahl:ti,ab,ok OR cochrane OR 'health near/2 technology assessment' OR 'evidence report' OR ((comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw,ok) OR 'outcomes research':ti,ab,kw,ok OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw,ok OR (((('indirect' OR 'indirect treatment' OR 'mixed- treatment' OR 'bayesian') NEAR/3 comparison*)):ti,ab,kw,ok) OR 'meta- analysis'/dm OR 'systematic review'/dm OR ((multi* NEAR/3 treatment NEAR/3 comparison*)):ti,ab,kw,ok) OR ((mixed NEAR/3 treatment NEAR/3 (('meta analy*' OR metaanaly*)):ti,ab,kw,ok) OR (umbrella:ti,ab,kw,ok AND review*':ti,ab,kw,ok) OR ((multi* NEAR/2 paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR ((multiparamet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR (('multi paramet*' NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok)</p> <p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #3 AND #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
--	---	--

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

#### Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes)	Foram conduzidas pesquisas (...) em websites de agências de Avaliação de	Busca manual 0 referências [07/08/2023]

	<p>Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i></p>	
ClinicalTrials.gov	<p>Foram conduzidas pesquisas na plataforma internacional de registro de ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov).</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i></p>	<p>pomalidomide   "Relapsed and Refractory Multiple Myeloma"</p> <p>148 referências</p> <p>[07/08/2023]</p>
WHO/ICTRP	Não realizada.	<p>pomalidomide AND (Relapsed and Refractory Multiple Myeloma)</p> <p>3 referências</p> <p>[07/08/2023]</p>
Literatura cinzenta	Não realizada.	<p>pomalidomide</p> <p>0 referências</p> <p>[07/08/2023]</p>
Anais de congresso	Não realizada.	Não realizada.

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerando as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca.</li> <li>Diante da ausência de comparações diretas entre as intervenções de interesse, o PROPONENTE realizou uma metanálise em rede seguida de comparação indireta ajustada. “A identificação das publicações relevantes foi baseada em duas revisões sistemáticas da literatura previamente realizadas para o projeto global com a mesma indicação. A análise faz parte de um projeto maior, executado pelo time de Farmacoeconomia Global da Bristol Myers Squibb (BMS), onde foram feitas análises comparativas entre DPd e diversos outros esquemas terapêuticos recomendados pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e pela European Society for Medical Oncology (ESMO), ganhando destaque neste relatório apenas aqueles de relevância para o contexto brasileiro da saúde suplementar. As</li> </ul>	

pesquisas eletrônicas foram realizadas em 7 de setembro de 2021, nas bases de dados Embase, MEDLINE, e Cochrane, de acordo com uma estratégia de pesquisa predefinida” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141\_PTC - Revisão Sistemática - página 65].

## 5.4. Seleção de estudos e extração de dados

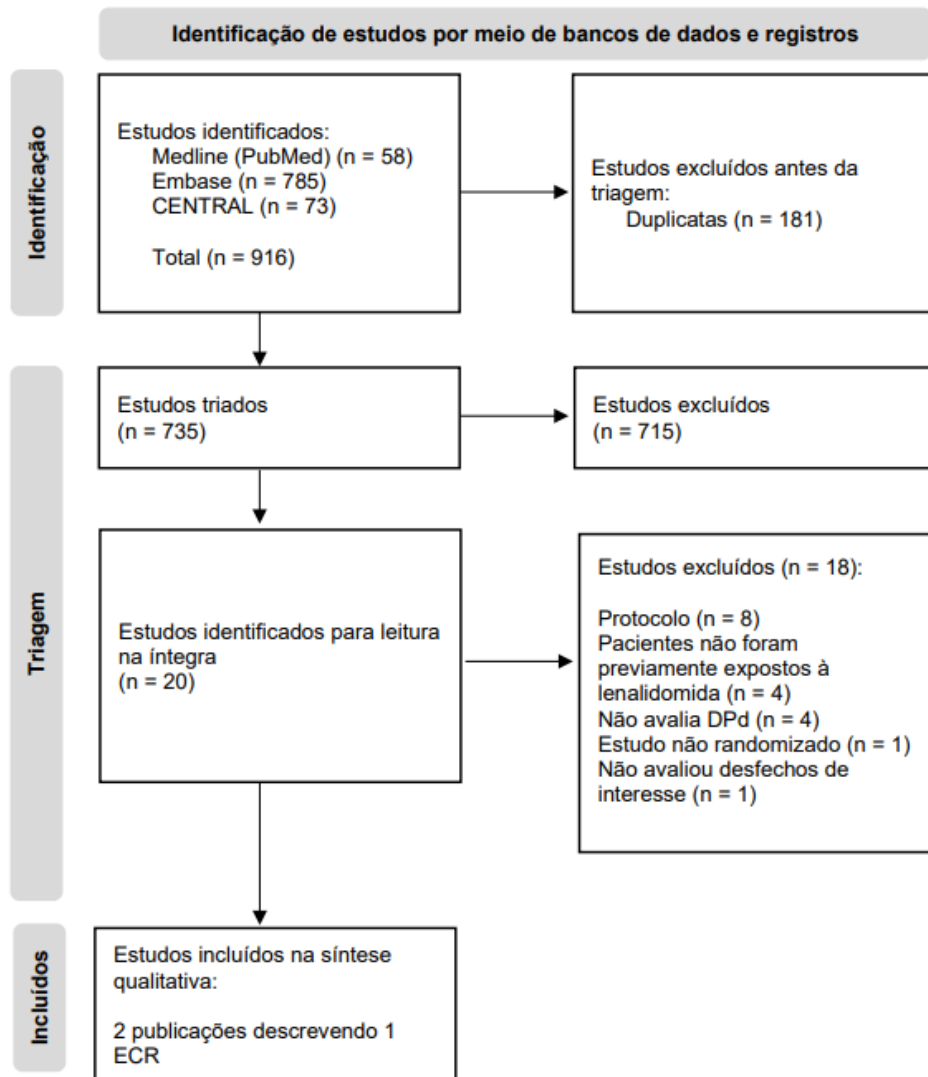
**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Plataforma</b>	Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o programa Endnote 20 (Clarivate Analytics, PA, USA) para exclusão das duplicatas, e em seguida, exportadas para o aplicativo Rayyan para gerenciamento das referências e seleção dos estudos. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i>	Adequado.	Rayyan <a href="https://rayyan.ai/users/sign_in">https://rayyan.ai/users/sign_in</a> .
<b>Revisores envolvidos</b>	Os registros foram selecionados por dois avaliadores independentes, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade final (leitura dos textos completos). <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i>	Adequado.	Dois revisores em duplicata.
<b>Resolução divergências</b>	Discordâncias foram resolvidas com apoio de um terceiro revisor.	Adequado.	Um revisor.

	<i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i>		
Extração de dados			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Organização dos dados	A extração dos dados foi realizada por um único avaliador, usando o software Microsoft Excel®.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i>	Adequado.	Formulário padronizado em Microsoft Excel®.
Revisores envolvidos	A extração dos dados foi realizada por um único avaliador.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i>	Inadequado.	Dois revisores.
Resolução divergências	Não informado.	Inadequado.	Dois revisores.
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados			
Nenhum comentário adicional.			

