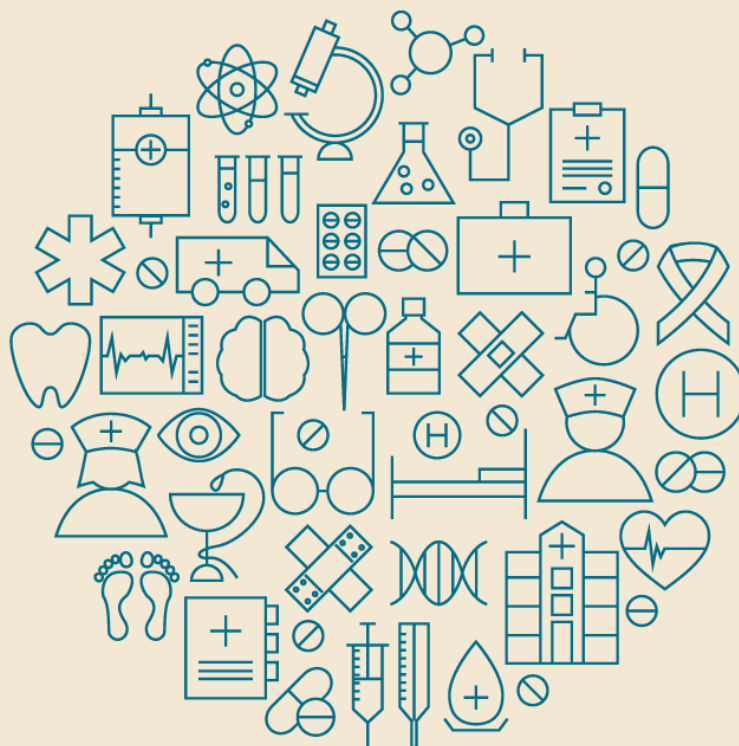


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Lenalidomida (Revlimid®) como terapia de manutenção após transplante autólogo de células progenitoras hematopoética (TACT) em pacientes adultos portadores de mieloma múltiplo.



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Lenalidomida (Revlimid®) como terapia de
manutenção após transplante autólogo de células
progenitoras hematopoética (TACT) em pacientes
adultos portadores de mieloma múltiplo.**

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Julho/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
4.2. Ficha técnica	10
5. Análise da evidência.....	13
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	13
5.2. Avaliação crítica da demanda	14
5.3. Resultados dos estudos incluídos	18
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	19
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	22
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	24
5.7. Implementação	25
5.8. Considerações finais.....	25
6. Referências	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma da seleção das evidências	17
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento ...	5
Tabela 2 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	13
Tabela 3 Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente	15
Tabela 4 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da lenalidomida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	21
Tabela 5 Impacto orçamentário proponente	23
Tabela 6 População projetada	23
Tabela 7 AIO realizada pelo parecerista.....	24

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo II. Estratégia de busca

Anexo III – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo IV: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do LENALIDOMIDA como TERAPIA DE MANUTENÇÃO APÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICA (TACT) EM PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

TABELA 1 IDENTIFICAÇÃO DA(S) PROPOSTA(S) DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA(S) NO PRESENTE DOCUMENTO

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.94aLbKFamWWz2	9646366	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: lenalidomida (Revlimid®)

Indicação: Mieloma Múltiplo após transplante autólogo de células tronco

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas secretoras de imunoglobulina (plasmócitos). A doença corresponde a 1% de todos os cânceres e aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas. Infecção é uma importante causa de morbimortalidade, que pode ser resultado da própria doença ou de seu tratamento de indução, transplante autólogo de células tronco (TACT) ou mesmo durante a manutenção.

Pergunta: O uso da lenalidomida (Revlimid®) como terapia de manutenção após TACT em pacientes portadores de mieloma múltiplo, é eficaz, seguro e custo-efetivo em relação aos tratamentos disponíveis na saúde suplementar ou placebo?

Evidências científicas: Foram incluídos uma revisão sistemática com 3 ensaios clínicos¹⁴ e um ensaio clínico randomizado, aberto fase III, com 1248 pacientes financiado pela indústria¹⁸ comparando a lenalidomida como terapia de manutenção versus grupo observação ou placebo. A revisão sistemática evidenciou uma redução do risco de morte no grupo lenalidomida quando comparado ao grupo placebo ou observação (HR= 0.75; 95% CI, 0.63 - 0.90; P = .001; nível da certeza da evidência moderado). O ensaio clínico incluído demonstrou que a terapia de manutenção com a lenalidomida levou a uma redução do risco de morte de 31% em comparação com placebo em um período de três anos (HR= 0.69 [95% CI 0.52–0.93]; p=0.014; nível da certeza da evidência moderado). A terapia de manutenção com a lenalidomida se associou a um aumento de sobrevida (52,8 meses vs 23,5 grupos placebo ou observação): HR= 0.48; 95% CI, 0.41 - 0.55; nível da certeza da evidência moderado. O ensaio clínico também demonstrou um aumento de sobrevida de 57 meses (lenalidomida) vs 30 meses (placebo ou observação) HR= 0.48 [95% CI 0.40–0.58]; p<0.0001; nível de evidencia moderado. A terapia de manutenção com a lenalidomida se associou a um aumento de sobrevida livre de progressão após terapia (73,3 meses vs 56,7 grupos placebo ou observação): HR = 0,72, IC95% = 0,62 – 0,84; nível da certeza da evidência moderado. O ensaio clínico também demonstrou um aumento de sobrevida para os pacientes tratados com lenalidomida quando comparado ao grupo placebo ou observação: HR= 0.57, 95% CI 0.44–0.73; p<0.0001; nível da certeza da evidência moderado. Dois estudos incluídos na revisão sistemática avaliaram os eventos adversos do tratamento de manutenção

com a lenalidomida. A taxa de descontinuação, devido a eventos adversos, foi observada com mais frequência no grupo da lenalidomida (29,1%) quando comparado ao grupo placebo (2,1%). O evento adverso mais frequente relatado foi problemas hematológicos (4,3% vs 2,1%). A terapia de manutenção com lenalidomida foi associada a maior toxicidade e neoplasia hematológica. O tempo até a morte devido ao mieloma múltiplo foi maior no grupo lenalidomida vs placebo HR = 0,66, IC95% = 0,53 – 0,81; nível da certeza da evidência moderado).