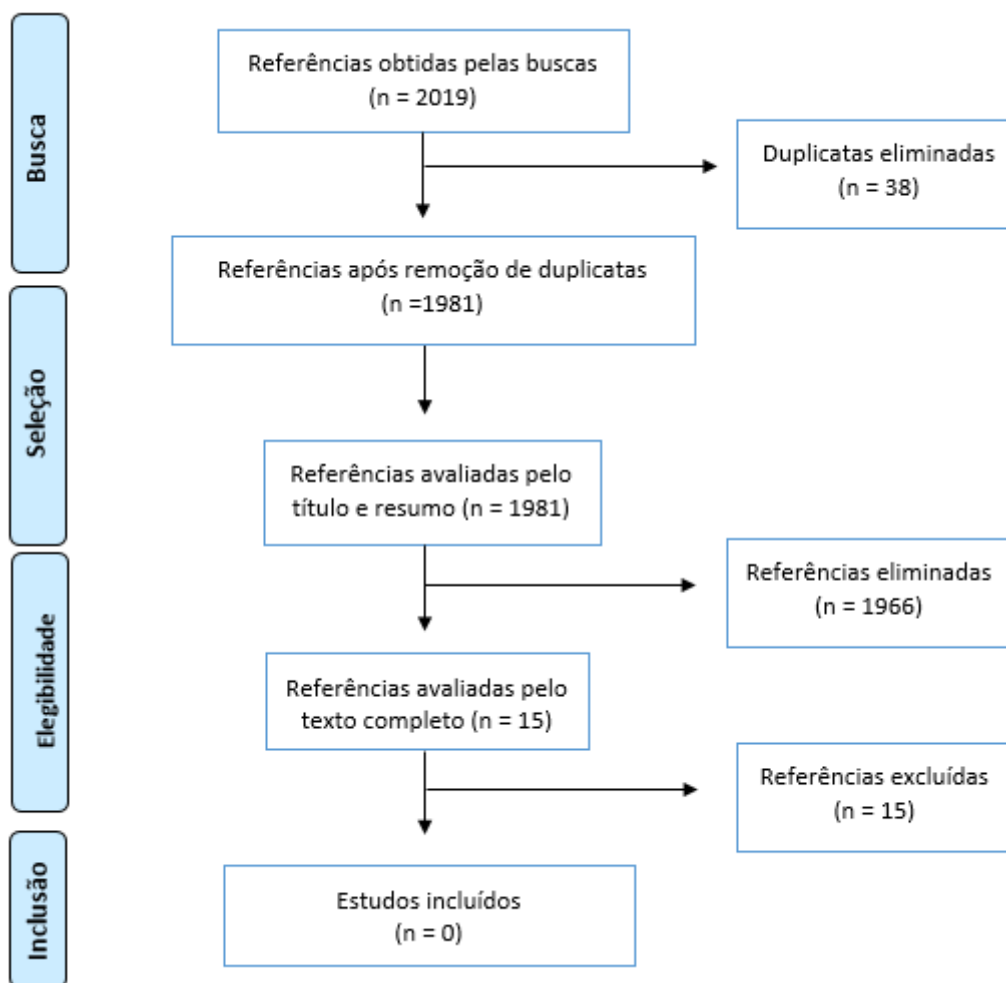
**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE





**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).

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



#### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- O PROPONENTE não apresenta o fluxograma da estratégia de busca realizada para a metanálise em rede.
- Conforme dossiê “a primeira revisão, com foco em pacientes que receberam pelo menos uma linha prévia de tratamento, identificou um total de 15 estudos (APEX, ASPIRE, BELLINI, BOSTON, CANDOR, CASTOR, ELOQUENT-2, ENDEAVOR, IKEMA, MM-009, MM-010, MMY-3021, OPTIMISMM, POLLUX e TOURMALINE-MM1). Já a segunda revisão, com foco em pacientes que receberam pelo menos dois tratamentos anteriores, incluiu 19 estudos (APOLLO, BELLINI, Bernal-Mizrachi 2019, BOSTON, CANDOR, CASTOR, COLUMBA, ELOQUENT-3, ICARIA-MM, IKEMA, MM-

003, MM009, MM-010, MUKseven, NCT03170882, PANORAMA- 1, PANORAMA-3, PomCydex, TOURMALINE-MM1). Ao final, combinando resultado das duas revisões sistemáticas, um total de 7 ECRs foram incluídos nas análises (APOLLO, CANDOR, CASTOR, ENDEAVOR, ELOQUENT-3, ICARIA-MM e IKEMA). Para o presente dossiê, foram considerados os resultados em relação aos comparadores de interesse: DPd, DVd, IsaKd, Kd, DKd” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000134\_PTC - Revisão Sistemática - página 65]

**Quadro 9.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROONENTE	
O PROPONENTE relata a exclusão de 18 estudos após leitura de textos completo, sendo os motivos apresentados na Tabela Suplementar 4. <i>[Apêndice 4 do documento submetido_20232000141_PTC - Revisão Sistemática, páginas 111 e 112]</i>	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Os PARECERISTAS eliminaram 15 estudos <sup>7-21</sup> após a leitura de textos completos por não avaliarem somente grupo de pacientes recidivados e refratários à terapia anterior com lenalidomida e/ou não apresentarem as comparações de interesse.	

Comentário sobre os estudos excluídos
Alguns dos estudos excluídos pelo PROPONENTE após a segunda etapa da seleção forneceram informações no resumo que os classificariam como eliminados na primeira etapa.

**Quadro 10.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROONENTE	
Estudo	PICO
O PROPONENTE	identificou 32 protocolos relacionados aos termos de busca “pomalidomide/daratumumab/dexamethasone   Relapsed and Refractory Multiple Myeloma”. Destes, 16 foram

registros de ensaios clínicos incluindo comparadores diferentes da terapia de interesse para este dossiê. Onze registros estavam relacionados a estudos clínicos de fase I/II, sendo a maioria de braço único ou sem DPd como intervenção. Um deles está finalizado (NCT03180736) cujos resultados estão descritos nas publicações já incluídas nesta revisão. Os outros quatro protocolos identificados avaliando DPd como comparador ainda não possuem resultados publicados.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141\_PTC - Revisão Sistemática - páginas 44 e 45].

#### PARECERISTAS

Os PARECERISTAS identificaram os seguintes estudos que avaliam a combinação pomalidomida, daratumumabe e dexametasona, incluindo os 4 protocolos citados pelo PROPONENTE:

Estudo	PICO
NCT05455320	A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus <b>Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone</b> in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment
NCT05020236	MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus <b>Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone</b> in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma
NCT01946477	Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or <b>Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab</b> in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting
NCT03180736	Comparison of <b>Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab</b> in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone
NCT05083169	A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus <b>Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd)</b> or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVs) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

NCT04181827	A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or <b>Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd)</b> in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma
-------------	---

## 5.5. Resultados

### 5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata que não foram encontrados estudos de comparação direta entre DPd e Vd, Kd, DKd, IsaKd ou DVd. Os PARECERISTAS também não identificaram estudos avaliando o efeito do DPd

Comentário sobre os estudos em andamento
Nenhum comentário adicional.

versus os comparadores de interesse para tratamento do MMRR após pelo menos uma terapia prévia, incluindo lenalidomida, e por esta razão, não incluíram nenhum estudo nesta proposta.

O PROPONENTE relata a 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”. [Trecho apresentado pelo PROPONENTE – 20223000141\_PTC - Revisão Sistemática, página 46]. Os PARECERISTAS identificaram o mesmo ECR, porém o estudo apresenta Pd como comparador, não sendo este de interesse do relatório.

O PROPONENTE descreveu as características do ECR incluído de forma narrativa. O texto está disponível no documento submetido pelo PROPONENTE [20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 46 a 60].

#### Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

**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 ant mieloma 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

[Quadro apresentado no documento submetido pelo PROPONENTE – 20223000141\_PTC - Revisão Sistemática, página 46].

#### **Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Não se aplica.

Diante da ausência de comparações diretas entre as intervenções de interesse o PROPONENTE realizou uma metanálise em rede (network metanalysis - NMA) seguida de comparação indireta ajustada usando resultados de ECRs identificados em duas revisões sistemáticas da literatura. As características da revisão sistemática realizada esta apresentada de forma narrativa [20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 65 a 77].

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobre a eficácia do DPd versus Vd, Kd, DKd, IsaKd ou DVd: não foram identificados estudos comparativos.</li> <li>▫ Os PARECERISTAS não apresentaram dados referentes ao ECR APOLLO visto que este apresenta Pd como comparador, o qual não é um tratamento de interesse para esta submissão.</li> <li>▫ O uso de revisões sistemáticas com metanálises de comparações indiretas ou de estudos individuais com método de comparação indireta, como o <i>matching-adjusted indirect</i></li> </ul>

*comparisons* (MAIC), apresenta limitações metodológicas importantes que podem impactar os resultados. Estes pontos são inerentes a este tipo de análise, e podem ser evidenciados na revisão apresentada pelo PROPONENTE. Entre eles podemos citar: inconsistência nas definições de desfechos entre os ECR, desequilíbrios nas características basais como número de pacientes refratários a lenalidomida, tratamentos prévios realizados, período de tempo durante o qual os estudos foram realizados e duração do acompanhamento. Segundo PROPONENTE *“Todos os estudos tinham desenho semelhante (aberto, randomizado), critérios de elegibilidade e características basais dos participantes consistentes, ou seja, pacientes com mais de 18 anos com MMRR, estágio da doença de I a III do ISS e avaliação da capacidade funcional pelo ECOG entre 0 e 2. A principal diferença em relação aos critérios de seleção foi relacionada ao número de tratamentos recebidos anteriormente (...) A distribuição dos pacientes de acordo com o número de linhas terapêuticas prévias variou, e essa variação pode ser visualizada na Figura 12. Cinco ECRs incluíam entre 11% (braço DPd no APOLLO) e 50% (ambos os braços no ENDEAVOR) de pacientes com uma linha terapêutica. Todos os ensaios incluíam alguma proporção de pacientes com duas ou mais de duas linhas terapêuticas prévias e isso variou de 50% (ENDEAVOR) a 100% (ELOQUENT-3 e ICARIA-MM) (...) A proporção de pacientes refratários à lenalidomida variou entre os ensaios que relataram essa informação, de 32% (DKd no estudo CANDOR e IsaKd no estudo IKEMA) a 98% (EPd no estudo ELOQUENT-3).”* [Trecho do documento submetido pelo PROPONENTE – 20223000141\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 67 a 73].

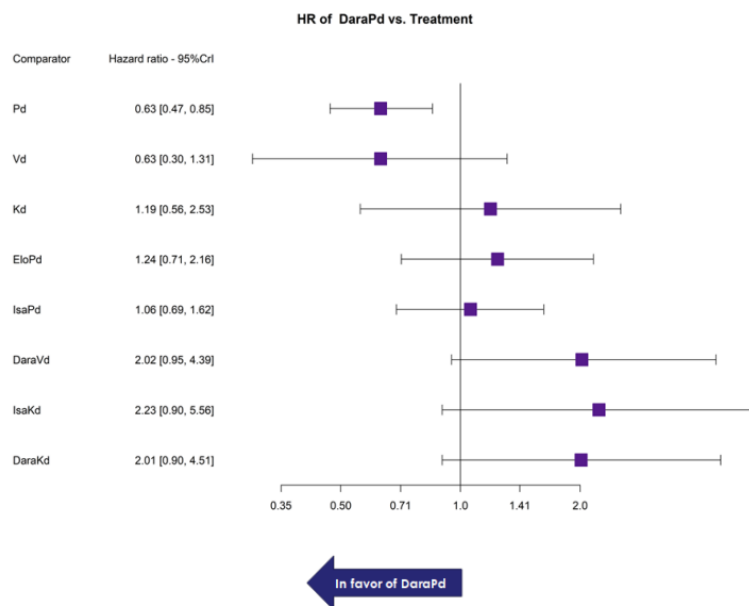
- A incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (*head to head*) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.
- De fato, não existem revisões sistemáticas em rede publicadas sobre a comparação de interesse. O PROPONENTE apresenta o resultado de uma revisão sistemática em rede que só foi possível de ser realizada após a realização de uma MAIC entre dois ensaios clínicos randomizados. A MAIC apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê, não podendo ser replicada, visto esta ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como dos métodos aplicados. Por consequência, as metanálises em rede apresentadas pelo PROPONENTE não podem ser replicadas, impossibilitando a análise crítica dos resultados apresentados.

### 5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do ECR incluído de forma narrativa. O texto está disponível no documento submetido pelo PROPONENTE [20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 46 a 60].

O PROPONENTE descreveu os resultados da metanálise em rede seguida de comparações indiretas ajustadas considerando os desfechos de tempo até a ocorrência do evento para SLP e SG. Os resultados são apresentados de forma narrativa [20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 78 a 85].

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.



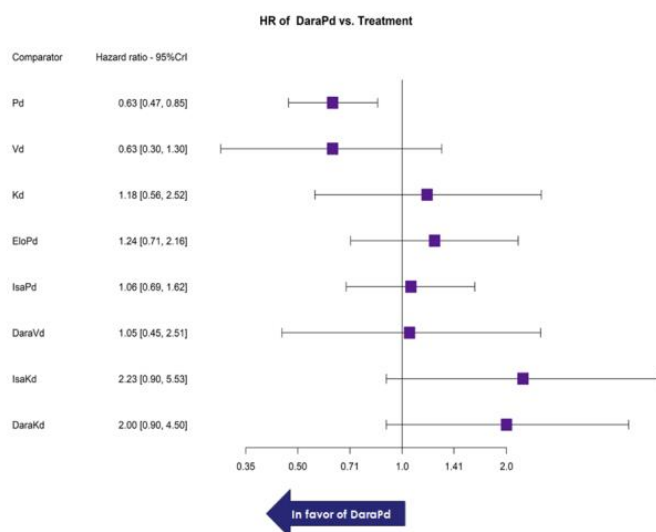
**Figura 15:** Forest plot da sobrevida livre de progressão (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd) e cada comparador entre as semanas 0 e 24.

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.

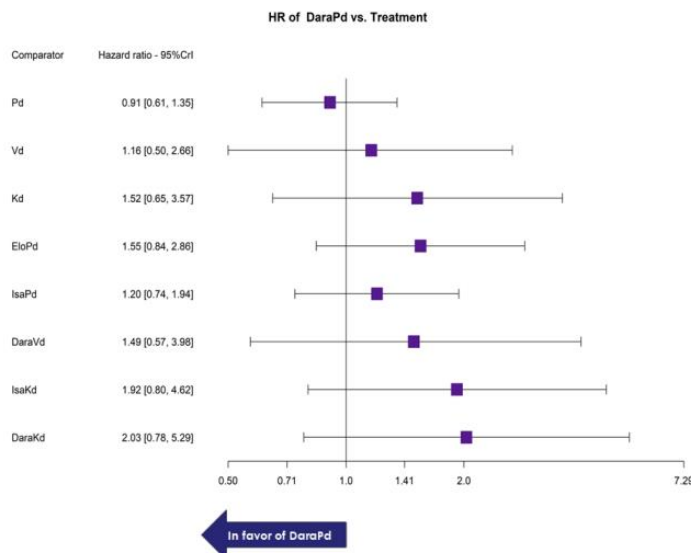




**Figura 16:** Forest plot da sobrevida livre de progressão (NMA calculada pelo modelo de efeito fixo) para daratumumabe + pomalidomida + dexametasona (DaraPd ou DPd) e cada comparador após 24 semanas. Dados são apresentados como hazard ratio (ICr 95%); valores à esquerda da linha de nulidade favorecem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



**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.

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, na análise do PARECERISTAS.