Avaliação econômica: Foi realizado uma análise de custo-efetividade (ACE) comparando Lenalidomida vs não tratar e Lenalidomida vs Talidomida. Na ACE com projeção da utilização destes tratamentos em pacientes com MM após TACT durante um horizonte temporal de oito anos com ciclos anuais. Avaliou-se a eficácia dos métodos através de anos de vida salvos, com um modelo de Markov através do software Microsoft Excel. A lenalidomida apresenta valores de efetividade superiores em relação aos dois comparadores, da mesma forma na relação entre aos custos. A relação de custo-efetividade incremental (RCEI) da Lenalidomida em comparação com não tratar foi de R\$1.587.426/por ano de vida. Na comparação com a Talidomida a RCEI foi de R\$ 2.322.572/ano de vida salvo.

Avaliação de impacto orçamentário: O proponente apresenta um impacto no 1º ano de cerca de R\$ 24 milhões e o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 209 milhões. Os cenários pré e pós incorporação consideraram a lenalidomida em diferentes proporções, considerando que parte dos pacientes já utilizam a medicação. O impacto orçamentário desconsiderando a talidomida por não ser uma medicação coberta pela ANS, comparando apenas a lenalidomida com não tratar geraria um impacto de R\$ 55,9 milhões no primeiro ano e um total de R\$ 483,4 milhões em cinco anos na avaliação realizada pela parecerista.

Experiência internacional: A agência inglesa (NICE) está em processo de avaliação da lenalidomida para a indicação desde relatório. Em avaliação no Canadá a recomendação foi de incorporação da lenalidomida.

Considerações Finais: A lenalidomida é uma opção terapêutica para o tratamento de MM na manutenção após TACT para uso oral, sendo a única medicação com indicação em bula. A lenalidomida apresentou redução do risco de morte e aumento na sobrevida em relação aos tratamentos comparadores, porém apresentou um número maior na ocorrência de eventos adversos do tratamento de manutenção. A incorporação da lenalidomida traria um impacto orçamentário de R\$ 209 milhões, de acordo com o proponente.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 7 a 17 do documento submetido pelo proponente (9646366.PDF) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

Nas páginas 9 a 14 do documento submetido pelo proponente (9646366PDF) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento.
- (i) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A lenalidomida é um análogo da talidomida, da classe dos agentes IMiDs, e possui propriedades antineoplásicas, administrado por via oral. Descrição da tecnologia identificada nas páginas 30 a 34 do documento submetido pelo proponente (9478065-558451.PDF)

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: lenalidomida (Fonte: Registro ANVISA)

Nome comercial: REVLIMID (Fonte: Registro ANVISA)

Apresentação:

- Cada embalagem contém 14 cápsulas duras de 25 mg. (Registro ANVISA)
- Cada embalagem contém 21 cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg. (Fonte: Informada pelo proponente e conferida com o Registro ANVISA e tabela CMED)
- Cada embalagem contém 28 cápsulas duras de 10 mg ou 15 mg. (Fonte: Informada pelo conferida com o Registro ANVISA e tabela CMED)

Detentor do registro: [CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. (Fonte: Registro ANVISA)]

Fabricante: CELGENE INTERNATIONAL SÀRL - ROUTE DE PERREUX 1, 2017 BOUDRY - SUÍÇA (Fonte: Registro ANVISA)

Indicação aprovada na Anvisa: Revlimid® (lenalidomida) em terapia combinada (vide item “8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR” para maiores detalhes sobre as combinações e doses), é indicado para:

- tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante.
- em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.
- em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.

- em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.
- tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. (Transcrição da indicação que consta em bula aprovada pela ANVISA.)

Indicação proposta pelo proponente: Lenalidomida, na dose de 10 mg/dia, por via oral, nos Dias 1-28 dias em ciclos de tratamento a cada 28 dias, ou seja, de forma ininterrupta, após o transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACT).

Posologia e forma de administração: deve ser administrado por via oral praticamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas de lenalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos. Se menos de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida, o paciente pode administrar a dose. Se mais de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida no horário normal, o paciente não deve administrar a dose, mas sim administrar a próxima dose no horário normal no dia seguinte. Não administrar 2 doses no mesmo horário. [Transcrição do que consta em bula]

Contraindicações: Gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas. (Fonte: Bula)

Precauções: Gerais: Alerta de gravidez, lenalidomida é um análogo químico da talidomida, estruturalmente relacionado com a talidomida, um agente teratogênico humano conhecido que causa malformações congênitas graves com risco à vida, por este motivo, a lenalidomina é um medicamento categoria X, e para uso devem cumprir todas as condições de controle dentro do Programa de Prevenção de Gravidez (PPG).