*Não se aplica.*

O PROPONENTE apresenta como evidência adicional os resultados do estudo de He et al., 2022<sup>15</sup> que utilizou dados individuais de pacientes de dois ensaios clínicos de fase 3 (APOLLO; NCT03180736 e CASTOR; NCT02136134) e um ensaio clínico de fase 1b (EQUULEUS; NCT01998971) que avaliaram tratamentos usando a combinação de daratumumabe em pacientes com MMRR. Este estudo também não inclui a população de interesse, dado que incluiu pacientes que receberam pelo menos uma linha anterior (mas não necessariamente lenalidomida). O PROPONENTE descreveu o estudo de forma narrativa e o texto está disponível no documento 20232000141\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 86 a 89].

### 5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

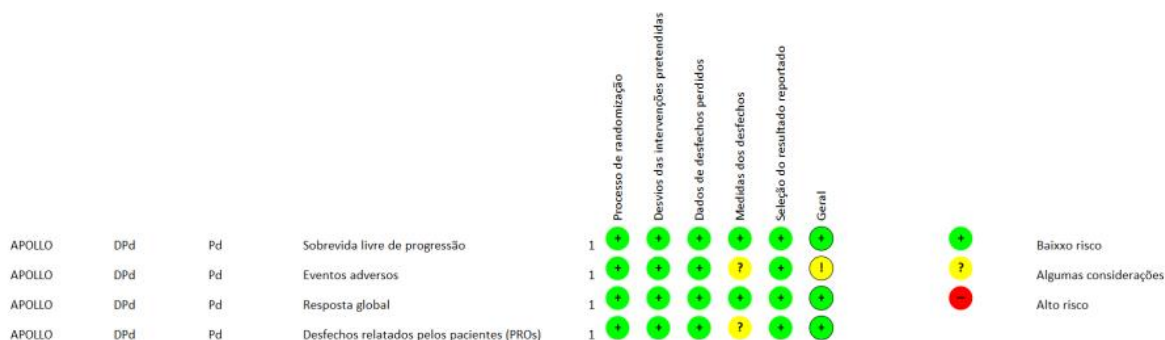
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Ferramenta</b>	A avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos foi realizada utilizando-se a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials), versão 2.0 (RoB 2.0).  A análise crítica das revisões sistemáticas encontradas foi guiada pelo checklist AMSTAR.	Adequado quanto ao uso da ROB 2.0 e GRADE.  Inadequado na análise da revisão sistemática, pois foi não foi utilizado o AMSTAR-2.	Não se aplica.

	A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática - página 42].</i>		
<b>Revisores envolvidos</b>	Não informada.	Inadequado.	Não se aplica.
<b>Resolução divergências</b>	Não informada.	Inadequado.	Não se aplica.

<b>Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos</b>
<p>PROponente utilizou a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, enquanto os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.</p>

A avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído pelo PROPONENTE está apresentada no documento submetido –20222000141\_PTC - Revisão Sistemática - página 61].

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído pelo PROPONENTE.



**Figura 10:** Avaliação do risco de viés por desfecho do estudo APOLLO utilizando-se a ferramenta RoB 2.0.  
*Fonte: Elaboração própria.*

**Quadro 17.** Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

*Não se aplica.*

**Figura 3.** Sumário da avaliação do risco de viés.

*Não se aplica.*

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PROPONENTE

*Não se aplica.*

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PARECERISTAS.

*Não se aplica.*

#### 5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da certeza no conjunto final das evidências realizada pelo PROPONENTE está apresentada no documento submetido – 20232000141\_PTC - Revisão Sistemática - páginas 62 e 113.

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 7:** Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, considerando o ensaio clínico randomizado (APOLLO).

Desfecho	DPd vs. Pd
Sobrevida livre de progressão	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Resposta global	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos	⊕⊕⊕○ MODERADA
Desfechos relatados pelo paciente (PROs)	⊕⊕⊕○ MODERADA

Fonte: Elaboração própria.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Não se aplica.

## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	<p>O estudo APOLLO foi projetado para avaliar eficácia e segurança de DPd para o tratamento de pacientes com MMRR após pelo menos uma terapia anterior, sendo 100% dos pacientes tratados previamente com um IMid ou um inibidor de proteassoma. Nesse estudo, 80% da população do braço intervenção era recidivada e refratária à lenalidomida. O estudo demonstrou o benefício clínico de DPd em relação à Pd, com 9,9 vs. 6,5 meses (HR 0,66; IC95%: 0,49 – 0,90) para a população ITT. Para a população alvo deste PTC, o benefício clínico também foi mantido e estatisticamente significativo, com SLP mediana de 8,3 meses e 6,1 meses, respectivamente (HR 0,67; IC95% 0,47 - 0,95).</p> <p>Considerando a ausência de estudos clínicos com comparações diretas entre a tecnologia proposta (DPd) e os comparadores relevantes, fez-se necessária a condução de uma Revisão Sistemática de Literatura, seguida de uma Metanálise em Rede. (...). Essa metanálise (...) demonstrou não haver diferença significativa para os principais desfechos avaliados, SLP e SG, entre DPd e os comparadores relevantes para a Saúde Suplementar Brasileira.</p>	<p>Sobre a eficácia da associação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd) versus Vd, Kd, DVd, DKd e IsaKd: não foram identificados estudos de comparação direta ou indireta publicados na literatura.</p> <p>Não existem revisões sistemáticas em rede publicadas sobre a comparação de interesse. O PROPONENTE apresenta o resultado de uma revisão sistemática em rede que só foi possível de ser realizada após a realização de uma MAIC entre dois ensaios clínicos randomizados. A MAIC não foi publicada na literatura e não pode ser replicada sem os dados individuais dos dois ensaios clínicos. Por consequência, as metanálises em rede apresentadas pelo PROPONENTE também não podem ser replicadas, impossibilitando a análise.</p>

	[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – página 93].	
<b>Limitações</b>	<p>Embora o estudo apresentado apresente limitações, como o pequeno número de ensaios incluídos na análise (para cada comparação, um estudo disponível) e algum nível de heterogeneidade presente em termos de linhas de tratamentos prévios, estágio ISS e ECOG, os dados consistentes de Pd em termos de PFS e OS entre os ensaios, apoia a confiabilidade da metanálise para esses resultados.</p> <p>Na metanálise em rede (...) nota-se que a representatividade de pacientes recidivados e refratários à lenalidomida é muito reduzida nos ECR dos comparadores.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 89 e 90].</p>	<p>A incerteza quanto à população incluída nos estudos disponíveis, bem como as limitações inerentes aos estudos de comparação indireta interferem na validade e interpretação dos resultados. O uso de revisões sistemáticas com metanálises de comparações indiretas ou de estudos individuais com método de comparação indireta, como o matching-adjusted indirect comparisons (MAIC), apresenta limitações metodológicas importantes que podem impactar os resultados, como inconsistência nas definições de desfechos entre os ECR e desequilíbrios em características basais. A incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (<i>head to head</i>) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas. Adicionalmente, não é possível reproduzir a análise apresentada pelo PROPONENTE, pois os dados individuais dos estudos não foram disponibilizados.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>Conforme apresentado, observa-se que há uma necessidade não atendida para o tratamento efetivo de pacientes MMRR após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida. Pode-se concluir que a população de pacientes previamente expostos, e eventualmente recidivados e refratários à lenalidomida é um subgrupo</p>	<p>Sobre a eficácia da associação pomalidomida + daratumumabe + dexametasona (DPd) versus Vd, Kd, DVd, DKd e IsaKd: não foram identificados estudos de comparação direta ou indireta publicados na literatura.</p>

	<p>de pacientes com uma perspectiva de crescimento nos próximos anos no cenário brasileiro e para os quais existe uma representatividade reduzida em grande parte dos ECRs pivotais para pacientes de MMRR. Para que uma terapia anti-MM permaneça eficaz, o regime precisa fornecer supressão a longo prazo dos clones e retardar o desenvolvimento de resistência. O uso de regimes de 3 agentes é, portanto, recomendado para pacientes que podem tolerar tais regimes. Ainda, este regime de tratamento está associado a uma curta duração de administração por via subcutânea de daratumumabe e uma menor frequência de reações no local da injeção. Os benefícios clínicos de DPd associados à maior conveniência aos pacientes e cuidadores, refletem ainda uma potencial redução no uso de recursos relacionado a redução de visitas hospitalares para infusão.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_PTC - Revisão Sistemática – páginas 93 a 94].</i></p>	
--	---	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

Critério	PROPONENTE	Análise da proposta
----------	------------	---------------------



<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
Nenhum comentário adicional.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( ) Custo-efetividade
- ( ) Custo-*utility*
- ( ) Custo-benefício
- ( X ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O modelo mais adequado a esta proposta seria o <i>custo-utility</i> , tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica completa.