Mieloma múltiplo refratário/recidivado: Com base em um baixo número de casos, um desequilíbrio numérico foi observado em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo tratados anteriormente com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controles, constituídos principalmente de cânceres de pele de células basais e células escamosas. Levar em consideração tanto o benefício alcançado com lenalidomida quanto o risco de segunda neoplasia primária antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Avalie cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento

utilizando a triagem padrão para a ocorrência de segunda neoplasia primária e institua o tratamento conforme apropriado. [Fonte: Bula]

Eventos adversos:

Eventos adversos mais comuns são: Edema periférico (16%-20%), fadiga (11%-34%), tontura (20%), cefaleia (9%-20%), parestesias (13%), prurido (17%-42%), rash cutâneo (8%-36%), xerodermia (11%), perda de peso (13%), hipocalcemia (7%-13%), diarreia (31%-49%), náusea (11%-30%), constipação (13%-24%), gastroenterite (23%), inapetência (14%), dor abdominal (10%-12%), vômitos (6%-12%), plaquetopenia (24%-62%), neutropenia (49%-61%), leucopenia (8%-32%), anemia (11%-31%), espasmo muscular (13%-33%), fraqueza (14%-30%), artralgia (8%-22%), dor lombar (13%-21%), câibras (18%), dor em membros (11%), epistaxe (15%), febre (14%). (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da LENALIDOMIDA como TERAPIA DE MANUTENÇÃO APÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICA (TACT) EM PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 2**.

TABELA 2 PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Indivíduos adultos com MM elegíveis ou submetidos previamente ao TACT
Intervenção (tecnologia)	Lenalidomida como terapia de manutenção após TACT
Comparação	Talidomida ou Placebo
Desfechos (outcomes)	Efetividade: Sobrevida global; sobrevida livre de eventos; PFS após segunda terapia (PFS-2); tempo até o segundo tratamento anti-MM e taxa de resposta completa (CRR) Segurança: Eventos adversos pelo tratamento, incluindo ocorrência de segunda malignidade primária (SMP) hematológica ou sólida, anemia, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica, de graus 3 e 4
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos nestas revisões.

Pergunta: O uso da lenalidomida é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes como terapia de manutenção após TACT em pacientes portadores de mieloma múltiplo quando comparado a talidomida ou placebo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca na base MEDLINE (via Pubmed), o proponente selecionou 14 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: estudos clínicos randomizados ou revisões sistemáticas com

resultados de eficácia e segurança de ledalidomida de acordo com os desfechos, comparadores e população de acordo com a pergunta PICO;

- Critério de exclusão de artigos: Não relatado pelo proponente.

Para a avaliação do risco de viés do ensaio clínico incluído, o demandante usou a ferramenta ROB da Cochrane ¹. O risco de viés, julgado pelo proponente, variou de baixo a alto risco. Para a geração da sequência aleatória e alocação sigilosa, cinco estudos incluídos pelo proponente não apresentaram informações suficientes para julgamento e foram classificadas como risco incerto. Em relação ao cegamento, 12 estudos foram considerados como baixo risco e dois estudos foram considerados como risco incerto por terem utilizados como avaliação dos desfechos exames de imagem sem informações suficiente para julgamento do cegamento dos avaliadores. Para o domínio relato seletivo, quatro estudos foram julgados como incertos por apresentarem informações divergentes do protocolo; dois estudos julgados como alto risco de viés: um estudo por apresentar dados incompletos e o outro estudo, por ter sido interrompido precocemente por falta de eficácia. Nenhum estudo apresentou outra fonte de viés.

5.2. Avaliação crítica da demanda

O proponente classificou o documento como sendo uma revisão sistemática, entretanto, ao realizar a análise crítica, constatou que o proponente apenas compilou, através de uma busca por evidências da literatura, dados para embasar o parecer técnico e assim, a parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo I - Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020** e considerou os seguintes itens como inadequados:

- Bases e dados (utilizou apenas uma base de dados);
- Estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou 14 referências, que foram todas avaliadas. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Tabela 3**.

TABELA 3 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO PROPONENTE

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Attal M et al. 2012 ²		ECR já incluído na revisão sistemática ¹⁴ analisada e incluída neste parecer técnico
Mccarthy et al. 2012 ³		ECR já incluído na revisão sistemática ¹⁴ analisada e incluída neste parecer técnico
Palumbo et al. 2014 ⁴		ECR já incluído na revisão sistemática ¹⁴ analisada e incluída neste parecer técnico
Jackson et al. 2017 ⁵		Resumo de estudo incluído apresentado em congresso.
Attal M et al. 2006 ⁶		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Barlogie, B. et al,2008 ⁷		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Spencer A. et al,2009 ⁸		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Lokhorst et al, 2010 ⁹		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Maiolino et al,2012 ¹⁰		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Morgan et al. 2012 ¹¹		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Stewart et al, 2013 ¹²		ECR com intervenção(talidomida) diferente da proposta deste parecer técnico.
Wang et al, 2016 ¹³		Revisão Sistemática que não contempla o PICO proposto.
Mccarthy et al. 2017 ¹⁴	x	
Gay et al.2018 ¹⁵		Network metanalise (comparação indireta)

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. As estratégias de buscas foram baseadas nos critérios estabelecidos pelo PICO do proponente.

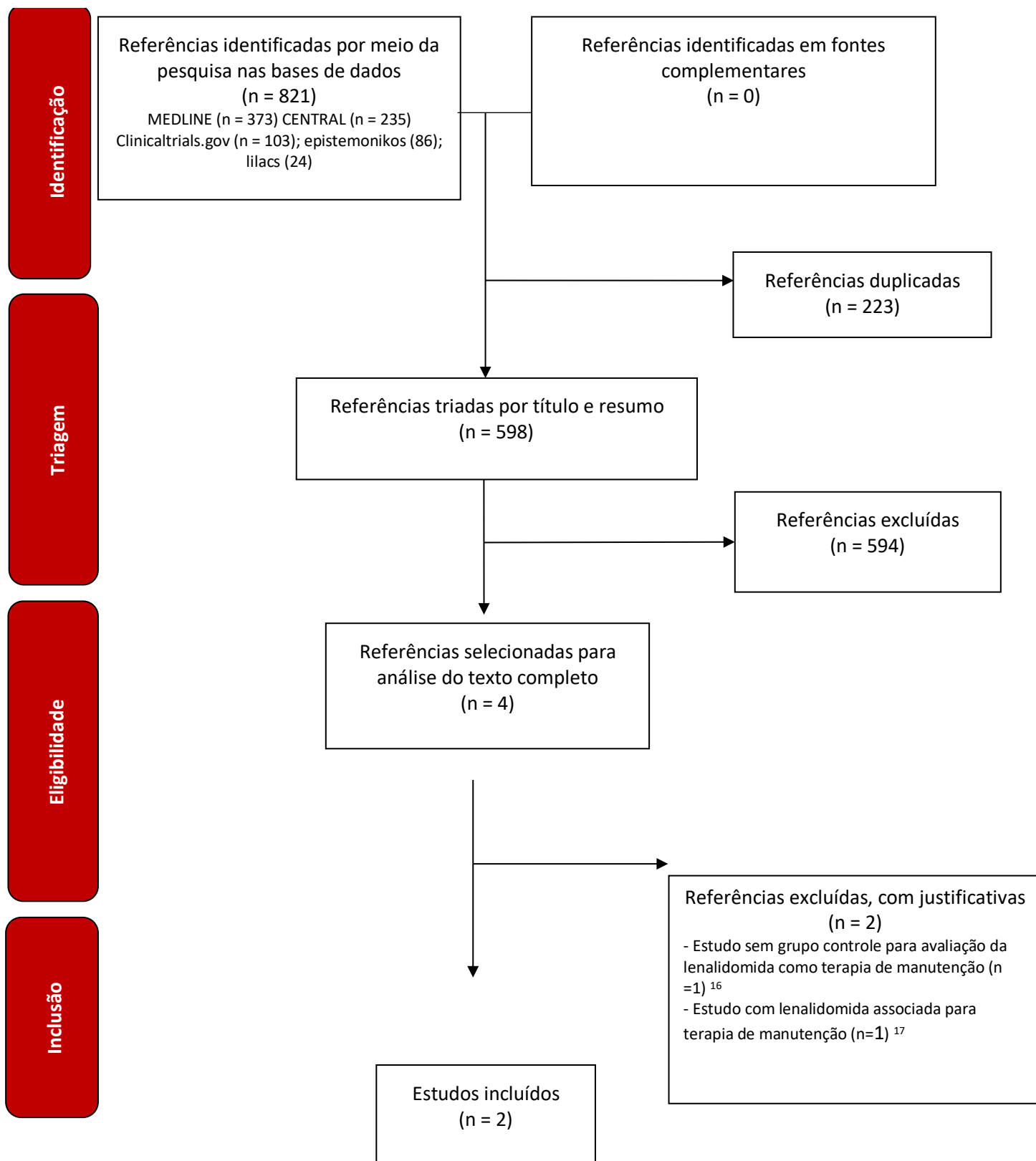
Com base na pergunta PICO apresentada pelo proponente, foram construídas estratégias de buscas combinando vocabulário controlado (MeSH) e seus sinônimos para os itens população e intervenção com data limite de publicação de 04/05/2019 e são apresentadas no **ANEXO II**. A seleção foi feita por um único parecerista por meio da plataforma Rayyan¹⁹. O processo foi realizado em duas etapas: (i)

avaliação de títulos e resumos, com exclusão de referências não relacionadas ao tema e as duplicatas e (ii) avaliação dos textos na íntegra. Os critérios de inclusão foram baseados no acrônimo PICO. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Estudos em andamento sem dados prévios para extração;
- Resumos de estudos incluídos apresentado em congressos

De acordo com os critérios de elegibilidade, foram incluídos um ensaio clínico randomizado ¹⁸ (não incluído pelo proponente) e uma revisão sistemática com 3 ECR ¹⁴. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 1**.

FIGURA 1 FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo III** descreve as principais características dos dois estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE) ou qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida global; sobrevida livre de progressão; sobrevida livre de progressão após segunda terapia.

Desfecho de eficácia:

Sobrevida global:

A revisão sistemática ¹⁴ evidenciou uma redução do risco de morte no grupo lenalidomida quando comparado ao grupo placebo ou observação (HR= 0.75; 95% CI, 0.63 - 0.90; P = .001), nível da certeza da evidencia moderado, devido às limitações metodológicas. O ensaio clínico incluído¹⁸ demonstrou que a manutenção com a lenalidomida levou a uma redução do risco de morte de 31% em comparação com placebo em um período de três anos (HR= 0.69 [95% CI 0.52–0.93]; p=0.014), nível de evidência moderado, devido as limitações metodológicas.

Sobrevida livre de progressão:

A terapia de manutenção com a lenalidomida se associou a um aumento de sobrevida (52,8 meses vs 23,5 grupos placebo ou observação): HR, 0.48; 95% CI, 0.41 - 0.55. O ensaio clinico também demonstrou um aumento de sobrevida de 57 meses (lenalidomida) vs 30 meses (placebo ou observação) HR= 0.48 [95% CI 0.40–0.58]; p<0.0001. O nível de evidência foi moderado para este desfecho, devido limitações metodológicas.

Sobrevida livre de progressão após segunda terapia (PFS 2): definido como o tempo entre a randomização de manutenção e a data da segunda doença progressiva, início do terceiro tratamento antimyeloma ou morte por qualquer causa.

A terapia de manutenção com a lenalidomida se associou a um aumento de PFS 2 (73,3 meses vs 56,7 grupos placebo ou observação): HR = 0,72, IC95% = 0,62 – 0,84. O ensaio clinico também demonstrou um aumento de sobrevida para os pacientes tratados com lenalidomida quando comparado ao grupo

placebo ou observação : HR= 0,57, 95% CI 0,44–0,73; $p < 0,0001$. O nível de evidência foi moderado para este desfecho, devido limitações metodológicas.