### 6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar.	Adequada.
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano.	Adequado.

<b>População-alvo</b>	Pacientes com mieloma múltiplo e recidivado refratário, após pelo menos uma terapia anterior, incluindo lenalidomida.	População-alvo está alinhada ao PICOS do PTC e AIO.
<b>Tecnologia</b>	Combinação de pomalidomida, daratumumabe e dexametasona (DPd).	Tecnologia alinhada com o PICOS do RAC e da AIO.
<b>Comparador</b>	Quatro combinações terapêuticas: daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd), daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd), isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd), carfilzomibe (na dosagem de 56mg/m <sup>2</sup> ) + dexametasona (Kd56)	Comparadores alinhados com o PICOS do PTC e as tecnologias constantes no rol da ANS, exceto pela ausência de bortezomibe + dexametasona (Vd).
<b>Taxa de desconto anual</b>	De acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, a taxa de desconto deve ser aplicada para análises com horizontes temporais superiores a um ano. Para esta análise, que tem como caso base 12 meses de horizonte temporal, a taxa de desconto não é aplicável.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	Adequado.
<b>Desfechos de saúde</b>	Ainda que não sejam explicitamente incluídos em ACM, o principal desfecho considerado para assumir equivalência terapêutica entre as terapias foi a sobrevida livre de progressão, o qual foi o desfecho primário nos estudos pivotais de todas as combinações.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	O adequado seria a utilização de medidas como anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, <i>quality-adjusted life years, QALY</i> ).
<b>Mensuração da efetividade</b>	O desfecho considerado na ACM, portanto, é apenas de custo  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	O modelo de custo-minimização não contempla a mensuração da efetividade.
<b>Medidas e quantificação de desfechos</b>	Não se aplica.	Não se aplica.

<b>baseados em preferência (utility)</b>		
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>Os preços utilizados foram Preço Fábrica com 18% de ICMS, retirados da Tabela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Para os fármacos daratumumabe, bortezomibe e carfilzomibe, foi considerado 0% de ICMS, uma vez que os mesmos se encontram desonerados pelo Convênio 162/1994. Também foram incluídos os custos para administração endovenosa e subcutânea de fármacos que são administrados por essas vias; os valores seguiram a sugestão da CBHPM para esse tipo de procedimento. Ademais, foram incluídos valores com taxas de sala e materiais.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	Adequada.
<b>Unidade monetária</b>	Real.	Adequada.
<b>Modelagem</b>	Não se aplica para análise utilizada pelo PROPONENTE.	Inadequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não se aplica para análise utilizada pelo PROPONENTE.	Inadequado.
<b>Métodos analíticos</b>	<p>foram feitas análises de sensibilidade/cenário realizando alteração do tempo de tratamento (com horizontes alternativos de 6, 18 e 24 meses, como tempo fixo, além da mediana de SLP), assim como dose exata, sem desperdício.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	A caracterização da incerteza é inadequada devido à limitação estrutural do modelo adotado pelo PROPONENTE.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Apresentada em planilha de Microsoft Excel®	A planilha está disponível e todas as análises são reprodutíveis.

AIO: análise de impacto orçamentário; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PICOS: População, intervenção, comparador, desfechos (outcomes) e desenho de estudo (study design); QALY: quality adjusted life years (ano de vida ganho ajustado pela qualidade).

<b>Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
O PROPONENTE apresentou um modelo de avaliação econômica não adequado para a proposta em questão, uma vez que a análise de custo-minimização considera a similaridade entre as tecnologias comparadas, e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade. Contudo, a ausência de evidência sobre a eficácia e segurança da associação DPd para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica.

## 6.2 Resultados

**Quadro 24.** Principais parâmetros da avaliação econômica apresentados pelo PROPONENTE.

<b>Parâmetro</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Parâmetros do estudo</b>	A avaliação econômica baseou-se nos resultados apresentados no PTC que acompanha esta submissão.	Adequado.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	O tratamento com a combinação DPd foi mais barata do que 3 dos 4 comparadores – apenas a combinação DVD apresentou valores inferiores.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	Inadequado. O modelo adotado pelo PROPONENTE considera que a efetividade das duas intervenções é idêntica. Deste modo, a incerteza da estimativa foi ignorada.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Nos horizontes de tempo fixo, de 6 a 24 meses, o DPd sempre apresentou economias em relação aos esquemas IsaKd e DKd, com aumento progressivo de acordo com o horizonte, com economia chegando a R\$ 1.425.654 vs DKd e R\$ 1.818.559 vs IsaKd em 24 meses. Na comparação com o Kd56, o único cenário sem economia foi o de 6 meses,	A caracterização da incerteza é inadequada devido à limitação estrutural do modelo adotado pelo PROPONENTE.

	<p>onde o custo com DPd foi de R\$ 39.163 a mais. No cenário de mediana de SLP, a economia de DPd em comparação ao Kd56 foi de R\$ 230.202 a economia máxima ocorreu no cenário de 24 meses (R\$ 601.152).</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado.	Não aplicável.

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 25.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Custo anual	Diferença de custo anual
DPd	R\$ 812.465,00	-
DVd	R\$ 670.892,00	+R\$ 141.574,00
Kd	R\$ 986.812,00	-R\$ 174.347,00
DKd	R\$ 1.506.316,00	-R\$ 693.851,00
IsaKd	R\$ 1.618.186,00	-R\$ 805.720,00

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE</b>
Os resultados da análise de custo-minimização foram expressos por meio do custo total da intervenção e do comparador, no horizonte temporal de um ano.

## 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 26.** Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica.

	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>O tratamento com a combinação DPd apresentou menor custo do que 3 dos 4 comparadores – apenas a combinação DVd apresentou valores inferiores, independente do horizonte de tempo de tratamento adotado. No caso base de 12 meses, o custo de DPd foi de R\$ 812.465, representando economia de mais de R\$ 800 mil em relação ao competidor mais caro, IsaKd. Para as análises de sensibilidade de horizontes de tempo fixo, de 6 a 24 meses, o DPd sempre apresentou economias em relação aos esquemas IsaKd, DKd e Kd, com aumento progressivo de acordo com o horizonte, com economia chegando a R\$ 1.425.654 versus DKd e R\$ 1.818.559 versus IsaKd em 24 meses, com exceção apenas da comparação com o Kd56 em 6 meses, onde o custo com DPd foi de R\$ 39.163 a mais devido aos custos dos dois primeiros ciclos de DPd. Ressalta-se que no cenário de mediana de SLP, a economia de DPd em comparação ao Kd56 foi de R\$ 230.202; a economia máxima ocorreu no cenário de 24 meses (R\$ 601.152). As diferenças em relação aos comparadores se mantiveram consistentes na análise dos cenários sem desperdício.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar. Com relação à diferença de custo ao ano, houve incremento de R\$141.574,00 com o uso do DPd comparado ao DVd. Quanto aos outros comparadores Kd, DKd e IsaKd, a economia foi de -R\$174.347,00, - R\$693.851,00 e -R\$805.720,00, respectivamente. O modelo de custo-minimização analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade, sendo considerado inadequado para esta análise. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica.</p>
<b>Limitações</b>	Não relatado.	As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser

		considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.
<b>Generalização dos achados e implicações para a prática</b>	<p>O uso de DPd proporciona a manutenção de um imunomodulador após falha à lenalidomida, permitindo a continuidade do equilíbrio imunológico necessário para controle da doença. Além disso, por se tratar de um esquema com terapia oral combinada a um de via subcutânea, também parece estar relacionado a melhor comodidade posológica aos pacientes e menor utilização de recursos do sistema suplementar devido à redução da necessidade de visitas hospitalares.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000141_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	<p>O PROPONENTE apresentou um modelo de avaliação econômica não adequado para a proposta em questão. A análise de custo-minimização considera a similaridade entre as tecnologias comparadas, porém não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade.</p>

#### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

Nenhum comentário adicional.

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 27.** Elementos pós-texto da avaliação econômica.

<b>Critério</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	-

#### Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE

Nenhum comentário adicional.



O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 7.1 Métodos

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel (planilha própria).	Adequado.	Microsoft Excel (padrão ANS).
<b>Modelo</b>	Dinâmico.	Adequado.	Estático.
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar.	Adequada.	Saúde suplementar.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos.	Adequado.	5 anos.
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Pomalidomida + daratumumabe+ dexametasona (DPd).	Tecnologia de acordo com formRol e PTC.	Idem.
<b>Comparador</b>	Quatro combinações terapêuticas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd),</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd),</li> <li>▫ Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd),</li> </ul>	Inadequado. Também foi considerado a inclusão do Bortezomibe + dexametasona (VD) como comparador.	Combinações terapêuticas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bortezomibe + dexametasona (Vd);</li> <li>▫ Carfilzomibe + dexametasona (Kd);</li> <li>▫ Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carfilzomibe (na dosagem de 56mg/m<sup>2</sup>) + dexametasona (Kd)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Daratumumabe + carfilzomibe + dexametasona (DKd);</li> <li>Isatuximabe + carfilzomibe + dexametasona (IsaKd).</li> </ul>
<b>Cenários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário atual: sem DPd;</li> <li>Cenário alternativo: incorporação progressiva do DPd;</li> </ul>	Adequado.	Idem.
<b>Participação no mercado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário atual: 0% com DPd, 14% com DKd, 27% com KD, 49% com DVd, e 10% com IsaKd;</li> <li>Cenário alternativo no 5º ano: 30% com DPd, 27% com DKd, 7% com KD, 14% com DVd, e 22% com IsaKd.</li> </ul>	<p>A análise utilizada pelo proponente para estimar a participação de mercado não está disponível.</p> <p>Devido à ausência de dados robustos na literatura, assumiu-se distribuição similar entre os grupos DPd, DKd e IsaKd. Os grupos Vd e Kd tiveram menor participação proposta pois possuem indicação restrita.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário atual: <ul style="list-style-type: none"> <li>0% com DPd;</li> <li>30% com DKd;</li> <li>30% com DVd;</li> <li>30% com IsaKd;</li> <li>5% com Vd;</li> <li>5% com Kd.</li> </ul> </li> <li>Cenário alternativo B no 5º ano: <ul style="list-style-type: none"> <li>24% com DPd;</li> <li>24% com DPd;</li> <li>24% com DVd;</li> <li>24% com IsaKd;</li> <li>2% com Vd;</li> <li>2% com Kd.</li> </ul> </li> </ul> <p>Também foi realizada uma análise considerando a incorporação concomitante do DPd com a pomalidomida associada ao bortezomabe (PVd), uma vez que esta associação foi proposta concomitantemente.</p> <p>Para este cenário, foi considerado o seguinte <i>market share</i>:</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>Cenário alternativo C no 5º ano: <ul style="list-style-type: none"> <li>12% com DPd;</li> <li>12% com PVd;</li> <li>24% com DVd;</li> <li>24% com IsaKd;</li> <li>2% com Vd;</li> <li>2% com Kd.</li> </ul> </li> </ul>
<b>População</b>			
<b>População</b>	Pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário (MMRR), em 2ª linha ou posterior de tratamento (2L+), que tenham recebido previamente esquemas terapêuticos contendo lenalidomida,	Adequada.	Idem.
<b>Cálculo da população elegível</b>	<p>O PROPONENTE realizou uma abordagem epidemiológica, utilizando como parâmetros:</p> <p>Prevalência de mieloma múltiplo (por 100.000) = 6,38;</p> <p>Incidência de Mieloma múltiplo (por 100.000) = 2,66;</p> <p>Proporção de pacientes elegíveis para segunda linha = 45,4%;</p> <p>Fração de pacientes previamente tratados com lenalidomida = 51%.</p> <p>[20232000141_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO].</p>	Adequada.	Os PARECERISTAS adotaram a mesma estrutura e valores assumidos pelo PROPONENTE.
<b>Subgrupos</b>	Análise não realizada.	-	Análise não realizada.
<b>Custos</b>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado.	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).

<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado.	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).
<b>Custos associados</b>	Não incluídos.	Adequado.	Não incluídos.
<b>Custos não incluídos</b>	Não relatado.	Adequado.	OS PARECERISTAS não incluíram parâmetros referentes à ocorrência de eventos adversos devido às incertezas dos parâmetros.
<b>Ajustes</b>	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação; PF: preço fábrica.

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

ANO	POPULAÇÃO	
	PROponente	PARECERISTAS*
<b>Ano 1</b>	734	727
<b>Ano 2</b>	309	311
<b>Ano 3</b>	311	314
<b>Ano 4</b>	312	315
<b>Ano 5</b>	314	317
<b>Total</b>	1.980	1.984
<b>Média anual</b>	396	397

\*Considerou-se o tempo de tratamento de 12 meses para todas as alternativas, devido às incertezas relacionadas ao tempo livre de progressão. Trata-se de uma abordagem conservadora, uma vez que a terapia proposta para incorporação está projetando economia no sistema.

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com DPd	0%	0%	0%	0%	0%
Com DKd	14%	20%	25%	28%	30%
Com Kd	27%	23%	20%	17%	15%
Com DVd	49%	42%	35%	32%	30%
Com IsaKd	10%	15%	20%	23%	25%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com DPd	10%	15%	20%	25%	30%
Com DKd	12%	16%	21%	24%	27%
Com Kd	26%	21%	15%	12%	7%
Com DVd	44%	37%	28%	20%	14%
Com IsaKd	8%	11%	16%	19%	22%

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com DPd	0%	0%	0%	0%	0%
Com DVd	30%	30%	30%	30%	30%
Com DKd	30%	30%	30%	30%	30%
Com IsaKd	30%	30%	30%	30%	30%
Com Kd	5%	5%	5%	5%	5%
Com Vd	5%	5%	5%	5%	5%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>

Com DPd	5%	10%	15%	20%	24%
Com DVd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com DKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com IsaKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com Kd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%
Com Vd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%
<b>Cenário C – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com DPd	2,5%	5%	7,5%	10%	12%
Com PVd	2,5%	5%	7,5%	10%	12%
Com DVd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com DKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com IsaKd	29%	27,67%	26,30%	25%	24%
Com Kd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%
Com Vd	4%	3,5%	3%	2,5%	2%

<b>Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

## 7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( x ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

### Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE

Foi realizada nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando os parâmetros e fontes de dados disponíveis no **Quadro 27** (quarta coluna). A principal alteração é em relação à incerteza do *market share* apresentado pelo proponente.