Desfecho de segurança

Eventos adversos:

Apenas dois estudos incluídos na revisão sistemática avaliaram os eventos adversos do tratamento de manutenção com a lenalidomida. A taxa de descontinuação, devido a eventos adversos foram observados com mais frequência no grupo da lenalidomida (29,1%) quando comparado ao grupo placebo (2,1%). O evento adverso mais frequente relatado foi problemas hematológicos (4,3% vs 2,1%). O tempo até a morte devido ao Mieloma Múltiplo foi maior no grupo lenalidomida vs placebo HR = 0,66, IC95% = 0,53 – 0,81). O nível de evidência foi moderado para este desfecho, devido limitações metodológicas.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde(22) e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo IV** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: modelagem de markov, utilizando o Microsoft Excel®, considerando três estados de transição (livre de progressão, em progressão, óbito), com estimativas baseadas em síntese da literatura a partir dos dados de sobrevida geral e sobrevida livre de progressão.
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 8 anos *como os estudos utilizados, em sua maioria, não possuíam informações até o horizonte temporal de 8 anos, o proponente precisou utilizar modelos preditivos para projeção de 60 meses, semelhante ao utilizado na proposta enviada para MM-RR.

- População-alvo: paciente em manutenção de tratamento para Mieloma múltiplo refratário/recidivado após transplante autólogo de células tronco.
- Comparador: alternativas terapêuticas para manutenção (talidomida) as disponíveis no Rol da ANS ou não tratamento.
- Taxa de desconto anual: 5% .
- Desfecho de efetividade: anos de vida ganhos (sobrevida global), e sobrevida livre de progressão.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos, custos dos medicamentos e custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais). Os custos foram estimados de acordo com uma pesquisa de mercado encomendada pelo proponente, que envolveu 51 médicos hematologistas ou oncologistas dentro do Brasil.
- Fonte dos Custos: medicamentos foram estimados a partir da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, setembro/2018) e as infusões foram estimadas a partir da média de valores das tabelas de honorários de distintas operadoras e taxa de sala proveniente de uma publicação focada na saúde suplementar.

O modelo construído pelo proponente calculou a cada ciclo (um mês) a fração de pacientes que foram a óbito (algo deduzido a partir da curva de OS), a fração de pacientes que não progrediram (derivado da curva de PFS), e os pacientes que progrediram, calculado a partir das informações anteriores.

Os proponentes realizaram a comparação, considerando a lenalidomida e as opções da talidomida ou nenhum tratamento.

A lenalidomida apresenta valores de efetividade superiores em relação aos dois comparadores, da mesma forma na relação entre aos custos. A relação de custo-efetividade incremental (RCEI) da Lenalidomida em comparação com não tratar foi de R\$1.587.426/por ano de vida salvo(AVS). Na comparação com a Talidomida a RCEI foi de R\$ 2.322.572/ano de vida salvo, conforme a tabela abaixo:

TABELA 4 RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DA LENALIDOMIDA DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO PROPONENTE

SEM DESCONTO	Cenário lenalidomida <i>versus</i> controle					
	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Lenalidomida	6,26	0,37	R\$ 1.087.636	R\$ 413.043	R\$1.116.598/AVS
	Controle (não tratar)	5,89		R\$ 674.593		
COM DESCONTO	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Lenalidomida	5,03	0,25	R\$ 925.789	R\$ 394.693	R\$ 1.587.426/AVS
	Controle (não tratar)	4,78		R\$ 531.095		
SEM DESCONTO	Cenário lenalidomida <i>versus</i> talidomida					
	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Lenalidomida	6,26	0,37	R\$ 1.087.636	R\$ 622.717	R\$ 1.720.603/AVS
	Talidomida	5,89		R\$ 464.919		
COM DESCONTO	Item	Efetividade (Expectativa de vida média)	Diferença de efetividade	Custo (Custo médio por paciente em reais)	Diferença de custo	RCEI
	Lenalidomida	5,03	0,25	R\$ 925.789	R\$ 564.347	R\$ 2.322.572/AVS
	Talidomida	4,78		R\$ 361.441		

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo V do presente documento.

A AIO foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento do mieloma múltiplo na fase de manutenção pós-transplante (TACT)
- 2) Modelo: o proponente elaborou o modelo utilizando o software Excel 2016 para a produção da AIO. Nesta análise crítica foi utilizado o software Microsoft Excel® para replicar a AIO da introdução da lenalidomida no mercado de saúde suplementar.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação: no cenário pré incorporação foi considerado que parte dos pacientes já utiliza a lenalidomida e no cenário alternativo, com a incorporação foi ampliado a proporção de pacientes que irão utilizar. As outras opções terapêuticas utilizadas são a talidomida e não tratar.
- 6) Comparador: Não tratar ou talidomida.
- 7) Delimitação da população de interesse: para definição da população o proponente contabilizou o tamanho da população coberta pela ANS, e dentro dela a incidência de mieloma múltiplo no Brasil, de acordo com a literatura e a proporção de pacientes que realizam TACT e desses os que realizam o tratamento de manutenção, contabilizando no primeiro ano o número de 279 pacientes.
- 8) Participação no mercado: Para o cenário alternativo, o proponente assumiu a participação do mercado para cada tratamento:

A-Pré incorporação terapia de manutenção:

Sem tratamento: 67%

Talidomida:16.5%

Lenalidomida: 16,5%

B-Pós-incorporação:

Sem tratamento: 35%

Talidomida:10%

Lenalidomida:55”%

O proponente apresenta um impacto no 1º ano de cerca de R\$ 24 milhões e o impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 209 milhões. Os resultados por ano apresentados na **tabela 5**.