**Quadro 32.** Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do presente relatório
<b>Impacto por cenário</b>	Acumulado em 5 anos  Atual: R\$ 2.852.821.536  Alternativo: R\$ 2.729.108.292	O PROPONENTE apresentou o impacto por cenário anual e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos  Atual: R\$ 2.026.574.967,76 Alternativo B: R\$ 2.069.831.986,02  Alternativo C: R\$ 1.984.775.365,18
<b>Impacto incremental</b>	Acumulado em 5 anos Alternativo – Atual: -R\$ 123.713.244,00	O PROPONENTE apresentou o cenário acumulado incremental por ano e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos Alternativo B – Atual: R\$ 43.257.018,25  Alternativo C – Atual: R\$ - 41.799.602,58
<b>Caracterização da incerteza</b>	O PROPONENTE apresentou análises de sensibilidade: Parâmetro de pacientes que alcançam a segunda linha terapêutica (61%); O valor do caso base foi variado em $\pm 20\%$ ;	Adequada.	Não realizada.



	Desperdício nas medicações intravenosas, assumindo-se que a sobra seria usada em outro paciente.		
--	--	--	--

**Quadro 33.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente
As estimativas estão disponíveis na planilha apresentada pelo PROPONENTE (2023000141_ <i>Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO</i> ), na aba “Cálculo de custo por tratamento”.
PARECERISTAS
Os PARECERISTAS consideraram os valores de aquisição das intervenções com atualização do Valor CMED para jul/2023, preço de fábrica, 18% de ICMS. As estimativas foram apresentadas na planilha auxiliar de custos (Anexo 3). A estimativa de custo anual da intervenção e comparadores foi similar entre o PROPONENTE e o adotado deste RAC.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 34.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente			
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C
2023	R\$ 710.187.963	R\$ 692.517.903	-
2024	R\$ 606.747.792	R\$ 579.047.969	-
2025	R\$ 485.321.937	R\$ 456.745.087	-
2026	R\$ 515.391.789	R\$ 487.101.717	-
2027	R\$ 535.172.055	R\$ 513.695.615	-
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.852.821.536</b>	<b>R\$ 2.729.108.292</b>	-
PARECERISTAS			
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C

2023	R\$ 742.316.734,07	R\$ 750.888.203,65	R\$ 738.704.950,82
2024	R\$ 317.998.401,08	R\$ 323.700.776,88	R\$ 313.262.496,98
2025	R\$ 320.120.080,56	R\$ 327.500.147,51	R\$ 311.738.261,64
2026	R\$ 322.133.181,93	R\$ 331.921.725,01	R\$ 310.773.717,30
2027	R\$ 324.006.570,11	R\$ 335.821.132,96	R\$ 310.295.938,44
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.026.574.967,76</b>	<b>R\$ 2.069.831.986,02</b>	<b>R\$ 1.984.775.365,18</b>

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário total</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 35.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>PROponente</b>	
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>
2023	-R\$ 17.670.060
2024	-R\$ 27.699.823
2025	-R\$ 28.576.849
2026	-R\$ 28.290.072
2027	-R\$ 21.476.440
Total	-R\$ 123.713.244
<b>Médio</b>	<b>R\$ -24.742.649</b>
<b>PARECERISTAS</b>	
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>
2023	R\$ 8.571.469,58
2024	R\$ 5.702.375,80
2025	R\$ 7.380.066,94
2026	R\$ 9.788.543,08
2027	R\$ 11.814.562,85
<b>Total</b>	<b>R\$ 43.257.018,25</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 8.651.403,65</b>
<b>Período</b>	<b>Cenário C - Referência*</b>
2023	R\$ - 3.611.783,25
2024	R\$ - 4.735.904,10
2025	R\$ - 8.381.818,93

2026	R\$ - 11.359.464,63
2027	R\$ -13.710.631,67
<b>Total</b>	<b>R\$ - 41.799.602,58</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ - 8.359.920,52</b>

\*Considera a inclusão concomitante da pomalidomida em associação ao bortezomabe.

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b>
Nenhum comentário adicional.

## 7.3 Discussão e conclusões

**Quadro 36.** Componentes da discussão e das conclusões da AIO.

<b>Componente</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	<p>“A estimativa de população alvo foi de 734 pacientes no ano 1 (população prevalente), e de 308 a 314 pacientes novos dos anos 2 a 5 (casos incidentes). O gasto total de cada paciente utilizando DPd foi de R\$ 831.540, considerando a mediana de SLP, e R\$ 1.098.591, considerando um horizonte fixo de 18 meses. No cenário de mediana de SLP, a economia resultante da incorporação de DPd ao sistema de saúde suplementar foi de R\$ 15.198.310 no primeiro ano, com aumento progressivo, totalizando economia de R\$ 238,1 milhões em 5 anos. Na análise considerando tratamento por horizonte fixo de 18 meses, esses valores de economia foram de R\$ 17.670.060 e R\$ 123,7 milhões, respectivamente.”</p>	<p>O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao daratumumabe e a dexametasona (DPd) foi de R\$ 43.257.018,25 (média anual de R\$ 8.651.403,65) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 24% no quinto ano.</p> <p>Em um cenário considerando a incorporação concomitante do DPd com a associação de pomalidomida e bortezomibe (PVD), o impacto projetado foi de -R\$41.799.602,58 (média anual de -R\$8.359.920,52).</p> <p>A incorporação exclusiva do PVD projetou economia de -R\$126.856.220,88 e a incorporação exclusiva do DPd projetou incremento de R\$ 43.257.018,25 acumulado em 5 anos. Desta forma, o cenário que considerou a incorporação concomitante</p>

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20222000141_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]	das duas tecnologias estimou uma economia de -R\$41.799.602,58.
<b>Limitações</b>	<p>“ Análises de cenário foram conduzidas a fim de mitigar as potenciais incertezas inerentes às evidências científicas disponíveis, buscando maior robustez e adequação à realidade brasileira. Quanto às participações de mercado consideradas no cenário pós-incorporação, entende-se que a estimativa é conservadora, pelo fato de DPd retirar participação de mercado principalmente do comparador que apresenta menor custo de tratamento”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20222000141_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	As principais limitações da análise referem-se às incertezas quanto ao <i>market share</i> referência e projetado, o tempo de tratamento e ao cenário de incerteza quanto à eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta. O tempo de tratamento adotado neste RAC foi de 12 meses para todas as alternativas. Essa adoção é conservadora, uma vez que prolongar o curso de tratamento provavelmente aumentaria a economia projetada.
<b>Generalização dos achados e implicações para a prática</b>	<p>“Por se tratar de um esquema que adiciona uma droga de administração via oral e uma de via subcutânea, também proporciona melhor comodidade posológica aos pacientes e menor utilização de recursos do sistema suplementar devido à menor necessidade de visitas hospitalares. A presente AIO reforça os achados da análise de custo-minimização que acompanha essa submissão, de que a incorporação de DPd ao sistema suplementar de saúde pode gerar economia (...) no contexto do MM, em que há necessidade de individualização do tratamento, a disponibilização de diferentes esquemas terapêuticos se faz fundamental. Com isso, entende-se que a incorporação de DPd ao Sistema Suplementar, em relação aos tratamentos atualmente disponíveis, é a única</p>	O impacto incremental estimado neste RAC é maior do que o apresentado pelo PROPONENTE. As limitações das evidências de efetividade devem ser consideradas para a tomada de decisão.

	<p>combinação cujo estudo foi conduzido exclusivamente na população de interesse, além de poder apresentar uma economia substancial para o sistema. ”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20222000141_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	
--	---	--

#### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

Nenhum comentário adicional.

## 7.4 Elementos pós-texto

**Quadro 37.** Elementos pós-texto da AIO

Critério	PROponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	Todas as referências utilizadas foram citadas.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS está disponível no **Anexo 3**.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 38.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROponente	PARECERISTAS
---------	------------	--------------

<b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadth.ca">http://www.cadth.ca</a>	Não avaliado.	Não avaliado.
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada até o momento.
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	Não avaliado.	NICE não pôde fazer recomendação sobre daratumumabe associado a pomalidomida e a dexametasona para o tratamento de MMRR em adultos devido à ausência de submissão pela empresa para introdução do medicamento no mercado.  <a href="#">Overview   Daratumumab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal)   Guidance   NICE</a>
<b>PBS, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>	Não avaliado.	Não avaliado.
<b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	Não avaliado.	SMC não recomenda a pomalidomida devido à ausência de submissão pela empresa para introdução do medicamento no mercado.  <a href="#">pomalidomide (Imnovid)-Nonsub-SMC2219 (scottishmedicines.org.uk)</a>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

## 8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas outras necessidades de adequação de infraestrutura para a correta utilização de DPd, que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

### 8.3. Conclusões

#### 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 atendem a pergunta de interesse desse relatório.

O PROPONENTE apresenta o resultado de uma revisão sistemática em rede que só foi possível de ser realizada após a realização de uma matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) entre dois ensaios clínicos randomizados. A MAIC apresentada não foi publicada na literatura e não está disponível no dossiê, não podendo ser replicada visto esta ausência dos dados individuais dos dois ensaios clínicos, bem como dos métodos aplicados. Por consequência, as metanálises em rede apresentadas pelo PROPONENTE não podem ser replicadas, impossibilitando a análise crítica dos resultados apresentados.

Além disso, o uso de revisões sistemáticas com metanálises de comparações indiretas ou de estudos individuais com método de comparação indireta, como o MAIC, apresenta limitações metodológicas importantes que podem impactar os resultados. Estes pontos são inerentes a este tipo de análise, e podem ser evidenciados na revisão apresentada pelo PROPONENTE. Entre eles podemos citar: inconsistência nas definições de desfechos entre os ECR, desequilíbrios nas características basais como número de pacientes refratários a lenalidomida, tratamentos prévios realizados, período de tempo durante o qual os estudos foram realizados e duração do acompanhamento. A incorporação de tecnologias com base exclusivamente em comparações indiretas deve considerar a possibilidade de que estudos futuros com comparação direta (*head to head*) possam ser conduzidos e que seus resultados possam modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.

#### Custo-efetividade

O PROPONENTE apresentou a análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando apenas desfechos econômicos. Com relação à diferença de custo ao ano, houve incremento de R\$141.574,00 com o uso do DPd comparado ao DVd. Quanto aos outros comparadores Kd, DKd e IsaKd, a economia foi de -R\$174.347,00, -R\$693.851,00 e -R\$805.720,00, respectivamente. O modelo de custo-minimização analisa apenas a similaridade entre as tecnologias comparadas e não reconhece as incertezas nas estimativas de efetividade, sendo considerado inapropriado para esta análise. O modelo mais adequado a esta proposta seria o custo-utility, tendo o QALY (Anos de Vida

Ajustados pela Qualidade) como desfecho de interesse. Contudo, o cenário de evidências muito incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta inviabiliza a condução da análise econômica. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.

### **Impacto orçamentário**

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da pomalidomida associada ao daratumumabe e a dexametasona foi de R\$ 43.257.018,25 (média anual de R\$ 8.651.403,65) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um *market share* alvo de 24% no quinto ano. Vale ressaltar que o cenário de evidências incertas de eficácia e segurança da tecnologia para a população proposta adiciona limitações à condução da análise de impacto orçamentário. O impacto incremental estimado neste RAC é maior do que o apresentado pelo PROPONENTE, principalmente devido às divergências no tempo de administração das terapias e do *market share* adotado. A incorporação exclusiva do PVd projetou economia de -R\$126.856.220,88 e a incorporação exclusiva do DPd projetou incremento de R\$ 43.257.018,25 acumulado em 5 anos. Desta forma, o cenário que considerou a incorporação concomitante das duas tecnologias estimou uma economia de -R\$41.799.602,58.

## **9. REFERÊNCIAS**

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos



- Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
  4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
  5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
  6. 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;358:j4008.

#### **Estudos excluídos na leitura de textos completos**

7. 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;100(3):725-34.
8. Botta C, Martino EA, Conticello C, Mendicino F, Vigna E, Romano A, et al. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. Frontiers in Oncology. 2021;11.
9. Chen H, Chen H, Zhou Y, Xu W, Yu J, Xu Y, et al. Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Hematology. 2023;28(1):2225342.
10. Dimopoulos DM, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Treatment of patients with relapsed/ refractory multiple myeloma with pomalidomide and dexamethasone with or without subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes from Apollo. HemaSphere. 2021;5(SUPPL 2):490.

11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Apollo: Phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-PD) versus pomalidomide and dexamethasone (PD) alone in patients (PTS) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2020;136(SUPPL 1):5-6.
12. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, 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):801-12.
13. Dosne AG, Li X, Luo MM, Nnane I, Dimopoulos MA, Terpos E, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of daratumumab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(5):1640-55.
14. Einsele H, Dimopoulos M, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, et al. Apollo: Phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (d-pd) versus pomalidomide and dexamethasone (pd) alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (rrmm). *Oncology Research and Treatment*. 2021;44(SUPPL 2):178.
15. He J, Berringer H, Heeg B, Ruan H, Kampfenkel T, Dwarakanathan HR, et al. Indirect Treatment Comparison of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone Versus Standard of Care in Patients with Difficult-to-Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*. 2022;39(9):4230-49.
16. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: An updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Management and Research*. 2018;10:2817-23.
17. Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik SU, McClune B, et al. A systematic review and network meta-analysis of randomized data on efficacy of novel therapy combinations in patients with lenalidomide refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020;136(SUPPL 1):10-2.
18. Sonneveld P, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Pomalidomide and Dexamethasone with or without Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of the Phase 3 Apollo Study. *Blood*. 2021;138:2747.
19. Sonneveld P, Terpos E, Dimopoulos MA, Ukropec J, Smith E, Houkes N, et al. Pomalidomide and dexamethasone (pomdex) with or without daratumumab (DARA) in patients (pts) with

relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): A multicenter, randomized, phase 3 study (APOLLO). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15).

20. Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with pomalidamide and dexamethasone  $\pm$  subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes (PROs) in APOLLO. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 SUPPL).
21. Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone  $\pm$  subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes from the APOLLO trial. *Am J Hematol*. 2022;97(4):481-90.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				8-9
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				8-9
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				8-9
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.			x		8-9
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				8-9
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				8-9
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				8-9

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				8-9
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				8-9
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.				x	-
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos (cont.)</b>							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				Anexo
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x			-	Anexo
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				Anexo
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.		x			-

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				10-19
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				20-22
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	x				20-22
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		23
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				23

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				25-26
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

*Fontes:*

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
------	------------	------------------------------



4	Comparadores	Ausência de análise de custo considerando como comparador a associação Vd.
22	Parcial	As considerações sobre as limitações do estudo não foram relatadas.
24	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

**Anexo 2.** Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				7-8
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				9-10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				11-12
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			x		10-12
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				8
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				8
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				15

Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				15
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				16
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	x				16
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				9-11
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				13-15/ Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				13-15/ Anexo
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				13-15/ Anexo
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				17-19
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				17-19
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				21
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		22
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				22
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	

Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				25-26
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	x				Anexo

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
4	Parcial	Não foi apresentado o comparador bortezomibe + dexametasona (Vd), disponível no Rol por ser um antineoplásico intravenoso
24	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

**Anexo 3.** Planilhas de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexos externos).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).