TABELA 5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PROPONENTE

Ano	Impacto orçamentário cenário pré-incorporação	Impacto orçamentário cenário pós-incorporação	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	R\$22.141.426	R\$46.844.258	
Ano 2	R\$52.770.992	R\$92.490.920	
Ano 3	R\$85.434.676	R\$132.910.794	
Ano 4	R\$116.360.865	R\$165.551.846	
Ano 5	R\$143.240.497	R\$191.612.552	
Total	R\$419.948.456	R\$629.410.370	R\$209.461.914

Para reprodução da AIO realizada pelo proponente foi reproduzido na planilha disponibilizada pela ANS, considerando a população descrita no form roll, que não é totalmente equivalente ao utilizado no simulador do proponente. (**tabela 6**). Foram considerados apenas as opções de tratamento com lenalidomida e não tratar, não consideramos a talidomida, pois a tecnologia não é coberta pelo rol da ANS, com uma proporção pré-incorporação de 16,5% de lenalidomida e 83,5% em não tratar (tratamento de suporte) e pós-incorporação com 65% com lenalidomida e 35% apenas com tratamento de suporte..

TABELA 6 POPULAÇÃO PROJETADA

ANO	População proponente baseado no form rol
2019	279
2020	381
2021	483

2022	584
2023	686
Total	2,413

O impacto orçamentário desconsiderando a talidomida, e comparando apenas a lenalidomida com não tratar geraria um impacto de R\$ 483,4 milhões em cinco anos (**tabela 7**).

TABELA 7 AIO REALIZADA PELO PARECERISTA

Período	Cenário Referência	Cenário com incorporação	Impacto Incremental Total
2019	207,225,881.51	263,116,795.05	55,890,913.55
2020	282,985,881.20	359,310,031.95	76,324,150.76
2021	358,745,880.89	455,503,268.85	96,757,387.97
2022	433,763,135.48	550,753,434.80	116,990,299.32
2023	509,523,135.17	646,946,671.70	137,423,536.53
Total		2,275,630,202.35	483,386,288.12
	1,792,243,914.24		

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

Na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) está em processo de avaliação da Lenalidomida para o tratamento de manutenção do mieloma múltiplo após transplante autólogo de células-tronco. Disponível em:

(<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag430>)

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

Não foram encontrados no CADTH recomendações sobre o uso da lenalidomida.

- Comitê de Revisão de Especialistas do pCODR (pERC) estabelecida pelos Ministérios da Saúde provinciais e territoriais do Canadá)

Recomenda o financiamento da lenalidomida (Revlimid) como tratamento de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, seguindo células-tronco autólogas transplante

condicional à melhoria da relação custo-eficácia para um nível aceitável. No entanto, a manutenção da lenalidomida não pode ser considerada custo-benefício em comparação com o placebo.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos. Uma particularidade da lenalidomida é o risco de gravidez, dessa forma seria necessário que as pacientes em idade fértil seguissem as recomendações do Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) em consonância com a RDC 191/2017.

5.8. Considerações finais

A lenalidomida é uma opção terapêutica para o tratamento de MM na manutenção após TACT para uso oral, sendo a única medicação com indicação em bula. Foram incluídos uma revisão sistemática e um ensaio clínico randomizado, que apresentaram uma redução do risco de morte no grupo lenalidomida (nível da certeza da evidência moderado), um aumento de sobrevida (nível da certeza da evidência moderado) e maior ocorrência de eventos adversos do tratamento de manutenção com a lenalidomida (nível da certeza da evidência moderado). A incorporação da lenalidomida traria um impacto orçamentário de R\$ 209 milhões, de acordo com o proponente.

6. REFERÊNCIAS

1. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (eds) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1. Cochrane, 2011. Available from <https://www.training.cochrane.org/handbook>
2. ATTAL, M.; LAUWERS-CANCES, V.; MARIT, G.; CAILLOT, D. et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 366, n. 19, p. 1782-1791, 2012
3. MCCARTHY, P. L. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 19, p. 1770-1781, 2012. ISSN 0028-4793
4. PALUMBO, A. et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 10, p. 895-905, 2014. ISSN 0028-4793.
5. JACKSON, G. et al. Lenalidomide maintenance significantly improves outcomes compared to observation irrespective of cytogenetic risk: results of the Myeloma XI trial. *Blood*, v. 130, n. Supplement 1, p. 436-436, 2017. ISSN 0006-4971.
6. ATTAL, M. et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, v. 108, n. 10, p. 3289-3294, 2006. ISSN 0006-4971
7. BARLOGIE, B. et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 112, n. 8, p. 3115-3121, 2008. ISSN 0006-4971.
8. SPENCER, A. et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 11, p. 1788-1793, 2009. ISSN 0732-183X.
9. LOKHORST, H. M. et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 115, n. 6, p. 1113-1120, 2010. ISSN 0006-4971.
10. MAIOLINO, A. et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *American journal of hematology*, v. 87, n. 10, p. 948-952, 2012. ISSN 0361-8609.
11. MORGAN, G. J. et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 119, n. 1, p. 7-15, 2012. ISSN 0006-4971

12. STEWART, A. K. et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 121, n. 9, p. 1517-1523, 2013. ISSN 0006-4971.
13. WANG, Y. et al. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs in multiple myeloma: a meta-analysis and systematic review. *Journal Of The National Cancer Institute*, v. 108, n. 3, p. djv342, 2016. ISSN 1460-2105.
14. MCCARTHY, P. L. et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 29, p. 3279, 2017.
15. GAY, F. et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA oncology*, v. 4, n. 10, p. 1389-1397, 2018. ISSN 2374-2437
16. CAVO, M. et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 2020. ISSN 2352-3026.
17. GAY, F. et al Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*, v. 16, n. 16, p. 1617-1629, 2015. ISSN 1470-2045.
18. JACKSON, G. H. et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 1, p. 57-73, 2019. ISSN 1470-2045.
19. OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. ISSN 2046-4053

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: SISTEMA INTEGRADO DE FOTOFÉRESE para PACIENTES PÓS TRANSPLANTADOS (CÉLULA HEMATOPOIÉTICAS) COM DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO (DECH) AGUDA E CRÔNICA REFRATÁRIOS A CORTICOSTEROIDE

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			-
Autores	2	Identifica os autores.		x			-
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		x			-
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				x	-
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				16

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			x		27
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		26
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		26
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				26
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.			x		26
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.			x		26
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				27
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			-
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				27
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		27
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.			x		83-84

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			-
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				83-84
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				50 e 51
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		29-74
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				29-74
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				74
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		74
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				74
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-

Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				76-82

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Na proposta apresentada, não contém os dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais
2	Não	O proponente não identifica os autores.
3	Não	Não há declaração de qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.
4.1	Não	O proponente não apresenta um resumo executivo estruturado.
6	Parcial	O proponente não apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado propriamente dita, entretanto, apresenta o acrônimo PICO (acrônimo utilizado para estruturar a pesquisa de pergunta)
7.1	Parcial	O proponente apresenta apenas uma base de dados para a busca de evidências. É recomendado pela Colaboração Cochrane, utilizar pelo menos três bases de dados, afim de reduzir risco de viés de publicação e identificar o máximo de evidência relevante possível.
7.2	Parcial	O proponente apresenta apenas uma base de dados para a busca de evidências. É recomendado pela Colaboração Cochrane, utilizar pelo menos três bases de dados, afim de reduzir risco de viés de publicação e identificar o máximo de evidência relevante possível, entretanto, a única estratégia apresentada contempla os vocabulários controlados e seus

		sinônimos. O proponente, utilizou como população TACT e não considerou a população alvo (mieloma múltiplo). Além disso, utilizou-se do filtro para revisões sistemáticas, o que acaba excluindo da busca outros tipos de estudo como por exemplo, ensaios clínicos randomizados.
7.4	Parcial	O proponente não apresentou se utilizou ou não a busca sem restrição de data.
7.5	Parcial	O proponente não apresentou se utilizou ou não a busca com restrição e idioma.
8.2	Não	O proponente não apresenta os critérios de exclusão
8.4	Parcial	A proponente considerada revisões sistemáticas (que são consideradas o melhor nível para a tomada de decisão), entretanto, o proponente considera apenas estudos clínicos incluídos nas revisões sistemáticas (não há necessidade de incluir os mesmos estudos, já analisados pela revisão sistemáticas). Além desses estudos, o proponente considera a inclusão de estudos que avaliaram a talidomida vs placebo, o que não se justifica, mesmo sendo o medicamento indicado para a proposta em questão, uma vez que a análise da eficácia e segurança e para a ledalidomida.
8.5	Parcial	O proponente não considera a revisão sistemática incluída, apenas os ensaios clínicos.
8.6	Não	O proponente não apresentou os estudos excluídos.
9.3	Parcial	O proponente descreveu nos resultados, além dos estudos que compararam a lenalidomida vs placebo, descreveu também os resultados de estudos que compararam talidomida vs outras drogas que não a ledalidomida, comparação esta, fora do objetivo do parecer (ledalidomida vs placebo ou drogas disponíveis no rol)
10	Parcial	O proponente não apresenta o item discussão, apenas aponta os resultados de forma discurrida.
11	Parcial	O proponente não apresenta o item conclusão, entretanto, aponta no final da discussão o benefício da droga para sobrevida livre de eventos, sobrevida global e evento adverso.
13	Não	O proponente não faz recomendações para ações futuras

14	Não	O proponente não indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.
----	-----	---

(inserir outras linhas se necessário)

ANEXO II. Estratégia de busca

MEDLINE

#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)) OR ("Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Stem Cell Transplantation*" OR "Autologous Stem Cell Transplantation*") ("Lenalidomide"[Mesh] OR (IMiD3 Cpd) OR (CC 5013) OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid)

"Lenalidomide"[Mesh] OR (IMiD3 Cpd) OR (CC 5013) OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid

Total: 373

CENTRAL

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

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

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees

#5 (IMiD3 Cpd) OR (CC 5013) OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 Total: 235

LILACS

MH:(Mieloma Múltiplo) OR "Mieloma Múltiple" OR "Multiple Myeloma" OR "Mieloma Plasmocitário" OR "Mieloma de Plasmócitos" OR MH:C04.557.595.500R\$ OR MH:C14.907.454.460R\$ OR MH:C15.378.147.780.650R\$ OR MH:C15.378.463.515.460R\$ OR MH:C20.683.515.845R\$ OR MH:C20.683.780.650R\$

MH: Lenalidomida OR Lenalidomide OR (CC 5013) OR CC-5013 OR CC5013 OR (IMiD3 Cpd) OR Revlimid

Total: 24

EPISTEMONIKOS

(Multiple Myeloma) AND (Lenalidomide) OR (Revlimid)

Total: 86

Clinicaltrials.gov

Condition:
(Multiple Myeloma)

Intervention:

Lenalidomide OR Revlimid OR Revimid

Total: 103

ANEXO III – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
<p>McCarthy et al, 2017 ¹⁴</p> <p>Revisão Sistemática de 3 ECR com metanálise EUA</p>	<p>Pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado que receberam previamente transplante autólogo de célula-tronco (TACT)</p> <p>Duração em média da terapia de manutenção com lenalidomida: 28 meses</p>	<p>Lenalidomida 10mg/dia</p> <p>X</p> <p>Placebo (2 ECR); Observação-sem terapia de manutenção (1 ECR)</p>	<p>Sobrevida global (SG)</p> <p>Sobrevida livre de progressão (PFS)</p> <p>Sobrevida livre de progressão após segunda terapia (PFS 2)</p> <p>Segurança</p>	<p>O grupo da lenalidomida não atingiu a mediana de sobrevida A mediana de SG foi de 86 meses nos grupos placebo ou observação. (HR, 0.75; 95% CI, 0.63 to 0.90; P = .001)</p> <p>52.8 meses de manutenção (lenalidomida grupo) vs 23.5 (placebo ou observação grupo): HR, 0.48; 95% CI, 0.41 to 0.55</p> <p>73.3 meses de manutenção (lenalidomida) vs 56.7 (placebo ou observação grupo): HR = 0,72, IC95% = 0,62 – 0,84</p> <p>Eventos adversos emergentes (taxa de descontinuação devido EA) 29,1% (grupo lenalidomida) vs 2,1% (placebo ou observação)</p> <p>Eventos adversos (Lenalidomida vs placebo ou observação) Hematológicos (4,3% vs 2,1%) Doenças gerais e condições no local da administração (4,7% vs 1,5%) Neoplasia hematológica de tumores sólidos antes da progressão da doença (5,8% vs 2,0%) Neoplasia hematológica de tumores sólidos depois da progressão da doença (7,3% vs 4,2%)</p>	<p>Moderada (limitação metodológica)</p> <p>Moderada (limitação metodológica)</p> <p>Moderada (limitação metodológica)</p> <p>Moderada (limitação metodológica)</p>

				Tempo até a morte devido ao Mieloma Múltiplo (lenalidomida vs placebo: HR = 0,66, IC95% = 0,53 – 0,81)	
Limitações: Os estudos incluídos apresentavam metodologias diferentes (p.ex. cruzamento dos participantes do grupo placebo para lenalidomida antes de apresentarem progressão da doença ³ e interrupção da manutenção em pacientes sem progressão da doença ²) podendo impactar na padronização do tempo de duração da manutenção do tratamento. Foram incluídos nesta revisão, estudos com limitações metodológicas como risco de viés incerto para sigilo com relação a alocação e alto risco de viés para cegamento.					
Jackson et al, 2019 18 Ensaio clínico randomizado aberto fase III (EudraCT Number: 2009-010956-93) Financiado pela indústria	Pacientes com mieloma múltiplo elegíveis para receber transplante autólogo de célula-tronco (TACT) Duração em média da terapia de manutenção com lenalidomida: 31 meses	Lenalidomida 10mg/dia (n=730) X Observação (n=518)	Sobrevida livre de progressão (PFS) Sobrevida livre de progressão após segunda terapia (PFS 2) Sobrevida global	57 meses (lenalidomida grupo) vs 30 meses (observação grupo): HR= 0·48 [95% CI 0·40–0·58]; p<0·0001 O grupo da lenalidomida não atingiu a mediana de PFS 2. A mediana de PFS 2 foi de 59 meses no grupo observação: HR= 0·57, 95% CI 0·44–0·73; p<0·0001 87,5% (lenalidomida) vs 80,2% (observação grupo) : HR= 0·69 [95% CI 0·52–0·93]; p=0·014	Moderada (limitação metodológica) Moderada (limitação metodológica) Moderada (limitação metodológica)

Avaliação do risco de viés – Jackson et al, 2019 ¹⁸

Randomização: Risco de viés baixo. Os participantes foram randomizados de forma estratificada, através de um sistema de computador.

Sigilo de alocação: Risco de viés baixo. Métodos para garantir o sigilo de alocação, à randomização foi realizada por um sistema telefônico central automatizado com um algoritmo de minimização validado sobre uma equipe a parte do estudo.

Mascaramento de equipe e participantes: Alto risco para todos os desfechos abaixo. Estudo aberto e o tratamento alocado não foi mascarado pelos investigadores e pacientes.

Mascaramento de avaliadores de desfechos: Alto risco para todos os desfechos abaixo. Estudo aberto e o tratamento alocado não foi mascarado pelos investigadores e pacientes.

Dados faltantes: Risco de viés baixo para todos os desfechos. Todas as análises foram realizadas por intenção de tratar, incluindo todos os participantes randomizados para receber a dose de manutenção

Relato seletivo de desfecho: Risco baixo de viés. Desfechos relatados conforme protocolo disponível no clinicaltrialregister.eu (number 2009-010956-93)

Outras fontes de viés: nenhuma fonte de viés foi identificada.

Avaliação da qualidade do estudo McCarthy et al, 2017 ¹⁴ pela ferramenta AMSTAR

CRITÉRIOS	McCarthy et al, 2017 ¹⁴
1. Pergunta da revisão e critérios de inclusão incluem os componentes PICO	Sim
2. Protocolo reportado e justificativa de possíveis desvios	Não
3. Explicação da Seleção do desenho	Sim
4. Busca adequada	Não
5. Seleção de estudos em duplicata	Não
6. Extração de dados em duplicata	Não
7. Lista de estudos excluídos	Não
8. Descrição adequada dos estudos	Sim
9. Avaliação do risco de viés	Não
10. Informação de financiamento dos estudos	Sim
11. Combinação estatística adequada para a metanálise	Sim
12. Avaliação do impacto do risco de viés	Não
13. Discussão do impacto do viés nos resultados	Não
14. Discussão da heterogeneidade	Sim
15. Impacto do viés de publicação	Não
16. Conflito de Interesses	Sim

Anexo IV: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Lenalidomida_Mieloma múltiplo ID 9646366

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		X			
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				4
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				4-6
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				5-6

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				21
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				4
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				16-17
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				26
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				26
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				10-14
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				NA	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				22-25

[illegible]

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				33

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.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não houve identificação dos responsáveis pela análise econômica
4	Parcial	Não foi apresentado um resumo executivo mp documento da AE e AIO.
22	não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.A30:H38A27:H38A3:H38

